

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico  
I (Personalidad, Evaluación y Psicología Clínica)**



**TESIS DOCTORAL**

**La atención sostenida como marcador de vulnerabilidad de la  
esquizofrenia: una serie de meta-análisis de estudios con Test de  
Ejecución Continua (CPT)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Marta Nieto Moreno**

Director

**Carmelo Vázquez Valverde**

**Madrid, 2016**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico I**

**(Personalidad, Evaluación y Psicología Clínica)**



**TESIS DOCTORAL**

**La atención sostenida como marcador de vulnerabilidad de la esquizofrenia:**

**Una serie de Meta-análisis de estudios con Test de Ejecución Continua (CPT)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Marta Nieto Moreno**

DIRIGIDA POR:

**Dr. Carmelo Vázquez Valverde**

Madrid, 2015



*A mis padres y a mi hermano*

*A Juan, la ribera de mi río*



Esta investigación ha sido realizada, en parte, gracias a:

- Beca predoctoral de Formación de Profesorado Universitario concedida a la autora de este trabajo por el Ministerio de Educación y Cultura (FPU; Ref. 2001-0786).
- Proyecto de investigación "*Attentional markers of schizophrenia: a meta-analytical review*", financiado por New Del Amo Program/UCM. Investigadores principales: Dr. Carmelo Vázquez, UCM; Dr. Keith Nuechterlein, UCLA (USA) y Dr. Georg Matt, San Diego State University (USA).



## AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de mi tesis doctoral ha sido un camino largo a Ítaca. En este viaje, *lleno de aventuras y de conocimientos*, han sido muchas las personas que me han acompañado en diferentes momentos, con quienes he aprendido y disfrutado de la investigación sobre la psicosis. Mi agradecimiento a todas ellas.

Carmelo, gracias por ofrecerme tantas oportunidades en las que espolear mis inquietudes, transmitirme aprendizajes y valores académicos e investigadores, por tu apoyo y paciencia durante este largo viaje, y por haber confiado en mí, a pesar de mis distracciones en otros *puertos y ciudades*.

A mis compañeros de la UCM, Laura Hernangómez, Gonzalo Hervás y Paulina Rincón, con quienes compartí estudios, inquietudes intelectuales, capítulos de *Friends* y largas conversaciones. Fue una época estupenda, un lujo. A Cristina Díez-Alegría, Fili Fuentenebro y Carmen Valiente porque fomentaron (aún más) mi curiosidad por el estudio de la psicosis y me permitieron aprender a su lado en el Hospital Clínico cuando me iniciaba en la investigación.

A George Matt, Keith Nuechterlein y Juan Botella, por su apoyo metodológico en diferentes momentos de este trabajo.

A Olimpia Díaz-Mandado, por ayudarme a mantener viva la “llama” de la investigación en épocas de sequía, compartiendo nuestro interés por el estudio de las personas con problemas de salud mental, y por su apoyo emocional y pragmático en este viaje.

A los directores de la Fundación Sociosanitaria de Castilla-La Mancha, José Antonio Contreras y Susana García-Heras, porque entendieron mi interés por la investigación y que finalizar este viaje era importante para mí. A mis compañeros de trabajo de la Fundación, especialmente, a Olga Carrasco, Alberto Casas, Laura López y Susana Martínez, por haber facilitado que finalizase la tesis, y por su apoyo en su etapa final.

Gracias a mis amigos. Siempre he contado con vuestro apoyo, animándome y esperando que terminase este trabajo. Especialmente, quiero dar las gracias a Laura Martín-Ventas, Lucía, M<sup>a</sup> Carmen y Cari. Nos quedan muchos más viajes que compartir y *regalos por abrir*.

Agradecer a mis padres su amor, confianza y apoyo ilimitados. Por darme alas, enseñarme a volar y hacerme tan libre de espíritu y pensamiento. Felipe, hermano, muchas gracias por todo lo que hemos compartido y porque en este viaje siempre me has ofrecido una visión optimista y ayuda práctica para que pudiera terminarlo.

Juan, muchas gracias por tu aliento constante, por aceptar mis ausencias mientras finalizaba la tesis, confiar en mí, y estar siempre de manera incondicional, discreto, ofreciéndome todo tu apoyo con esa bondad y generosidad infinitas que te caracterizan. Y por quererme tanto. Los viajes a Ítacas son mejores desde que estás en mi vida.

Ahora que ya he llegado, esta tesis me ha ayudado a entender qué significan las Ítacas.

*Todo cuanto hemos entendido, reflexionado y comparado está dispuesto para servir a la razón. Es ésta una marcha de la comparación de una cosa a otra, de varias a una o a diversas, y por lo mismo se llama también "discurso" o "nueva poda", pues así como en la vid se cortan los sarmientos inútiles, igual en la razón, para que sólo lo útil se conserve puro, según se dice, o limpio y podado, hasta donde eso se puede alcanzar.*

Luis Vives (*Tratado del Alma*, p. 85)



## ÍNDICE

Resumen.....	15
English Summary .....	19
Capítulo 1. Esquizofrenia: Aspectos conceptuales .....	23
1.1.    Funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia .....	30
1.1.1.    Perfil y magnitud de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia .....	31
1.1.2.    Relevancia de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia .....	36
1.2.    Vulnerabilidad y esquizofrenia .....	38
1.3.    Marcadores de vulnerabilidad y endofenotipos cognitivos en la esquizofrenia .....	45
Capítulo 2. Atención sostenida y esquizofrenia .....	49
2.1.    Atención: Concepto y taxonomía.....	51
2.2.    Atención sostenida: Estudio y evaluación.....	55
2.2.1.    Test de Ejecución Continua (CPT).....	58
2.3.    Estudio de la atención sostenida con tareas CPT en la esquizofrenia .....	62
2.3.1.    Principales modalidades de CPT en el estudio de la esquizofrenia.....	63
2.3.2.    Interpretación de resultados en las tareas CPT.....	67
2.4.    El CPT como marcador de vulnerabilidad a la esquizofrenia .....	69
2.4.1.    Presencia, estabilidad e independencia de características clínicas .....	70
2.4.2.    Relación entre los déficit atencionales y modalidades de CPT .....	72
2.4.3.    Estudios con CPT en familiares.....	73
Capítulo 3. El Meta-análisis como metodología para el desarrollo científico .....	77
3.1.    Conocimiento científico y Práctica Basada en la Evidencia .....	79
3.2.    Revisiones Sistemáticas de la literatura.....	82
3.3.    Técnicas de Meta-análisis .....	84
3.3.1.    Concepto y características .....	84
3.3.2.    Ventajas, limitaciones y utilidad de las técnicas de meta-análisis .....	86
Capítulo 4. Planteamiento del presente trabajo .....	91
4.1.    Objetivos e hipótesis.....	95
Capítulo 5. Método.....	97
5.1.    Identificación y selección de estudios.....	99
5.1.1.    Búsqueda de la literatura .....	99
5.1.2.    Criterios de inclusión y exclusión de los estudios primarios .....	101
5.1.3.    Resultados de la búsqueda de la literatura .....	104
5.2.    Codificación de la información.....	106

5.2.1.	Extracción sistemática de los datos .....	106
5.2.2.	Proceso de codificación.....	108
5.3.	Análisis de datos: integración cuantitativa de los resultados .....	111
5.3.1.	Estimación del tamaño del efecto individual .....	112
5.3.2.	Estimación del tamaño del efecto medio (combinado) .....	113
5.3.3.	Evaluación de la homogeneidad del tamaño del efecto .....	114
5.3.4.	Estrategia de análisis de variables moderadoras .....	115
5.4.	Análisis del sesgo de publicación .....	117
5.5.	Análisis de la calidad de los estudios .....	118
Capítulo 6. Rendimiento en tareas CPT en Esquizofrenia y Grupos Control Normales: Revisión sistemática y Meta-análisis (Estudio 1) .....		121
6.1.	Objetivos e hipótesis.....	123
6.2.	Metodología.....	125
6.2.1.	Resultados de la búsqueda de la literatura .....	125
6.3.	Análisis descriptivo de los estudios incluidos .....	127
6.3.1.	Características de los estudios y de los participantes .....	127
6.3.2.	Características de las tareas CPT .....	130
6.4.	Resultados.....	132
6.4.1.	Estimación del tamaño del efecto medio (combinado) .....	132
6.4.2.	Análisis de variables moderadoras.....	133
6.4.3.	Análisis del sesgo de publicación .....	139
6.5.	Discusión .....	139
6.5.1.	Resumen de resultados y comparación con meta-análisis previos.....	139
6.5.2.	Análisis de variables moderadoras.....	140
Capítulo 7. Rendimiento en tareas CPT en Esquizofrenia y Grupos Control Clínicos: Revisión sistemática y Meta-análisis (Estudio 2) .....		153
7.1.	Objetivos e hipótesis.....	155
7.2.	Metodología.....	157
7.2.1.	Resultados de la búsqueda de la literatura .....	157
7.3.	Análisis descriptivo de los estudios incluidos .....	158
7.3.1.	Características de los estudios y de los participantes .....	158
7.3.2.	Características de las tareas CPT .....	160
7.4.	Resultados.....	161
7.4.1.	Estimación del tamaño del efecto medio (combinado) .....	161
7.4.2.	Análisis de variables moderadoras.....	162
7.4.3.	Análisis del sesgo de publicación .....	166
7.5.	Discusión .....	167

Capítulo 8. Rendimiento en tareas CPT en Familiares de personas con esquizofrenia y Grupos Control Normales: Revisión sistemática y Meta-análisis (Estudio 3) .....	173
8.1.    Objetivos e hipótesis.....	175
8.2.    Metodología.....	179
8.2.1.    Resultados de la búsqueda de la literatura .....	179
8.3.    Análisis descriptivo de los estudios incluidos .....	180
8.3.1.    Características de los estudios y de los participantes .....	180
8.3.2.    Características de las tareas CPT .....	183
8.4.    Resultados.....	184
8.4.1.    Estimación del tamaño del efecto medio (combinado) .....	184
8.4.2.    Análisis de variables moderadoras.....	186
8.4.3.    Análisis del sesgo de publicación .....	188
8.5.    Discusión .....	189
8.5.1.    Resumen de resultados y comparación con meta-análisis previos.....	189
8.5.2.    Análisis de variables moderadoras.....	192
Capítulo 9. Discusión general y Conclusiones.....	195
9.1.    Resumen de resultados.....	197
9.2.    Consideraciones e implicaciones conceptuales y metodológicas.....	200
9.2.1.    Los CPT como marcador de vulnerabilidad o endofenotipo de la esquizofrenia .....	200
9.2.2.    La evaluación de la atención sostenida con tareas CPT .....	204
9.2.3.    Fortalezas y limitaciones metodológicas.....	209
9.3.    Reflexión final sobre el estudio de la vulnerabilidad y endofenotipos .....	212
Bibliografía .....	215
Anexos .....	261
Anexo 1. Manual de codificación .....	263
Anexo 2. Escalas de evaluación de la calidad de los estudios .....	279
Anexo 2.1. Escala de evaluación de la calidad: Estudio 1. Esquizofrenia vs. Controles normales. ....	281
Anexo 2.2. Escala de evaluación de la calidad: Estudio 2. Esquizofrenia vs. Controles clínicos. ....	282
Anexo 2.3. Escala de evaluación de la calidad. Estudio 3: Familiares vs. Controles normales. ....	283
Anexo 3. Características de los estudios primarios incluidos en el Estudio 1: Esquizofrenia vs. Controles Normales .....	285
Anexo 3.1. Características de los estudios y de los participantes (socio-demográficas) .....	287
Anexo 3.2. Características clínicas de los participantes (I).....	293
Anexo 3.3. Características clínicas de los participantes (II): Gravedad clínica y funcionamiento .....	299
Anexo 3.4. Características de las tareas CPT.....	303
Anexo 3.5. Evaluación de la calidad de los estudios .....	307
Anexo 3.6. Tamaño del efecto individual y combinado según modalidad de CPT.....	310

Anexo 4. Características de los estudios primarios incluidos en el Estudio 2: Esquizofrenia vs. Controles Clínicos.....	315
Anexo 4.1. Características de los estudios y de los participantes (variables socio-demográficas) .....	317
Anexo 4.2. Características clínicas de los participantes .....	318
Anexo 4.3. Evaluación de la calidad de los estudios .....	319
Anexo 4.4. Características de las tareas CPT.....	320
Anexo 4.5. Tamaño del efecto individual y combinado según modalidad de CPT.....	321
Anexo 5. Características de los estudios primarios incluidos en el Estudio 3: Familiares de personas con esquizofrenia vs. Controles Normales .....	323
Anexo 5.1. Características de los estudios y de los participantes .....	325
Anexo 5.2. Evaluación de la calidad de los estudios .....	327
Anexo 5.3. Características de las tareas CPT.....	328
Anexo 5.4. Tamaño del efecto individual y combinado según modalidad de CPT.....	329

## RESUMEN

### 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los déficit cognitivos son una característica nuclear de la esquizofrenia (Heinrichs, 2005). En la actualidad, su estudio ha cobrado una gran relevancia debido a su estrecha relación con el funcionamiento de las personas con esquizofrenia (Malhotra y Schooler, 2014) y a su uso como marcadores de vulnerabilidad y endofenotipos de este trastorno (Ritsner y Gottesman, 2011).

La atención sostenida, evaluada con Tareas de Ejecución Continua (CPT; Rosvold et al., 1956), es una de las principales áreas afectadas en la esquizofrenia (Cornblatt y Keilp, 1994; Nuechterlein, 1991). Numerosos estudios han mostrado que las personas con esquizofrenia tienen un rendimiento deficitario en estas tareas en comparación con controles normales, que los déficit en la atención sostenida son estables e independientes de factores clínicos, y que están presentes en sus familiares. En el marco de los modelos de vulnerabilidad-estrés (Zubin y Spring, 1977; Nuechterlein et al., 1992), los déficit en la atención sostenida medidos con CPT han sido propuestos como marcador de vulnerabilidad y endofenotipo del trastorno (Cornblatt y Malhotra, 2001; Gur et al., 2007; Greenwood et al., 2013). Hasta la fecha, ningún estudio ha integrado cuantitativamente los resultados de estudios sobre la atención sostenida evaluada con CPT en la esquizofrenia.

El objetivo principal de este trabajo fue integrar la evidencia empírica existente sobre déficit en la atención sostenida medida con tareas CPT en la esquizofrenia mediante técnicas de meta-análisis. La hipótesis central planteada es que estos déficit son marcadores de vulnerabilidad, al reunir los siguientes criterios: a) Están presentes en personas con esquizofrenia en mayor magnitud que en controles normales; b) Son independientes de variables clínicas; c) Son específicos; su magnitud es mayor en comparación con otros grupos clínicos; d) Están presentes en sus familiares en mayor magnitud que en controles normales.

Para tal fin, en esta tesis doctoral se han realizado tres meta-análisis de estudios con tareas CPT, publicados entre 1980 y 2014, que emplean como medida de resultado el Índice de Sensibilidad. En el Estudio 1 se analiza la presencia de déficit atencionales en CPT en la esquizofrenia en comparación con controles normales, y su independencia de características clínicas. En el Estudio 2, se explora la

especificidad de estos déficit, comparando el rendimiento en tareas CPT de personas con esquizofrenia con el de controles clínicos. En el Estudio 3 se compara el rendimiento en CPT de familiares de personas con esquizofrenia con el de controles normales. En los tres meta-análisis se analiza la influencia de potenciales variables moderadoras en el tamaño del efecto (TE) mediante análisis de subgrupos y técnicas de meta-regresión simple.

## **2. RESULTADOS**

### **Estudio 1.**

En el primer meta-análisis se incluyeron 152 estudios que compararon el rendimiento en CPT de personas con esquizofrenia ( $n = 8.520$ ) con el de controles normales ( $n = 9.576$ ). El TE fue 0,89 confirmándose déficit en la atención sostenida en la esquizofrenia. El análisis de la influencia de variables moderadoras en el TE reveló que: a) el TE en los CPT más demandantes a nivel cognitivo (CPT-DS, CPT-IP, CPT-AX, CPT-AX 70) fue mayor que en los CPT más sencillos (CPT-X, CPT de Conners); b) la mayoría de las variables clínicas estudiadas no influyeron en el TE. Sólo la dosis de medicación antipsicótica, la gravedad clínica (evaluada con la escala PANSS) y la gravedad de síntomas positivos (evaluada con la escala SAPS) influyeron en el TE; c) las características socio-demográficas de los participantes tampoco afectaron la magnitud del TE, a excepción del número de hombres en los participantes con esquizofrenia; d) características extrínsecas de los estudios (como el año de publicación o la región de realización del estudio) y metodológicas (relacionadas con los criterios de selección de los participantes) no tuvieron influencia en el TE. Estos resultados no estuvieron afectados por un sesgo de publicación.

### **Estudio 2.**

En este meta-análisis se incluyeron 25 estudios que compararon el rendimiento en CPT de participantes con esquizofrenia ( $n = 1.222$ ) con el de controles clínicos ( $n = 811$ ). El TE fue 0,53, confirmándose que los déficit atencionales están presentes en la esquizofrenia con mayor magnitud que en otros grupos clínicos. En análisis de variables moderadoras reveló que la modalidad de CPT empleada

influyó en el TE: éste fue mayor para las versiones de CPT con mayor demanda cognitiva (CPT-DS, CPT-IP, CPT-AX, CPT-AX 70). Las características clínicas de los participantes no influyeron en TE, aunque éste fue menor en participantes con diagnóstico de trastorno bipolar (TE = 0,33) que en participantes con otros diagnósticos (TE = 0,55). No obstante, el análisis de subgrupos no reveló diferencias significativas entre los grupos diagnósticos de los controles clínicos. Ni características socio-demográficas, ni relacionadas con los estudios influyeron en el TE. La interpretación de los resultados estaría limitada por la influencia significativa del sesgo de publicación y por limitaciones metodológicas sobre la estrategia de búsqueda efectuada.

### **Estudio 3.**

En este meta-análisis se incluyeron 41 estudios que compararon el rendimiento en CPT de familiares de personas con esquizofrenia (n = 2.517) con el de controles normales (n = 3.092). El TE fue 0,40, indicando déficit en la atención sostenida en familiares en mayor magnitud que en la población normal. Ninguna de las variables moderadoras estudiadas influyó en el TE, aunque se observó una sensibilidad diferente en las versiones de CPT empleadas para detectar déficit atencionales en familiares. Los resultados de este trabajo no estuvieron influidos por la presencia de sesgo de publicación.

### **3. CONCLUSIONES**

Los resultados de esta tesis muestran que los déficit en la atención sostenida en la esquizofrenia medidos con CPT reúnen varios de los requisitos propuestos para marcadores estables de vulnerabilidad y endofenotipos (Nuechterlein et al., 1991; Gottesman y Gould, 2003), aunque estos déficit pueden no ser específicos del trastorno. El rendimiento en tareas CPT y su uso como marcador de vulnerabilidad está influido significativamente por la modalidad de CPT empleada. En las versiones con más carga en el procesamiento de la información y que comprometen otras funciones cognitivas (como la memoria de trabajo o el procesamiento de información clave del contexto) los déficit atencionales son de mayor magnitud. Por esta razón, se ha de considerar la influencia de procesos cognitivos subyacentes al rendimiento en las tareas de atención sostenida. Además, la alta heterogeneidad observada en los TE

nos lleva a plantear el estudio del funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia a través del análisis de subgrupos de personas con diferentes perfiles de funcionamiento cognitivo, la importancia de emplear baterías estandarizadas de evaluación y la necesidad de establecer una distinción teórica y metodológica en el empleo de tareas CPT.

## ENGLISH SUMMARY

### 1. INTRODUCTION AND AIMS OF THE STUDY

Cognitive deficits are central features in schizophrenia (Heinrichs, 2005). Nowadays, their study has gained importance as they are closely linked to the functioning of people with this disorder (Malhotra and Schooler, 2014). Furthermore, they have been proposed as possible vulnerability markers and endophenotypes of schizophrenia (Ritsner and Gottesman, 2011).

Visual sustained attention, typically measured by Continuous Performance Tests (CPT; Rosvold, et al., 1956) is one of the most affected cognitive domains in schizophrenia. On CPT tasks, current evidence supports that patients with schizophrenia show a poorer performance than normal controls, and that these deficits are stable and independent of patients' clinical status. These attentional deficits also have been found in studies with patients' non psychotic relatives. Thus, in the framework of vulnerability-stress models, deficits on CPT have been proposed as a vulnerability marker and an endophenotype of schizophrenia (Cornblatt and Malhotra, 2001; Gur et al., 2007; Greenwood et al., 2013). Yet, despite the extant evidence, there has been no comprehensive quantitative evaluation of this literature.

The main goal of this doctoral thesis has been to synthesize the existing empirical evidence about attentional deficits in sustained attention in schizophrenia, by means of meta-analysis techniques on CPT measures. The main hypothesis was that attention deficits in CPT are vulnerability markers of schizophrenia as long as they could meet the following criteria: a) CPT deficits are present in schizophrenic patients; b) CPT deficits are independent of clinical factors; c) CPT deficits are larger in schizophrenic patients than in other mental disorders; and d) CPT deficits are larger in the patients' relatives than in normal controls.

Accordingly with these general aims and hypotheses, in this doctoral thesis three meta-analysis on CPT studies published between 1980 and 2014 have been carried out. All of them use Sensitivity Index ( $d'$ ) as the dependent variable. In Study 1, the presence of deficit in CPT in schizophrenia is analyzed in comparison to normal controls, and also its relationship with clinical characteristics. In Study 2, the specificity of attentional deficit on CPT tasks is examined by comparing the performance of schizophrenic groups to clinical controls. In Study 3, the performance of schizophrenic patients' relatives

is compared to normal controls on CPT tasks. Moreover, in these three meta-analyses the influence of possible moderator variables in the effect size (ES) is analyzed through subgroups analyses and simple meta-regression techniques.

## **2. RESULTS**

### **Study 1.**

The first meta-analysis included 152 studies that compared the performance on CPT of participants diagnosed with schizophrenia (n=8,520) with normal controls (n=9,576). The ES was 0.89 which confirmed moderately large sustained attention deficits in schizophrenic patients. Further analyses of the influence of moderating variables in the observed ES revealed that: a) the ES in more cognitive and perceptual demanding CPT modalities (i.e., DS-CPT, IP-CPT, AX-CPT, AX-70 CPT) was higher than in the simplest versions of the task (i.e., X-CPT, Conners' CPT); b) most clinical variables studied did not significantly affect the ES, with the exception of the dose of antipsychotic medication, the severity of the disorder and the severity of the positive symptoms (measured by the PANSS and SAPS scales); c) the socio-demographic characteristics of the participants did not affect the ES magnitude, with the exception of the number of males with schizophrenia; d) extrinsic characteristics of the studies (i.e. publication year or the region where the study was conducted) and their methodological features (related to the selection criteria of the participants) did not have any significant effect on the ES. These results were not affected by a publication bias.

### **Study 2.**

Twenty-five studies were included in this meta-analysis. These studies compared the performance on CPT of participants diagnosed with schizophrenia (n=1,222) with that of clinical controls (n=811). The ES was 0.53, which confirmed that sustained attention deficits are larger in schizophrenic patients than in other clinical groups. The analysis of moderating variables revealed that the CPT modality used affected the ES. More specifically, the ES was higher for CPT versions with higher cognitive demands (i.e., DS-CPT, IP-CPT, AX-CPT, AX-70-CPT) than for less demanding versions. Clinical

characteristics of the participants did not significantly affect the ES, although it was lower in bipolar disorder patients (ES=0.33) than in patients with other disorders (ES=0.55). However, subgroups analyses did not show any significant differences among the diagnostic groups of clinical controls. Neither socio-demographic characteristics nor the quality of the studies significantly affected the ES. The result of this study questions the specificity of sustained attention deficit in schizophrenia. Nevertheless, its interpretation is limited by the significant influence of publication bias and by methodological limitations on the coverage of the published literature.

### **Study 3.**

Forty-one studies were included in the third meta-analysis. These studies compared the performance on CPT of schizophrenic patients' relatives (n=2,517) with that of normal controls (n=3,092). The ES was 0.40, which highlighted that the presence of sustained attention deficits in relatives was higher than in normal population. None of the studied moderating variables significantly affected the ES. Overall, the results of this study were not affected by any publication biases.

### **3. CONCLUSIONS**

The results of this study point out that sustained attentional deficits in schizophrenia measured by CPT fulfill most of the conditions proposed for candidates of vulnerability markers and endophenotypes (Nuechterlein et al., 1991; Gottesman and Gould, 2003). Yet, according to our results, the performance on the CPT may does not satisfy the condition of specificity (i.e, the deficits also appear in other disorders such as bipolar disorder).

Another relevant conclusion of the present study is that attentional performance on CPT tasks is significantly affected by the modality of CPT used. Specifically, the attentional performance is poorer in those versions with higher sensory-perceptual load, working memory load or context-processing demands. Therefore, it should be taken into account the influence of other cognitive process underlying the performance on sustained attentional tasks like the CPT.

Finally, the high heterogeneity observed on the ES allows us to consider the need to explore, in further studies, subgroups of people with different cognitive profiles. Furthermore, a future challenge for this type of research will be to use valid measures of performance selected according to their characteristics (e.g., level of cognitive demands) and based on solid theoretical and methodological bases.

## **CAPÍTULO 1. ESQUIZOFRENIA: ASPECTOS CONCEPTUALES**



## **CAPÍTULO 1. ESQUIZOFRENIA: ASPECTOS CONCEPTUALES**

El término “esquizofrenia” alude a uno de los problemas de salud mental más graves, complejos y que mayor impacto negativo tiene en las personas con este trastorno y en sus familiares, planteando grandes retos en la investigación, en su abordaje clínico y en la organización y gestión de servicios sociosanitarios.

Se estima que la esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas en el mundo y que produce discapacidad moderada o grave en el 60% de los casos. La prevalencia media estimada se sitúa en torno a 4 por 1.000 habitantes (Saha, Chant, Welham y McGrath, 2005) y el riesgo relativo medio de mortalidad asociada a este trastorno, en comparación con población sana, es de 2,6 (Eaton et al., 2008). La incidencia anual es de 15,2 por 100.00 habitantes, siendo mayor en hombres que en mujeres (1,42:1,00) (McGrath, Saha, Chant y Welham, 2008). Puesto que su inicio es temprano (generalmente en la adultez joven) y por su fuerte impacto en el funcionamiento de la persona y en el desarrollo de sus proyectos personales y vitales, en el ranking de los Años de Vida con Discapacidad ocupa el quinto y sexto puesto (hombre y mujeres respectivamente), siendo responsable del 1% de la Carga Global de Enfermedad (CGE). Además, supone el 7,4% de los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALYS), un 7,1% de Años de Vida Perdidos y, en el caso de que el trastorno esté en la fase aguda, es el que contribuye con mayor peso a la discapacidad en el conjunto de todos los trastornos mentales en los estudios de la CGE (peso = 0,756) – Whiteford et al., 2013.

Dada su repercusión en la salud de la población, la esquizofrenia tiene un fuerte impacto económico. En España se ha estimado que su coste anual es de 1.970 millones de euros: 926 millones debidos a costes directos no sanitarios y 1.044 millones a los costes directores sanitarios. En consonancia con otros países occidentales, supone un 2,7% del gasto sanitario público en nuestro país (Oliva-Moreno, López-Bastida, Osuna-Guerrero, Montejo-González y Duque-González, 2006). Su

impacto económico sería aún mayor si tuviéramos en cuenta los costes indirectos derivados de la incapacidad laboral y muerte prematura, los costes intangibles asociados al sufrimiento de las personas con esquizofrenia y de sus familiares, y a sus dificultades para su integración plena en la sociedad debidas, no sólo a las dificultades relacionadas con la sintomatología, sino también al estigma social y discriminación asociados a este diagnóstico (Corrigan, 1998; Thornicroft, Brohan, Rose, Sartorius y Leese, 2009).

A nivel clínico, la esquizofrenia se caracteriza por la existencia de un conjunto de síntomas que se agrupan en: a) síntomas positivos (alucinaciones, ideas delirantes, trastornos del pensamiento); b) síntomas negativos (abulia, apatía, alogia, anhedonia, alogia, aislamiento social, aplanamiento afectivo, etc.); c) desorganización del pensamiento y la conducta (descarrilamiento, neologismos, estereotipias, lentitud psicomotora, etc.); y d) alteraciones cognitivas, especialmente en la memoria, la atención y en las funciones ejecutivas (van Os y Kapur, 2009). Estas últimas han cobrado mayor relevancia en la caracterización de la esquizofrenia y en el estudio de su etiología más recientemente, como se expondrá más adelante.

La conceptualización y estudio de la esquizofrenia ha suscitado un gran interés para clínicos e investigadores de diferentes disciplinas (psicología, genética, biología, sociología, neurología, etc.), dada su heterogeneidad clínica y la complejidad de su etiología, constituyendo un *reto para toda la ciencia y para el método científico en general* (Ruiz-Vargas, 1987, p. 17). Además, su estudio ha promovido interesantes debates y reflexiones de gran calado intelectual sobre su conceptualización y validez como entidad nosológica (p.ej., Bentall, Jackson y Pilgrim, 1988; Read, Mosher y Bentall, 2006).

Con frecuencia se hace alusión a este trastorno como una entidad nosológica definida y limitada, pese a que su heterogeneidad clínica se puso de manifiesto en sus primeras descripciones a finales del siglo XIX y comienzos del siglo XX. Cuando el psiquiatra suizo Eugene Bleuler acuñó el término “Esquizofrenia” y publicó la conocida obra *La demencia precoz o el grupo de las esquizofrenias* (Bleuler, 1911) se refirió explícitamente a la expresión de diversas entidades, diferenciándose así de la propuesta de Emil Kraepelin, quien había descrito la “Demencia Precoz” (Kraepelin, 1919) como una entidad única y discreta diferenciándola de la parafrenia y de la psicosis maniaco-depresiva, así como de la

enfermedad descrita previamente por Alzheimer (entendida como psicosis orgánica cuyo inicio, a diferencia de la demencia precoz, sería más tardío) y que agrupaba una serie de entidades que previamente ya habían sido descritas (Berrios, Luque y Villagrán, 2003; Cutting y Shepherd, 1987).

Desde estas primeras descripciones, la fenomenología de la esquizofrenia se ha basado fundamentalmente en el estudio de los síntomas, como características fundamentales del trastorno. No obstante, a través de la historia, las manifestaciones fenomenológicas se han articulado de forma diferente, ofreciendo visiones distintas del trastorno. Ya en las descripciones clásicas encontramos discrepancias marcadas.

Inicialmente, Emil Kraepelin describió la *demencia precoz* a través de criterios basados en síntomas y en su proceso evolutivo. Para el psiquiatra alemán, la concepción de la *demencia precoz* se fundamentó en las siguientes premisas teóricas: 1) se trata de una entidad unitaria; 2) de curso crónico y con mala evolución; 3) los síntomas, llamados hoy negativos, serían su principal característica: a) alteraciones del pensamiento: incoherencia, pérdida asociativa e ideas delirantes; b) alteraciones de la atención: distracción por estímulos irrelevantes; c) alteraciones emocionales: la pérdida del afecto o deterioro de la expresión emocional y embotamiento; d) conductas estereotipadas; e) presencia de alucinaciones; 4) siendo consciente de la heterogeneidad entre los individuos, Kraepelin distinguió varios subtipos en la *demencia precoz* en función de los síntomas: paranoide, catatónica y hebefrénica.

Eugene Bleuler concedería menos importancia al curso evolutivo del trastorno, y haría más énfasis en la sintomatología presente en el paciente desde un punto de vista transversal, siendo crucial la disociación o desconexión de las funciones psíquicas o *división o fragmentación del proceso de pensamiento*. A diferencia de Kraepelin, para el psiquiatra suizo los síntomas fundamentales del grupo de las esquizofrenias serían el autismo, la ambivalencia, la afectividad embotada y la pérdida en la asociación de ideas (conocidas como las “cuatro A”). El síntoma primario de la esquizofrenia sería la *pérdida en la asociación* en los procesos del pensamiento, mientras que los delirios y alucinaciones serían síntomas accesorios al estar también presentes en la psicosis maniaco-depresiva. Además, Bleuler ampliaría los límites conceptuales del trastorno, incluyendo otros trastornos psicóticos con

sintomatología afectiva (actualmente, el trastorno esquizoafectivo) y otras formas más leves de la esquizofrenia (esquizofrenia simple).

En los años siguientes a su descripción, el interés se centró fundamentalmente en la búsqueda (infructuosa) de síntomas patognomónicos de la esquizofrenia. Guiado por esta idea, Kurt Schneider (Schneider, 1997) diferenció entre síntomas de primer rango y de segundo rango. Los primeros estarían causados directamente por la enfermedad y les atribuyó un valor diagnóstico: sonoridad del pensamiento, voces dialogadas, voces comentadas de la propia actividad, vivencias de influencia corporal, influencia, imposición y robo del pensamiento, transmisión del pensamiento, percepción delirante, y afectos y acciones inferidos o interferidos. En los síntomas de segundo rango se agruparían la ocurrencia delirante, la perplejidad, el empobrecimiento afectivo, cambios afectivos y alteraciones sensoriales.

Esta ordenación de síntomas, y la distinción de síntomas primarios y secundarios, tuvo una gran influencia en las definiciones operativas posteriores de la esquizofrenia, siendo precursora de los primeros sistemas de clasificación diagnóstica (i.e. DSM-III; APA, 1980) y manteniéndose prácticamente invariable hasta la actualidad. De hecho, y hasta principios de 1990, los trabajos relacionados con el diagnóstico se centraron en el estudio de la dicotomía de síntomas positivos y negativos (Andreasen y Flaum, 1991; Jablensky, 2010). Así, y desde el punto de vista diagnóstico, la heterogeneidad clínica de la esquizofrenia se ha tratado de resolver mediante la agrupación en diferentes categorías y subtipos diagnósticos a través de modelos categoriales descriptivos que enfatizan sus manifestaciones clínicas (síntomas) y cuyo máximo exponente son los actuales sistemas de clasificación diagnóstica (i.e. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales; DSM y la Clasificación Internacional de Enfermedades; CIE).

El estudio científico de las funciones cognitivas en la esquizofrenia (objeto del presente trabajo) se ha desarrollado principalmente desde la perspectiva categorial, pese a que se han propuesto alternativas psicopatológicas para el estudio de la esquizofrenia basadas en modelos dimensionales y en el estudio de síntomas específicos, que contarían con mayor apoyo empírico y validez (Cuesta, Peralta, y Serrano, 2000) - Tabla 1.

Tabla 1. Evolución de las principales escuelas psicopatológicas hasta el momento actual (Cuesta et al., 2000, con actualizaciones)

PERSPECTIVA CATEGORIAL		
<i>Enfoques clásicos</i>		
Escuela de Kraepelin, Bleuler, Jaspers, Schneider		CIE y DSM
Escuela de Wernicke-Kleist-Leonhard		Desarrollo minoritario
Escuela francesa		Influencia en ámbito francófono
Esquizofrenias positivas y negativas		No ha sido validado este sistema clasificatorio
PERSPECTIVA DIMENSIONAL		
A nivel de enfermedades	Psicosis única	Antiguo modelo, recientemente retomado (Crow, Kendell)
A nivel de síndromes	Positivos / Negativos	Modelo de 3 síndromes (psicosis, desorganización y negativo)
	Síndromes multidimensionales	Subdimensionalización
A nivel de síntomas	Análisis de los síntomas	Desarrollo de una nueva psicopatología (Berrios)
		Análisis de síntomas individuales (Bentall, Garety, Costello, Persons)
		Criterios RDoC

La definición de esquizofrenia se sigue manteniendo sobre modelos descriptivos basados en síntomas que, como suele ocurrir en psicopatología, tampoco son específicos de este trastorno. Desde la perspectiva categorial, en la última revisión del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5; APA, 2013) se propuso la inclusión de déficit cognitivos en la atención sostenida, memoria y funciones ejecutivas en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia, reconociéndose su carácter nuclear en la caracterización del trastorno (Keefe, 2008; Lewis, 2004). Finalmente, estos déficit no fueron incluidos en el DSM-5 debido a que se juzgó insuficiente su valor discriminante respecto a otros trastornos limítrofes como el trastorno bipolar o el trastorno esquizoafectivo (Tandon et al., 2013). No obstante, el estudio de la cognición sigue ocupando un lugar central en la investigación habiéndose incluido en planteamientos actuales alternativos a la base sintomática del DSM, como los Criterios de Dominios de Investigación (RDoC) del *National Institute of Mental Health* (p.ej., Cuthbert, 2014; Sanislow et al., 2010; ver Tabla 1).

## **1.1. FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN LA ESQUIZOFRENIA**

Las alteraciones en la cognición (habilidades de velocidad de procesamiento de información, atención, aprendizaje, memoria verbal y visual, memoria de trabajo, razonamiento y resolución de problemas, etc.) son características cardinales de la esquizofrenia (Elvevåg y Goldberg, 2000; Heinrichs, 2005).

Su estudio y comprensión se remonta a las primeras observaciones y descripciones fenomenológicas de este trastorno. Kraepelin y Bleuler destacaron las alteraciones en el funcionamiento cognitivo como una característica fundamental de la esquizofrenia. Ambos psiquiatras, basándose en las observaciones de pacientes y en su experiencia clínica, concluyeron que las personas con esquizofrenia tenían afectadas diversas áreas cognitivas: la atención, la memoria, el razonamiento y el juicio. Por ejemplo, Kraepelin observó una disminución considerable en la eficiencia mental. Bleuler también destacó alteraciones en el funcionamiento cognitivo, en concreto en la asociación de ideas, como principal característica de la esquizofrenia, siendo éstas más importantes para el psiquiatra suizo que los síntomas secundarios (delirios y alucinaciones). Además de este tipo de observaciones clínicas, los estudios sobre quejas subjetivas de los pacientes revelaron la importancia de los déficit cognitivos en estos pacientes, destacándose las dificultades para mantener la atención (Freedman y Chapman, 1973; McGhie y Chapman, 1961).

El estudio científico de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia ha ocupado un lugar relevante en la Psicología experimental, especialmente a partir de los años 60 con el auge de la Psicología Cognitiva y la aplicación del paradigma del Procesamiento de la Información para su estudio (p.ej., Braff, Saccuzzo y Geyer, 1991; Braff, 1993; Bredgaard y Glenthøj, 2000; Nuechterlein y Dawson, 1984). Desde este marco teórico-conceptual comenzaron a realizarse innumerables trabajos que mostraron que las personas con esquizofrenia procesaban inadecuadamente la información, proponiéndose diferentes explicaciones sobre el funcionamiento y los déficit cognitivos en la esquizofrenia. Todas ellas convergían en la idea de que la disfunción cognitiva básica de la esquizofrenia se encontraba en el procesamiento anormal o defectuoso de la información (Ruiz-Vargas, 1991). A partir de los años 70, el interés por el estudio científico del funcionamiento cognitivo en este trastorno se enfatiza motivado por la hipótesis de una implicación neurológica funcional-estructural en trastornos

como la esquizofrenia y la entrada en escena de la neuropsicología en el estudio de los trastornos mentales (Keefe, 1995).

Cuesta, Peralta y Zarzuela (2000) distinguen tres etapas en el estudio del funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia. En la primera, en la década de los años 70, el interés se dirigió a identificar y definir déficit cognitivos comparando el funcionamiento de personas con esquizofrenia con el de controles sanos, pacientes con daño cerebral y personas con otros diagnósticos psiquiátricos, en baterías de evaluación estandarizadas como la Batería de Luria-Nebraska o la Escala de Inteligencia de Wechsler. Durante la década de los años 80, los trabajos se dirigieron a profundizar en los déficit cognitivos y estudiar su especificidad, empleando pruebas específicas para valorar diferentes funciones cognitivas. Finalmente, en la década de los años 90, la investigación se centró en el estudio sobre la relación de los déficit cognitivos con otras variables del trastorno (como la edad de inicio, duración del episodio, sintomatología, etc.) y en su tratamiento.

En la actualidad, una de las principales líneas de investigación es la identificación de marcadores de vulnerabilidad y endofenotipos cognitivos para el estudio de la etiología de la esquizofrenia, como describiremos más adelante.

### **1.1.1. Perfil y magnitud de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia**

Tradicionalmente, las principales funciones cognitivas en las que se ha observado mayor deterioro en la esquizofrenia han sido las funciones atencionales, de memoria y las funciones ejecutivas (p.ej., Rund y Borg, 1999). No obstante, la evidencia acumulada muestra la existencia de déficit cognitivos en un amplio rango de dominios y tareas de evaluación (p.ej., Keefe y Harvey, 2012), coincidente así con la ya referida heterogeneidad clínica que caracteriza este trastorno.

Pese a estar presentes en diferentes funciones cognitivas, la gravedad de los déficit cognitivos en la esquizofrenia varía de unas a otras. Para su estudio, una de las estrategias más habituales ha sido comparar el rendimiento de personas con esquizofrenia en diferentes tareas experimentales y pruebas de evaluación con el de individuos sanos. El grado de deterioro se establece comparando su desviación típica (DT) respecto a la de su grupo normativo: si la DT es inferior entre 0,5 y 1 puntos, se considera que

estarían levemente afectadas; entre 1 y 2 DT inferiores indicaría una afectación moderada; y de 2 a 5 DT por debajo de la media de controles sanos, deterioro grave. Conforme a estos criterios, los déficit en la vigilancia serían una de las áreas cognitivas más afectadas en la esquizofrenia (Harvey y Sharma, 2002) –

Tabla 2.

Tabla 2. Gravedad del deterioro en las áreas cognitivas en la esquizofrenia  
(Traducido de Harvey y Sharma, 2002)

Leve	Moderada	Grave
Habilidades perceptivas	Distracción	Aprendizaje
Memoria (de reconocimiento)	Memoria (evocación)	Funciones ejecutivas
Denominación	Memoria de trabajo	Vigilancia
	Memoria inmediata	Velocidad motora
	Habilidades visuo-motoras	Fluidez verbal

Los estudios de meta-análisis han contribuido a integrar y sintetizar la numerosa evidencia científica disponible sobre déficit cognitivos en la esquizofrenia en las últimas décadas. Heinrichs y Zakzanis (1998) publicaron el primer meta-análisis que compara el rendimiento de personas con esquizofrenia con el de controles sanos en un amplio rango de dominios cognitivos. En su revisión, incluyen 204 estudios publicados entre 1980 y 1997, mostrando que en todas las áreas estudiadas, las personas con esquizofrenia tienen un rendimiento inferior al de los controles sin patología, y que la esquizofrenia se caracteriza por déficit cognitivos en un amplio rango de tareas y áreas, cuya gravedad varía de unas a otras. El tamaño del efecto medio (esto es, la magnitud de la diferencia del rendimiento en pruebas cognitivas entre sujetos con esquizofrenia y controles sin patología) fue de 0,92, indicando que los controles sanos puntúan casi una desviación estándar por encima (mejor funcionamiento) que los participantes con esquizofrenia (Heinrichs, 2005).

Posteriormente, dos trabajos de meta-análisis que actualizan la revisión de estudios del trabajo de Heinrichs y Zakzanis (1998) hasta 2012, han mostrado resultados similares: en pruebas de evaluación cognitiva las personas con esquizofrenia tienen un rendimiento deficitario entre 0.5 y 1.5 desviaciones típicas por debajo de los sujetos control sin diagnóstico psiquiátrico (Dickinson, Ramsey y Gold, 2007;

Schaefer, Giangrande, Weinberger y Dickinson, 2013). Los principales resultados de estos meta-análisis se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Descripción de resultados de 3 estudios de meta-análisis que comparan el funcionamiento cognitivo de personas con esquizofrenia con el de controles normales en el periodo 1980-2012 (Modificado de Schaefer et al., 2013).

Meta-análisis						
	Heinrichs y Zakkanis (1998)		Dickinson et al. (2007)		Schaefer et al. (2013)	
Periodo de tiempo	1980-1997		1995-2006		2006-2012	
Nº de estudios incluidos	204		37		100	
<b>Participantes con esquizofrenia</b>	Media (DT)		Media (DT)		Media (DT)	
Porcentaje de hombres	82,4		---		66,8	
Edad	34,4 (10)		31,5 (7,3)		35,1 (9,5)	
Educación	12,0 (1,1)		12,3 (1,1)		12,1 (2,6)	
Duración del trastorno	12,5 (7,6)		9,1 (5,9)		13,2 (9,3)	
<b>Principales resultados según dominios cognitivos y pruebas de evaluación</b>	<b>Tamaño del efecto</b>	<b>Tamaño muestral ESZ</b>	<b>Tamaño del efecto</b>	<b>Tamaño muestral ESZ</b>	<b>Tamaño del efecto</b>	<b>Tamaño muestral ESZ</b>
Tamaño del efecto combinado	0,92	7.420	0,98	1.961	1,02	8.617
Velocidad de procesamiento	0,95				1,25	
Digit symbol coding	1,11	1.240	1,57	1.961	1,55	3.680
Test del Trazo (TMT) – Parte A	0,7	1.204	0,88	1.081	0,90	3.114
Cociente intelectual (CI)					1,13	
CI estimado o general	1,1	1.018	1,19	863	1,11	3.273
CI premórbido	0,42	1.069	0,59	450	0,72	2.087
WAIS-Vocabulario	0,53	2.046	0,9	586	0,76	1.791
WAIS-Diseño de bloques	0,46	1.166	0,84	607	0,71	2.179
Fluidez					1,11	
Fluidez – letras	---	---	0,83	1.213	0,98	2.300
Fluidez – categorías	---	---	1,14	462	1,21	3.166
Memoria de trabajo					0,89	
Digit span forward	0,69	440	0,73	175	0,63	1.970
Digit span backward	0,82	440	0,86	155	1,01	2.026
Memoria episódica. Aprendizaje verbal	1,41	1.088	---	---	1,23	
Aprendizaje de historias	---	---	1,19	863	1,41	2.358
Aprendizaje de listas	---	---	1,25	1.254	1,30	4.730
Aprendizaje no verbal	0,74	379	0,82	544	1,10	1.949
Funciones ejecutivas						
Test del Trazo (TMT) – Parte B	0,8	1.387	0,92	1.190	1,08	3.362
WCST – Categorías	1,01	1.387	0,81	1.018	0,87	2.999
WCST – Errores de perseveración	1,06	1.387	0,79	1.295	0,90	2.393
Atención sostenida/Vigilancia	1,18	417	---	---	---	---
CPT- IP	---	---	0,86	260	1,10 <sup>d</sup>	1.257
CPT- DS	---	---	0,66	96	1,04 <sup>TR</sup>	750
CPT- AX	---	---	1,13	265	---	---
CPT- Conners	---	---	1,02	218	---	---

DT = Desviación típica; ESZ = Esquizofrenia; WAIS = Escala de Inteligencia de Wescheler; WCST = Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin; CPT: Test de Ejecución Continua; d<sup>l</sup>: Índice de sensibilidad; TR: Tiempo de reacción.

Tal y como se observa en la Tabla 3, en estos tres meta-análisis, el tamaño de efecto combinado es grande, conforme a los criterios establecidos por Cohen (1988), variando de 0,92 (Heinrichs y Zakzanis, 1998) a 1,02 (Schaefer et al., 2013). En todas las pruebas de evaluación cognitiva, el rendimiento de los sujetos con esquizofrenia es deficitario en comparación con el de los controles, mostrando déficit cognitivos de magnitud moderada-grande. Además, se observa variabilidad en los tamaños del efecto en las diferentes pruebas y dominios cognitivos estudiados, que se ha de interpretar con cautela pues, tal y como señalan Fioravanti y colaboradores (Fioravanti, Bianchi y Cinti, 2012; Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti y Clare, 2005), existe variación en las medidas específicas empleadas para su estudio, en los procedimientos de selección de los grupos control de comparación, en el tamaño muestral de los estudios, y en las características de los participantes (como la edad, sexo o el tipo de pacientes), observación ésta que también es comentada en el estudio de déficit cognitivos en personas con primer episodio psicótico (Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone y Seidman, 2009).

Los estudios de meta-análisis sobre un dominio cognitivo específico o tarea de evaluación, también confirman la existencia de déficit en áreas como la memoria (Aleman, Hijman, de Haan y Kahn, 1999; Forbes, Carrick, McIntosh y Lawrie, 2009; Pelletier, Achim, Montoya, Lal y Lepage, 2005; Piskulic, Olver, Norman y Maruff, 2007; Wang et al., 2009), las funciones ejecutivas (Johnson-Selfridge y Zalewski, 2001; Li, 2004), la velocidad de procesamiento de información (Dickinson et al., 2007; Knowles, David y Reichenberg, 2010) o la fluidez verbal (Bokat y Goldberg, 2003; Henry y Crawford, 2005). A este respecto, cabe destacar la ausencia de estudios de meta-análisis específicos sobre los déficit en atención sostenida/vigilancia, pese a su relevancia en la esquizofrenia, y que son objeto de esta tesis.

La iniciativa *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS), tras un proceso de consenso de expertos en el estudio de la esquizofrenia, ha sistematizado los principales dominios cognitivos afectados en la esquizofrenia: la velocidad de procesamiento, la atención/vigilancia, la memoria de trabajo, el aprendizaje y memoria verbal, el aprendizaje y memoria visual, el razonamiento y solución de problemas, y la cognición social (Green et al., 2004; Nuechterlein et al., 2004). Además, ha desarrollado la Batería Cognitiva de Consenso MATRICS (MCCB) que proporciona un conjunto de pruebas de evaluación que son, en la actualidad, el “gold estándar” de los

ensayos clínicos sobre eficacia de tratamientos en el funcionamiento cognitivo. Entre ellas, se incluye el Test de Ejecución Continua de Pares idénticos (CPT-IP) para la evaluación de la atención sostenida/vigilancia (Tabla 4), de cuyo estudio nos ocupamos en este trabajo. En todos los dominios cognitivos evaluados con la MATRICS, el rendimiento de las persona con esquizofrenia es mayor a una desviación típica por debajo de la media en comparación con controles normales (Kern et al., 2011).

Tabla 4. Dominios cognitivos de la Batería Cognitiva de Consenso MATRICS (MCCB) y pruebas de evaluación para cada dominio (Nuechterlein et al., 2008)

Dominio cognitivo	Prueba de evaluación
<i>Velocidad de procesamiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test del Trazo, Parte A (<i>Trail Making Test, Part A; TMT-A</i>)</li> <li>• Evaluación Breve de la Cognición en Esquizofrenia: Subtest de Codificación de Símbolos (<i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding; BACS-SC</i>).</li> <li>• Test de fluidez verbal semántica: animales (<i>Category Fluency Test: Animal naming</i>).</li> </ul>
<i>Atención sostenida/Vigilancia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de Ejecución Continua: Versión de Pares Idénticos (<i>Continuous Performance Test: Identical Pairs; CPT-IP</i>).</li> </ul>
<i>Memoria de trabajo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Spatial Span</i> de la Escala de Memoria de Wechsler-III; <i>Letter-Number Span: Spatial Span (LNS)</i></li> </ul>
<i>Aprendizaje y memoria verbal</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins-Revisado (<i>Hopkins Verbal Learning Test-Revised; HVL-R</i>)</li> </ul>
<i>Aprendizaje y memoria visual</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de Memoria Visuoespacial Breve-Revisado (<i>Brief Visuospatial Memory Test—Revised; BVMT-R</i>)</li> </ul>
<i>Razonamiento y resolución de problemas</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Batería de Evaluación Neuropsicológica: subtest de laberintos (<i>Neuropsychological Assessment Battery; NAB</i>)</li> </ul>
<i>Cognición social</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso; (<i>Emotional Intelligence Test: Managing Emotions; MSCEIT</i>)</li> </ul>

Si los déficit en estas funciones cognitivas son globales o generalizados, o si por el contrario, son específicos o selectivos, es una cuestión de debate. La mayoría de los estudios apoyan la idea de que existe un deterioro generalizado en el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia; los estudios de meta-análisis revisados previamente confirmarían que todas las funciones cognitivas están afectadas. En esta línea, algunos autores mantienen que existe un deterioro global que explicaría los déficit observados en otras funciones cognitivas (p.ej., Dickinson, Ragland, Gold y Gur, 2008), mientras que otros autores plantean que déficit en dominios como la velocidad de procesamiento, por ejemplo, (Schatz, 1998) explicarían gran parte de los déficit observados en otras funciones.

A pesar de que las alteraciones en el funcionamiento cognitivo son muy frecuentes en la esquizofrenia, hay estudios que sugieren que entorno al 27% de los pacientes (y el 85% de la población

general) no muestran déficit cognitivos (Palmer et al., 1997) y que en entre el 20 y el 25% de las personas con esquizofrenia, su funcionamiento se solapa con el de controles sin patología en varios dominios cognitivos (Heinrichs, 2005). A este respecto, otros autores (Kremen, Seidman, Faraone, Toomey, y Tsuang, 2000; Wilk et al., 2005) plantean que el hecho de puntuar dentro de los valores normales de la población general no implica que las personas con esquizofrenia no tengan déficit en la cognición, si se tiene en cuenta su capacidad premórbida y la estimación del funcionamiento cognitivo, manteniendo que los déficit cognitivos son una característica central del trastorno.

### **1.1.2. Relevancia de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia**

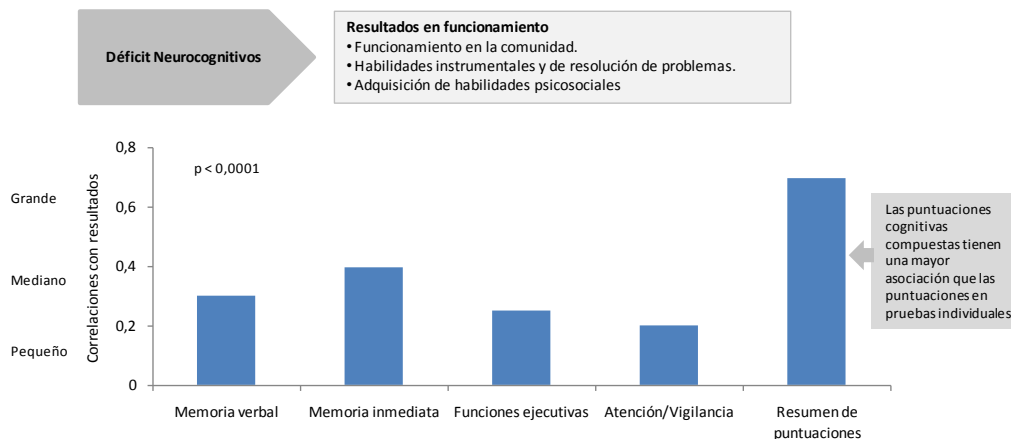
Fruto de décadas de investigación, hasta la fecha se ha producido una cantidad abrumadora de investigaciones que destacan la relevancia del funcionamiento cognitivo en las personas con esquizofrenia y en la comprensión y tratamiento de este trastorno por varias razones.

En primer lugar, porque los déficit en diferentes dominios cognitivos caracterizan la esquizofrenia en sus fases iniciales o prodrómicas y en los primeros episodios (Fusar-Poli et al., 2012; Simon et al., 2007), están presentes con independencia de que los sujetos estén recibiendo o no medicación antipsicótica (Fatouros-Bergman, Cervenka, Flyckt, Edman, y Farde, 2014; Mesholam-Gately et al., 2009), y permanecen estables a lo largo del tiempo, no siendo secundarios de la sintomatología psicótica (Bozikas y Andreou, 2011; Szöke et al., 2008).

Además, las alteraciones en la cognición preceden y predicen la aparición de trastornos del espectro de la esquizofrenia. En las últimas décadas se han desarrollado numerosos estudios longitudinales de seguimiento de niños con alto riesgo a desarrollar esquizofrenia hasta su adultez. Por ejemplo, los resultados del *New York High-Risk Study* con hijos de madres con diagnóstico de esquizofrenia mostraron que las medidas de memoria inmediata, habilidades motoras y de atención sostenida en la infancia predecían trastornos del espectro de la esquizofrenia en la etapa adulta (Cornblatt, Obuchowski, Roberts, Pollack y Erlenmeyer-Kimling, 1999; Erlenmeyer-Kimling et al., 2000).

Posiblemente, uno de los aspectos más relevantes es que las alteraciones cognitivas han mostrado una estrecha relación con el funcionamiento cotidiano de las personas con esquizofrenia y con su calidad de vida (Figura 1).

Figura 1. Relación entre déficit cognitivos y resultados en el funcionamiento: resultados de estudios de meta-análisis (Malhotra y Schooler, 2014)



Alteraciones en la memoria verbal, la atención y las funciones ejecutivas son potentes predictores del funcionamiento y competencia social, de la adquisición de habilidades y resolución de problemas (Bowie et al., 2008; Green, Kern, Braff, y Mintz, 2000; Green, 1996) y del desempeño e inserción laboral de los pacientes (Nuechterlein et al., 2011) en mayor medida que la sintomatología psicótica. Además, los déficit cognitivos están relacionados con un deterioro en la calidad de vida percibida (Aksaray, Oflu, Kaptanoğlu y Bal, 2002; Ritsner, 2007; Tolman y Kurtz, 2012).

Finalmente, los estudios con poblaciones de alto riesgo a desarrollar esquizofrenia, como los familiares de primer grado, han puesto de manifiesto la presencia de déficit cognitivos similares, aunque de menor magnitud, a los de las personas con esquizofrenia (p.ej., Agnew-Blais y Seidman, 2012; Snitz, MacDonald y Carter, 2006). Dado que los familiares tienen mayor riesgo a desarrollar este trastorno en comparación con la población general, y que comparten vulnerabilidad genética con sus familiares afectados (Gottesman, 1991), el hecho de que tengan un patrón similar de funcionamiento cognitivo deficitario (en la atención, la memoria, las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento de la información, etc.) reflejaría aspectos clave de la vulnerabilidad, motivando la identificación y estudio de marcadores de vulnerabilidad y endofenotipos de la esquizofrenia.

Por todas estas razones, las alteraciones cognitivas son en la actualidad uno de los principales objetivos de la investigación y del tratamiento de la esquizofrenia (Hyman y Fenton, 2003). Los programas de rehabilitación cognitiva, que emplean una gran variedad de tareas, pruebas de evaluación, técnicas, estrategias compensatorias, de aprendizaje, etc. ha mostrado su eficacia sobre la mejora de las funciones cognitivas, junto a intervenciones de rehabilitación psicosocial, promoviendo la recuperación de la personas con esquizofrenia (Cella, Reeder, y Wykes, 2015; McGurk, Twamley, Sitzer, McHugo, y Mueser, 2007; Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, y Czobor, 2011). En relación al tratamiento con antipsicóticos, la evidencia disponible indica que éstos tienen poco efecto en los déficit cognitivos y que su mejoría parece estar debida a la reducción de otros síntomas más que al efecto directo sobre la cognición (Goff, Hill y Barch, 2011; Miyamoto, Miyake, Jarskog, Fleischhacker y Lieberman, 2012).

## **1.2. VULNERABILIDAD Y ESQUIZOFRENIA**

La esquizofrenia es un trastorno complejo, de etiología multifactorial, en cuya aparición están implicados factores genéticos, biológicos y ambientales (Gejman, Sanders y Duan, 2010; Mirsky y Duncan, 1986; van Os y Kapur, 2009). A pesar de los avances en su investigación, actualmente no existe una teoría única concluyente que explique su origen. Los modelos de vulnerabilidad-estrés, con valor heurístico, han sido una de las propuestas más influyentes en el estudio de su etiología y en el desarrollo de estrategias de intervención.

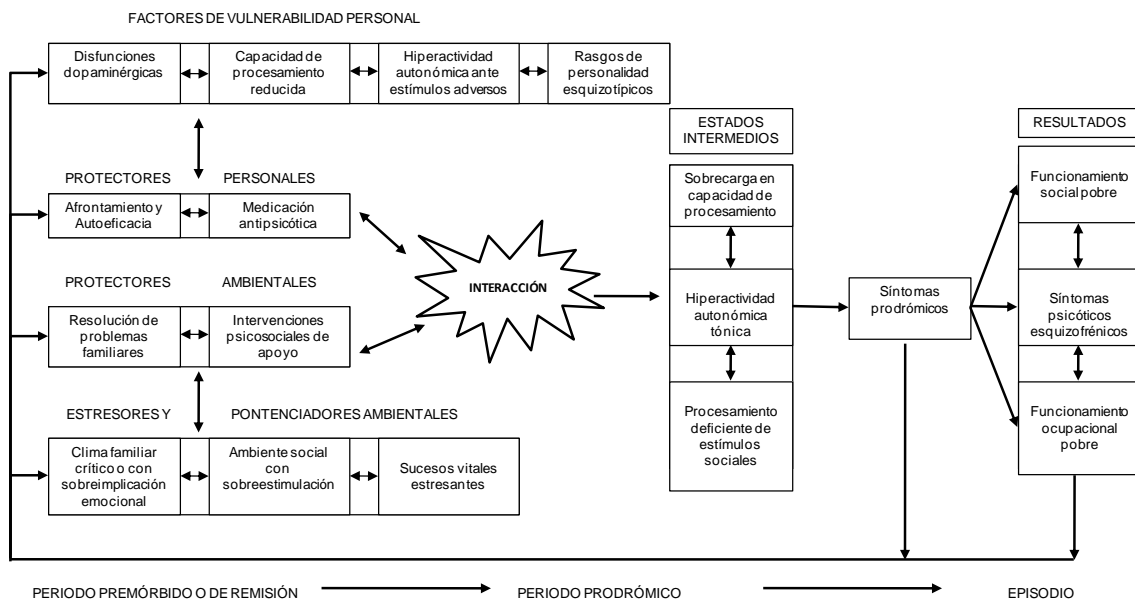
Zubin y Spring (1977) introducen el concepto de “vulnerabilidad” en el estudio científico de la etiología de la esquizofrenia. Anteriormente, David Rosenthal había formulado el modelo de diátesis-estrés (Rosenthal, 1970), retomando la idea de la vulnerabilidad psicogenética descrita en trabajos previos como los del psicólogo Paul Meehl (Meehl, 1962). El influyente trabajo *Vulnerability: A new view of schizophrenia* (Zubin y Spring 1977) propuso, como su título indica, una nueva visión de la esquizofrenia, superando planteamientos puramente biológicos, al resaltar la importancia que tanto los factores innatos de predisposición o vulnerabilidad (genética o adquirida durante el neurodesarrollo) como los factores de riesgo ambientales tienen en la aparición del trastorno.

El modelo de vulnerabilidad-estrés plantea que cada persona estaría “dotada de un grado de vulnerabilidad que, en circunstancias adecuadas, se expresaría en un episodio de enfermedad esquizofrénica” (Zubin y Spring, 1977). Existiría, por tanto, una predisposición o vulnerabilidad permanente que sólo ante la presencia de acontecimientos estresantes daría lugar a la aparición de episodios psicóticos. Esta predisposición no siempre tiene un origen genético, sino que también puede estar determinada por factores etiológicos adquiridos como complicaciones perinatales o estrés familiar. Además, el modelo de vulnerabilidad-estrés propone que factores ambientales pueden incrementar el riesgo de recaída o de aparición de un nuevo episodio psicótico, y que factores moderadores (p.ej., red de apoyo social) amortiguan el impacto de factores ambientales estresores, modificando el umbral de tolerancia al estrés de cada individuo.

La observación del curso intermitente en una gran proporción de personas con esquizofrenia, llevó a Zubin y Spring a distanciarse de la idea de cronicidad (característica de la *demencia precoz* descrita por Kraepelin), exponiendo la ya clásica idea de que lo que es realmente estable en la esquizofrenia es la vulnerabilidad, no la enfermedad, y que el curso de los trastornos esquizofrénicos es episódico y no crónico.

Posteriormente, otros autores han desarrollado el modelo original de vulnerabilidad – estrés de Zubin y Spring (1977). Las propuestas de Nuechterlein y colaboradores (Nuechterlein, et al., 1992; Nuechterlein y Dawson, 1984) describen factores de vulnerabilidad personal, y factores personales y ambientales protectores y estresores. Este modelo plantea que factores genéticos y psicobiológicos de vulnerabilidad interactúan con factores protectores y estresores. Fluctuaciones en factores de vulnerabilidad o en estresores ambientales situarían a la persona en estados intermedios que preceden a la aparición de los síntomas psicóticos (Figura 2). Además, estos autores introdujeron los déficit en el procesamiento de la información entre los factores de vulnerabilidad al estrés, destacando los déficit en la atención en tareas de alta carga de procesamiento de la información (evaluados mediante tareas de laboratorio). Este modelo estimuló la investigación sobre marcadores de vulnerabilidad, fundamentalmente desde el paradigma del procesamiento de la información, y el estudio de las disfunciones atencionales en la esquizofrenia, planteando que la política de asignación de recursos limitados de procesamiento estaba influida por el nivel de activación y estrés.

Figura 2. Modelo de diátesis-estrés (Nuechterlein et al., 1992)



En el estudio de la vulnerabilidad a la esquizofrenia, resulta de interés la distinción propuesta entre tipos de marcadores de vulnerabilidad (Green y Nuechterlein, 1999; Nuechterlein et al., 1992; Nuechterlein et al., 1991):

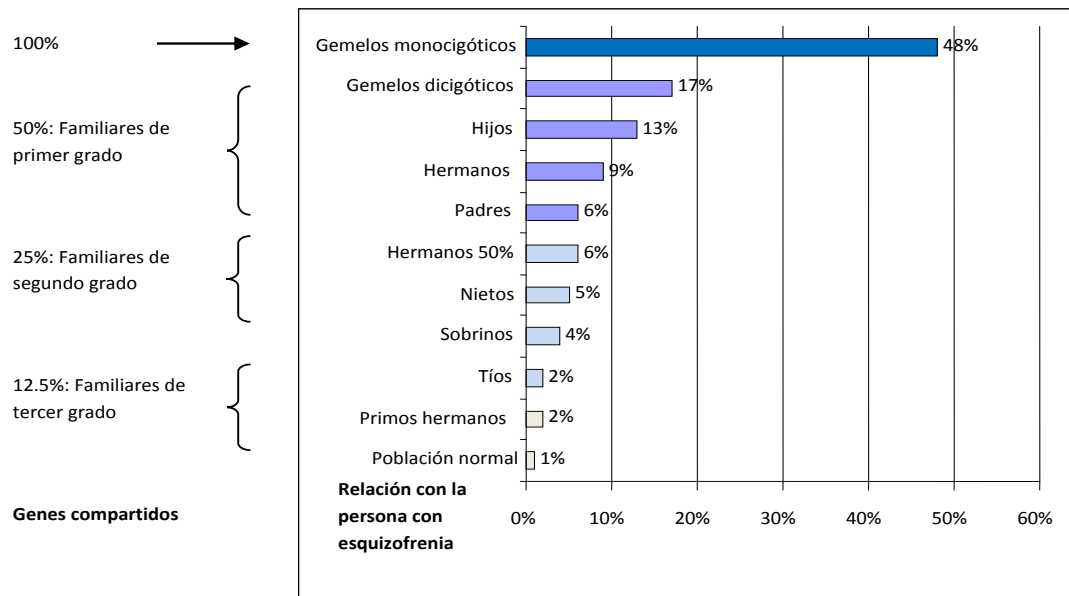
- Los indicadores o marcadores de vulnerabilidad *episódicos* son anomalías que sólo están presentes durante los episodios psicóticos, desapareciendo en los periodos de remisión. Los indicadores episódicos predecirían resultados clínicos a corto plazo, siendo útiles en la evaluación de la mejoría clínica y en la eficacia del tratamiento. No obstante, estos indicadores no representan características persistentes asociadas a la vulnerabilidad a la esquizofrenia.
- Los indicadores *mediadores* son características anómalas permanentes en periodos de remisión clínica y en los episodios psicóticos, pero que se acentúan durante la exacerbación de síntomas psicóticos, es decir, covarían con el grado de sintomatología. Estos factores pueden tener relación con factores de vulnerabilidad genética y estar presentes en poblaciones de alto riesgo, facilitando así la identificación de personas con riesgo a desarrollar esquizofrenia.
- Los indicadores o marcadores de vulnerabilidad *estables* están presentes antes, durante y después de la aparición del episodio psicótico, y ha de reunir una serie de requisitos: a) ser más frecuentes en personas que tienen el trastorno (en este caso, la esquizofrenia), que en las que no lo tienen; b) ser estables e independiente de la presencia de la sintomatología, estando presente en periodos de

remisión; c) estar presentes en personas que, sin haber tenido la enfermedad, tienen un alto riesgo para desarrollarla (por ejemplo, familiares biológicos de personas con esquizofrenia); d) ser específicos, esto es, estar asociados a la esquizofrenia y no a otros trastornos mentales no relacionados con el espectro de la esquizofrenia. La definición de marcador estable de vulnerabilidad es similar al concepto de endofenotipo, como veremos más adelante.

En definitiva, los modelos de vulnerabilidad-estrés plantean que la esquizofrenia sería el resultado de una vulnerabilidad (entendida como un rasgo duradero, permanente y mecanismo causal que actúa en la aparición del trastorno) que se activa con la presencia de factores de riesgo, esto es, variables o factores que empíricamente están relacionados con un aumento en la probabilidad de aparición del trastorno (Ingram y Luxton, 2005). Además de su importancia en el estudio de la etiología de la esquizofrenia, los modelos de vulnerabilidad-estrés fueron la base para el desarrollo de terapias cognitivo-conductuales (p.ej., Fowler, Garety y Kuipers, 1995), de entrenamiento cognitivo integrado (Brenner, Roder y Hodel, 1994), o de programas de estrategias de afrontamiento (Tarrier et al., 1993), siendo modelos de referencia en el tratamiento y rehabilitación psicosocial de la esquizofrenia (Pastor, Blanco, y Navarro, 2010; Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente, 2009).

Los conocimientos actuales sobre epidemiología y genética indican un alto grado de heredabilidad de la esquizofrenia (Sullivan, 2005). Los trabajos epidemiológicos clásicos con familiares, gemelos y los estudios de adopción (Neiderhiser, 2001) han apoyado la idea de la vulnerabilidad genética a la esquizofrenia. El trabajo de Gottesman (1991), basado en datos de estudios familiares desarrollados durante décadas, muestra que cuanto mayor es el grado de asociación familiar, mayor es el riesgo a desarrollar el trastorno (Figura 3).

Figura 3. Riesgo vital en familiares de personas con esquizofrenia en función de cuatro grados de relación genética (Gottesman, 1991)



En concreto, los familiares de primer grado de personas con esquizofrenia tienen más riesgo de desarrollar el trastorno que la población general (Kendler, McGuire, Gruenberg y Walsh, 1994; Parnas, et al., 1993). Igualmente, los estudios con gemelos también apoyaron la existencia de un componente genético en la esquizofrenia. Generalmente este tipo de estudios compara las tasas de concordancia entre gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ), encontrando un mayor grado de concordancia en los primeros y siendo la probabilidad de aparición del trastorno en gemelos MZ tres veces mayor que en gemelos DZ (Kallmann, 1994; Kendler, 1983). Los estudios de adopción, que comparan la prevalencia del trastorno en niños adoptados con la prevalencia encontrada en sus familias biológicas y de adopción, muestran que las personas adoptadas hijas de un familiar biológico con esquizofrenia tienen más probabilidad de desarrollar el trastorno que las que no tienen un progenitor con dicho diagnóstico (Kety et al., 1994; Tienari y Wynne, 1994).

Los estudios de genética molecular han mostrado la existencia de varios genes y “loci” ligados e implicados en la patofisiología del trastorno. Aunque sus resultados no son concluyentes, plantean la existencia de ligamiento en varios “loci” que estarían asociados a diferentes funciones metabólicas y hormonales (p.ej., Kavanagh, Tansey, O’Donovan y Owen, 2015). Recientemente, el *Psychiatric*

*Genomics Consortium* ha llegado a identificar hasta 108 loci asociados con el riesgo para la esquizofrenia, aunque ninguno de ellos por sí solos está asociado con un riesgo sustancial, su combinación poligénica supondría un aumento de 20 veces el riesgo a desarrollar el trastorno. Un hallazgo de especial interés (por su implicación en el estudio de la vulnerabilidad y endofenotipos) es que el riesgo genético para la esquizofrenia no es específico, y que asociaciones genómicas similares se encuentran también en otros trastornos mentales (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

Como hemos descrito anteriormente, los factores genéticos no son suficientes por sí mismos para explicar el desarrollo posterior de la esquizofrenia. En esta línea, estudios como el de Gottesman y Erlenmeyer-Kimling (2001) muestran que en torno al 60% de las personas con esquizofrenia no tienen historia familiar previa del trastorno, y que el 87% de los hijos de, al menos, un progenitor con esquizofrenia, no desarrollarán el trastorno, mostrando la relevancia de los factores de riesgo y protección en la aparición del trastorno.

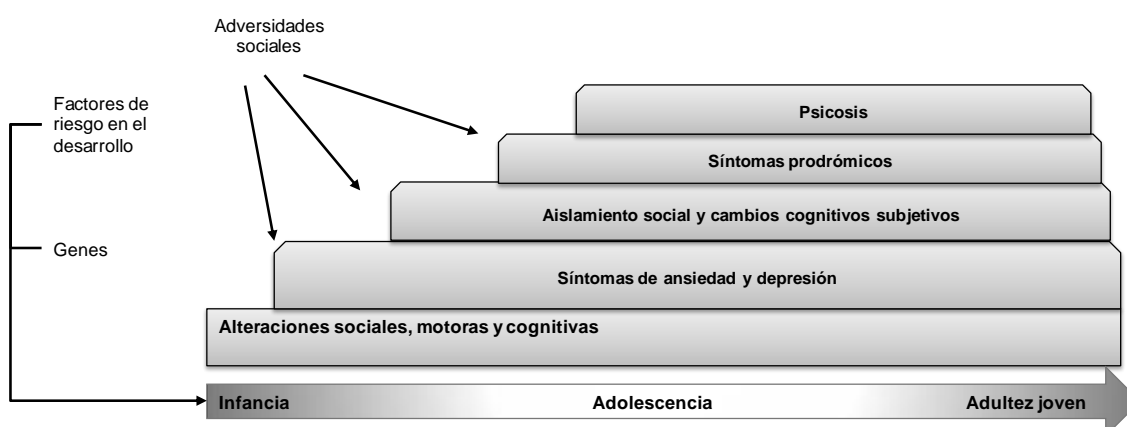
En esta línea, van Os, Rutten y Poulton (2008) subrayan la importancia de concepto “interacción” entre factores genéticos y ambientales. Actualmente, la hipótesis de la interacción Genes-Ambiente (G x A) atribuye un rol causal a la sinergia y coparticipación de genes y factores ambientales en la causa de la esquizofrenia, en la que el efecto de uno de ellos es condición para el otro (The European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Interactions Gene-Environment, 2008). Diversos genes implicados y responsables de una vulnerabilidad específica e innata al trastorno (cuya implicación sería desigual) interaccionarían de forma compleja entre sí y con factores ambientales. Estos últimos, de naturaleza biológica o psicosocial ejercerían un efecto patogénico en personas que previamente tenían vulnerabilidad genética. En la Tabla 5 se resumen los factores de riesgo identificados con la esquizofrenia en la actualidad.

Tabla 5. Riesgo relativo estimado para la esquizofrenia debido a factores de riesgo genéticos y ambientales (MacDonald y Schulz, 2009; Tandon, Keshavan y Nasrallah, 2008; Varese et al., 2012)

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Riesgo relativo medio (aproximado) si está presente el factor de riesgo</b>
Historia familiar de esquizofrenia	2 - 70
Cualquier variación en genes específicos	1,1 - 1,5
Complicaciones obstétricas y perinatales (p.ej., bajo peso al nacer, hipoxia, daños en el SNC, infección gripal de la madre, etc.)	2 - 3
Infección materna en el primer o segundo trimestre	2 - 3
Desnutrición grave	2,3
Toxoplasmosis gondii anticuerpos	2,73
Experiencias estresantes y trauma en la infancia (p.ej., abuso sexual, físico o psicológico, abandono, muerte de los padres, acoso)	2,78
Migración	2 - 3
Urbanidad	2 - 3
Nacer en invierno o primavera	1,1
Consumo de cannabis o estimulantes	2 - 3
Edad paterna > 35 años	3,8
Sexo masculino	1,4

A modo de conclusión, la esquizofrenia es un trastorno de etiología heterogénea, en el que están implicados diferentes mecanismos etiopatogénicos. La mejor comprensión de marcadores de vulnerabilidad al trastorno y la identificación de sus factores de riesgo, permite no sólo comprender mejor su etiología y desarrollo, sino el diseño de estrategias de prevención y de tratamiento. La Figura 4 describe la trayectoria de desarrollo de la esquizofrenia, su manifestación clínica y la influencia de los factores de riesgo.

Figura 4. Trayectoria de la esquizofrenia que muestra la evolución de los síntomas y de los factores de riesgo (Howes y Murray, 2014)



### **1.3. MARCADORES DE VULNERABILIDAD Y ENDOFENOTIPOS COGNITIVOS EN LA ESQUIZOFRENIA**

Como acabamos de describir, la idea de la vulnerabilidad y heredabilidad genética a la esquizofrenia ha promovido numerosos estudios de investigación sobre su etiología. Gottesman y Gould (2003) introducen el concepto de “endofenotipo” en el estudio de la genética de los trastornos mentales, adquiriendo su estudio una gran popularidad hasta la actualidad. Su investigación se plantea como una alternativa teórica al problema de la heterogeneidad fenotípica de la esquizofrenia, al centrar el objeto de estudio en variables que mediarían entre el genotipo de la esquizofrenia y su fenotipo (los síntomas), solventando de este modo la clásica dependencia de la sintomatología en el establecimiento de diagnósticos y entidades nosológicas.

Los endofenotipos son definidos como expresiones observables y medibles de vulnerabilidad, que se transmiten de forma hereditaria, ligados a factores genéticos, cuya presencia aumenta el riesgo a desarrollar el trastorno, y que reflejan alteraciones en funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas, mostrando procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad.

Al igual que los marcadores estables de vulnerabilidad, los endofenotipos han de reunir una serie de características (Gottesman y Gould, 2003): (1) Estar asociados con la enfermedad; (2) Ser hereditarios; (3) Ser independientes del estado clínico, estando presentes en las fases activas y de remisión del trastorno; (4) Estar presentes en familiares biológicos de primer grado no afectados por la enfermedad en mayor grado que en la población general; (5) Estar presentes en familiares afectados en mayor magnitud que en familiares sanos (cosegregación); y (6) Ser específicos, esto es, estar fuertemente asociados con el trastorno de interés en comparación con otros trastornos mentales (Chan y Gottesman, 2008).

En la esquizofrenia, el análisis de endofenotipos ha cobrado gran relevancia en el estudio de sus factores genéticos, con la idea última de desarrollar nuevos tratamientos. La estrategia de identificación de endofenotipos se ha centrado en su observación clínica y medición cuantitativa (p.ej., observar que la distraibilidad es característica en las personas con esquizofrenia y emplear medidas de laboratorio para su estudio), en analizar su posible carácter hereditario y sus bases genéticas y neurobiológicas (Braff, Greenwood, Swerdlow, Light y Schork, 2008).

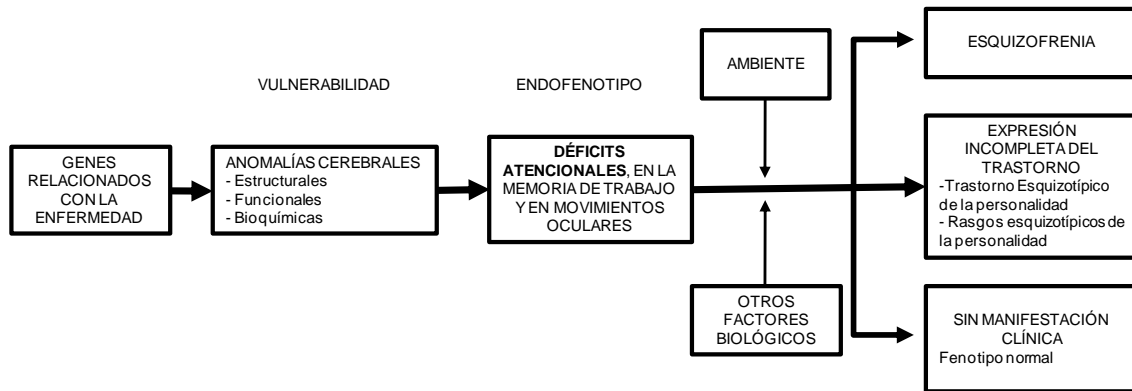
Los déficit cognitivos son uno de los endofenotipos y marcadores de vulnerabilidad propuestos para el estudio de la esquizofrenia (p.ej., Allen, Griss, Folley, Hawkins y Pearlson, 2009; Gur et al., 2007), siendo un gran número los trabajos dedicados a su estudio, como los desarrollados por el Consorcio sobre la Genética de la Esquizofrenia, COGS (Braff y Light, 2005; Greenwood et al., 2013; Gur, et al., 2007). En esta misma línea, el *Cognitive Genomics Consortium* (COGENT) ha mostrado una asociación significativa entre un déficit cognitivo general y marcadores genéticos (Lencz et al., 2014).

Las alteraciones en la cognición reúnen varios de los requisitos de los marcadores de vulnerabilidad y endofenotipos. Como hemos descrito anteriormente, además de hallarse en un alto porcentaje de personas con esquizofrenia, los déficit cognitivos están presentes en fases premórbidas e iniciales del trastorno (Fatouros-Bergman et al., 2014; Fusar et al., 2007; Mesholam-Gately et al., 2009; Woodberry, Giuliano y Seidman, 2008), permanecen relativamente estables a lo largo del tiempo (Bozikas y Andreou, 2011; Szöke et al., 2008), son independientes de otras características relacionadas con el trastorno, como la sintomatología o la medicación antipsicótica, y también se ha mostrado su presencia en trastornos del espectro de la esquizofrenia (Bora, Yucel y Pantelis, 2009b). Los estudios sobre personas con alto riesgo a desarrollar esquizofrenia también han puesto de manifiesto que sus familiares sin diagnóstico psiquiátrico tienen un patrón de alteraciones cognitivas similar al de sus familiares afectados, de magnitud intermedia entre éstos y la población general (Kremen et al., 1994; Sitskoorn, Aleman, Ebisch, Appels y Kahn, 2004; Snitz et al., 2006; Szöke et al., 2005).

Desde el modelo del Neurodesarrollo, los déficit cognitivos también son considerados endofenotipos del trastorno. Propuesto en los años 80 en Inglaterra (Murray y Lewis, 1987) y Estados Unidos (Weinberger, 1987), la idea central de este modelo es que la esquizofrenia es un trastorno causado por una lesión que interfiere en el desarrollo temprano del Sistema Nervioso Central (presente en los primeros meses de gestación) debida a la acción de factores genéticos-hereditarios y/o congénitos, y que posteriormente interactúa con los procesos madurativos del cerebro en diferentes etapas de su desarrollo y con factores de riesgo ambientales. La esquizofrenia se entiende como una alteración precoz en el neurodesarrollo que culminaría en su expresión clínica durante la adolescencia o adultez temprana, y en la que las funciones cognitivas se verían afectadas a lo largo del desarrollo. En este sentido, déficit cognitivos sutiles en áreas como la atención, estarían presentes con carácter previo

al desarrollo del trastorno. En este modelo, Cornblatt y Malhotra (2001) identifican déficit cognitivos en la atención y la memoria de trabajo como endofenotipos de la esquizofrenia (Figura 5).

Figura 5. Modelo de Neurodesarrollo (Cornblatt y Malhotra, 2001)



Inicialmente, Braff y Light (2005) analizaron la magnitud del tamaño del efecto en un conjunto de pruebas cognitivas en personas con esquizofrenia y del espectro de este trastorno (i.e. familiares biológicos de primer grado y personas con trastorno esquizotípico de la personalidad) y en controles sin patología. Aunque basado en un número reducido de estudios, propusieron endofenotipos cognitivos para el estudio genético de la esquizofrenia entre los que destacaron la memoria de trabajo, los tiempos de reacción, el funcionamiento ejecutivo, el enmascaramiento visual retroactivo y la atención sostenida evaluada con Tests de Ejecución Continua (CPT). Posteriormente, el conjunto de endofenotipos cognitivos de la esquizofrenia ha sido ampliado a otras funciones (p.ej., Ritsner y Gottesman, 2011). En los últimos años, el Consorcio de Endofenotipos Genéticos de la Esquizofrenia (COGS) ha realizado diferentes estudios sobre la compleja base genética de este trastorno, proponiendo 12 endofenotipos (3 neurofisiológicos y 9 neurocognitivos) con medidas para su estudio descritos en la Tabla 6. Los déficit en la atención sostenida visual, evaluada con tareas CPT, son uno de los principales marcadores cognitivos de vulnerabilidad a la esquizofrenia o endofenotipos de cuyo estudio nos ocuparemos en el siguiente capítulo.

Tabla 6. Endofenotipos neurofisiológicos y cognitivos propuestos para la esquizofrenia por el COGS (Greenwood et al., 2013)

<b>Endofenotipo</b>	<b>Descripción</b>	<b>Medida</b>
<i>Inhibición prepulso (PPI)</i>	Inhibición del reflejo de repuesta de sobresalto en el proceso preatencional ante un estímulo de baja intensidad en un intervalo de 60 ms.	Porcentaje de inhibición.
<i>Supresión P50</i>	Supresión del potencial evocado P50 en respuesta a estímulos (auditivos) pareados.	Diferencia entre las amplitudes de la primera y segunda onda.
<i>Tarea Antisacádica</i>	Tarea de inhibición oculomotora en la que los sujetos han de dirigir la mirada al lado simétricamente contrario a donde aparece el estímulo visual.	Ratio de movimientos antisacádicos correctos del total de sacádicos.
<i>Test de Ejecución Continua con Estímulos Degradados (CPT-DS)</i>	Medida de la atención sostenida que implica la detección de estímulos "señal".	Sensibilidad (d'): detecciones correctas a estímulos "señal" e incorrectas a estímulos "no señal".
<i>Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT)</i>	Tarea de memoria verbal que implica el recuerdo de 16 ítems presentados verbalmente.	Puntuación total de recuerdo en los 5 ensayos.
<i>Amplitud Números-Letras (LNS)</i>	Tarea de memoria de trabajo que requiere que los sujetos categoricen estímulos en clases (números frente a letras), ordenen los estímulos dentro de las clases y recuerden esta información.	Reordenación correcta.
<i>Abstracción y flexibilidad mental (ABF)</i>	Se presenta un tema con cuatro objetos y se ha de elegir el que no pertenece a la categoría.	Puntuación de eficiencia.
<i>Memoria facial (FMEM)</i>	Reconocimiento de 20 caras "diana" entre caras distractoras.	Puntuación de eficiencia.
<i>Memoria espacial (SMEM)</i>	Utiliza formas euclidianas como paradigma de reconocimiento de caras idénticas en la memoria.	Puntuación de eficiencia.
<i>Procesamiento espacial (SPA)</i>	Se presentan dos líneas en ángulo y éstas se han de identificar entre una formación de líneas que se presentan simultáneamente.	Puntuación de eficiencia.
<i>Destreza sensoromotora (S-M)</i>	Identificación rápida (mediante un click en el ratón del ordenador) de un objetivo que cada vez se hace más pequeño.	Puntuación de eficiencia.
<i>Reconocimiento de emociones (EMO)</i>	Identificación de una variedad de expresiones emocionales faciales.	Puntuación de eficiencia.

## **CAPÍTULO 2. ATENCIÓN SOSTENIDA Y ESQUIZOFRENIA**



## **CAPÍTULO 2. ATENCIÓN SOSTENIDA Y ESQUIZOFRENIA**

Como hemos revisado en el capítulo anterior, la atención sostenida es una de las funciones cognitivas en las que las personas con esquizofrenia han mostrado mayores déficit, habiendo sido propuesta como marcador de vulnerabilidad y endofenotipo de este trastorno. Antes de abordar los trabajos atención sostenida en la esquizofrenia con tareas CPT, revisaremos brevemente los conceptos de atención y sus principales paradigmas de estudio desde la psicología y psicopatología experimental.

### **2.1. ATENCIÓN: CONCEPTO Y TAXONOMÍA**

La atención es un aspecto fundamental en nuestra adaptación al entorno y desempeño cotidiano, y un elemento fundamental para comprender y estudiar el funcionamiento cognitivo. William James, en la clásica obra *Principios de Psicología* (James, 1890), planteó que *“Todo el mundo sabe lo que es la atención. Es tomar posesión de la mente, de una forma clara y vívida, de uno entre varios objetos o cadenas de pensamientos simultáneamente posibles. Su esencia son la focalización, la concentración y la conciencia”*. Sin embargo, su conceptualización es compleja y heterogénea, no existiendo una única definición de este constructo.

Para algunos autores, la atención es una actividad direccional energizadora que participa y facilita el trabajo de todos los procesos cognitivos, siendo un mediador funcional de éstos (Ruiz-Vargas y Botella, 1987) o una *actividad direccional que utiliza la capacidad de procesamiento para que el funcionamiento cognitivo sea consciente* (Ruiz-Vargas, 1991). Para otros, el concepto de atención es una etiqueta que engloba por un lado, un sistema complejo que influye en el procesamiento de la información y, por otro, distintos procesos cerebrales (Van Zomeren y Brouwer, 1994).

LaBerge (1995) considera que la atención cumple tres objetivos: la precisión (selección de estímulo/s relevante/s de todo el flujo de información), la rapidez (la velocidad con la que se detecta el estímulo) y la continuidad (el sostenimiento de la atención frente a estímulos externos y su

mantenimiento durante el tiempo). Y plantea tres mecanismos o componentes relativamente independientes: la *selección* de estímulos que van a ser procesados, la *vigilancia* o *atención sostenida*, que permite el procesamiento de la información a lo largo del tiempo, y el *control* o la capacidad para mantener el procesamiento de la información en el tiempo en presencia de distractores.

Desde la Psicología Cognitiva, la atención se conceptualiza como el medio a través del cual procesamos activamente una cantidad limitada de información de la gran cantidad que tenemos disponible a través de nuestros sentidos, nuestros recuerdos y a través de otros procesos cognitivos, incluyendo procesos conscientes e inconscientes. La atención consciente desempeña tres funciones principales. En primer lugar, nos ayuda a controlar nuestras interacciones con el medio ambiente, manteniendo nuestra consciencia sobre nuestra adaptación a la situación en la que nos encontramos. En segundo lugar, nos ayuda a vincular nuestro pasado (los recuerdos) con nuestro presente (las sensaciones), dando sentido de continuidad a la experiencia. En tercer lugar, nos ayuda en el control y la planificación de nuestro futuro y nuestras acciones, en base a la monitorización de la información y al enlace entre los recuerdos pasados y las sensaciones actuales (Sternberg, 2008). En definitiva, la atención sería una función nuclear en la asignación y control de los recursos limitados en el procesamiento de la información de estímulos y datos mentales (Schweizer, 2010).

Lejos de tener un carácter unitario, la atención es un constructo psicológico de naturaleza heterogénea en el que se pueden distinguir diferentes componentes o niveles. La variedad de demandas en las tareas y en los diferentes estadios de procesamiento de la información sugieren la consideración de características específicas de procesamiento atencional y como consecuencia, la distinción de diferentes tipos de atención que participan en éstas. En este sentido, se han planteado diferentes tipos de atención descritos en la Tabla 7.

Tabla 7. Criterios de clasificación de los tipos de atención (García-Sevilla, 1997)

Criterios de clasificación	Tipos de atención
Mecanismos implicados	Selectiva – Dividida - Sostenida
Objeto al que va dirigido la atención	Externa - Interna
Modalidad sensorial implicada	Visual - Auditiva
Amplitud / intensidad con la que se atiende	Global - Selectiva
Amplitud y control que se ejerce	Concentrada - Dispersa
Manifestaciones de los procesos atencionales	Abierta - Encubierta
Grado de control voluntario	Voluntaria - Involuntaria
Grado de procesamiento de la información no atendida	Consciente - Inconsciente

Clásicamente, se distinguen distintos tipos de atención en función de los mecanismos implicados, que varían en función de las demandas de la tarea o situación:

- Los procesos de selección de la información y la capacidad para seleccionar la información relevante que se va a procesar de entre varias posibles (Atención selectiva).
- Los procesos atencionales de focalización a más de una fuente de información o de estímulos, la capacidad para seleccionar más de una información a la vez y compartir la capacidad entre tareas o fases de una tarea (Atención dividida).
- Los procesos y capacidad para mantener el estado de selectividad atencional durante un periodo prolongado en la realización de una tarea (Atención sostenida). También se habla de *vigilancia* cuando la tarea es de detección.

Para el estudio de la atención se han empleado diferentes modelos atencionales planteados desde la Psicología Cognitiva y la Neuropsicología fundamentalmente.

Los modelos atencionales propuestos desde la Psicología Cognitiva a partir de los años 50 estuvieron fuertemente influidos por el Modelo de Procesamiento de la Información, sirviendo de marco teórico para el estudio de los déficit atencionales en la esquizofrenia durante décadas. Desde estos modelos, la atención se ha conceptualizado desde los modelos estructurales de filtro que seleccionan la información (Broadbent, 1958, 1971), los modelos de recursos o energéticos, que vinculan la atención al concepto de esfuerzo y a la capacidad limitada de recursos atencionales que tenemos las personas para asignarlos a diferentes tareas (Kahneman, 1973), y los modelos de automaticidad del procesamiento y de control de la memoria operativa (Schneider y Shiffrin, 1977;

Shiffrin y Schneider, 1977), que distinguen procesamiento automático y controlado. Desde este último modelo, la atención podría entenderse a lo largo de un continuo de procesos cognitivos, entre procesos totalmente automáticos y procesos totalmente controlados. El procesamiento automático no implica un control consciente, demanda o consume pocos recursos, y su procesamiento es paralelo; muchos de ellos pueden ocurrir a la vez, o rápidamente. El procesamiento controlado es consciente, requiere de esfuerzo y del consumo de recursos cognitivos, y los estímulos se procesan en serie, esto es, ocurren secuencialmente, paso a paso.

Desde la Neuropsicología, se han propuesto diferentes definiciones de la atención y modelos, partiendo de la idea de que la atención no es un constructo unitario, sino que ésta se divide en múltiples componentes tratando de relacionarlos con circuitos cerebrales y mecanismos neuronales específicos (p.ej., Corbetta y Shulman, 2002; Mesulam, 1990; Mirsky y Duncan, 2001; Posner y Petersen, 1990; Sohlberg y Mateer, 1989; Van Zomeren y Brouwer, 1994). Entre éstos, uno de los modelos atencionales más influyente es el Modelo de Redes Neuronales Atencionales de Posner y Petersen (1990) que propone la existencia de redes neuronales implicadas en los procesos de atención agrupados en tres sistemas funcionales: el sistema de vigilancia, el sistema de atención anterior y el sistema de atención posterior. De acuerdo con estos autores, la atención como sistema complejo y no unitario está formada por partes que se localizan anatómicamente en tres redes que no son mutuamente excluyentes entre sí, pero están encargadas de procesos diferentes y específicos:

- *Red atencional anterior.* Anatómicamente, esta red está formada por las áreas de la corteza prefrontal medial, incluyendo la parte anterior del giro cingular, los ganglios basales y el área motora suplementaria superior. Esta red se relaciona fundamentalmente con la detección y selección de objetos.
- *Red atencional posterior.* Está conectada anatómicamente con las otras dos redes atencionales y formada por parte de la corteza parietal, por áreas talámicas (el núcleo pulvinar y los núcleos reticulares) y parte de los colículos superiores del cerebro medio. La red atencional posterior se relaciona con la orientación viso-espacial de la atención. Esta orientación está relacionada a su vez con la selección de información y con el grado de consciencia sobre la información.

- *Red de vigilancia*. En esta red, las áreas corticales asociadas están lateralizadas al hemisferio derecho, en los lóbulos frontales y parietales que reciben proyecciones norepinefrinérgicas procedentes del locus coeruleus. La actividad de esta red aumenta al pedir al sujeto que mantenga la atención durante un periodo previo a la aparición de la señal en una tarea de tiempo de reacción o cuando se le pide que atienda a una fuente de señales durante un periodo de tiempo en el que la aparición de la señal es poco frecuente. La red de vigilancia está ligada al mantenimiento de la disponibilidad del sujeto para responder y clásicamente se evalúa con Tareas de Ejecución Continua (CPT).

Desde la Psicología experimental se han empleado diferentes paradigmas experimentales para la evaluación de los diferentes componentes de la atención, que plantean procedimientos específicos de presentación de los estímulos o de la información, como la Tareas de Escucha Dicótica, Tareas Duales, Tareas de Búsqueda Visual, el Set Atencional, Tareas de Enmascaramiento Retroactivo y Proactivo, la Tarea Stroop, etc. A continuación, nos centraremos en la conceptualización y descripción de las tareas de vigilancia, especialmente, las Tareas de Ejecución Continua.

## **2.2. ATENCIÓN SOSTENIDA: ESTUDIO Y EVALUACIÓN**

La atención sostenida se refiere siempre a la capacidad para *mantener* la atención durante un periodo de tiempo. Clásicamente, se ha definido como la actividad que pone en marcha los procesos y/o mecanismos por los cuales el organismo es capaz de mantener el foco atencional y permanecer alerta ante la presencia de determinados estímulos durante períodos de tiempo relativamente largos. En este sentido, la atención sostenida es equivalente al concepto de *persistencia de la atención* (Parasuraman, 1984).

Con frecuencia se utilizan de forma indistinta los conceptos de *vigilancia* y de *atención sostenida*. Mientras que la *vigilancia* se refiere a un estado de preparación para detectar y responder ante pequeños cambios que ocurren en el entorno en intervalos de tiempo aleatorios (Mackworth, 1948), la *atención sostenida* hace referencia al mantenimiento del foco en un estímulo determinado o en

determinados componentes de un estímulo durante un periodo de tiempo. No obstante, a pesar de estas sutiles diferencias, los utilizaremos de modo intercambiable en este trabajo.

Las tareas típicas de vigilancia requieren que los participantes monitoricen una serie de estímulos con el fin de detectar los estímulos señal que, generalmente, se presentan con una frecuencia baja. Son tareas monótonas cuya duración suele ser superior a 30 minutos y durante las cuales aparecen una serie de estímulos (no diana y diana) a los que el individuo ha de atender e identificar la aparición del estímulo diana o señal.

Una dimensión importante de las tareas de vigilancia es la discriminabilidad de la señal. En algunas tareas, el grado de discriminabilidad de los estímulos es muy alto durante el estado de alerta (por ejemplo, focalizar la atención en letras o en números). En otras tareas de vigilancia, por el contrario, la discriminabilidad de señales es baja, estando involucrados procesos de discriminación perceptiva, como es el caso de detección de estímulos degradados. Además, se distinguen dos características de la discriminación de señales en las tareas de vigilancia: la discriminación simultánea y la discriminación sucesiva. En las primeras, los estímulos señal se discriminan basándose en elementos que están presentes al mismo tiempo; las segundas, demandan de procesos de memoria para detectar la señal en función de los ensayos previos.

En Psicología Experimental, los trabajos sobre la vigilancia se han centrado fundamentalmente en el estudio de las razones por las que se produce un descenso en el nivel de vigilancia, conocido como *decremento de la vigilancia*, así como en la identificación de los factores asociados a dicho descenso. Los déficit en la atención sostenida o la vigilancia en estas tareas generalmente se explican en base a dos componentes: el nivel de vigilancia y el decremento de la vigilancia a lo largo del tiempo (Sarter, Givens y Bruno, 2001). El nivel de vigilancia es el nivel general de rendimiento medio de detección durante un periodo de tiempo, mientras que el *decremento de la vigilancia* es el descenso en la capacidad de detección de señales durante la ejecución de la tarea. Una disminución en el nivel de vigilancia conduce a fallos en la atención, normalmente asociados con fluctuaciones momentáneas en los tiempos de respuesta y/o en los errores de respuesta. El decremento en la vigilancia corresponde a la incapacidad para mantener la atención durante un período de tiempo prolongado, y se caracteriza por un aumento

del tiempo de reacción y/o en las tasas de error en la tarea con el tiempo. Generalmente, el decremento en el rendimiento se observa en condiciones de alta carga cognitiva o de demanda de atención (por ejemplo, cuando los estímulos se presentan con una tasa alta de eventos señal).

El rendimiento en las tareas de atención sostenida está influido por diferentes factores, entre los cuales, cabe destacar los siguientes: las características físicas de los estímulos (modalidad sensorial e intensidad y duración de las señales), la presencia de un fondo de ruido, la complejidad de las tareas (nº de señales presentadas, canales múltiples, nivel de discriminación, tipo de discriminación señal/no señal, previsibilidad de la señal, etc.), el conocimiento de los resultados del rendimiento, la pérdida de sueño o el estrés (Ballard, 1996; García-Sevilla, 1997).

Los paradigmas experimentales básicos para la evaluación de la atención sostenida requieren que el sujeto monitorice la aparición de un estímulo señal previamente definido y que aparece con mayor o menor frecuencia. Principalmente, se pueden distinguir dos subtipos de paradigmas: a) detección continua de estímulos y b) discriminación continua de estímulos (Langner y Eickhoff, 2013).

Las tareas de detección de estímulos no requieren de la identificación de estímulos, ya que todos los estímulos que se presentan son estímulos señal. Sólo hay un tipo de respuesta y el único aspecto de incertidumbre es el momento exacto en el que aparece el estímulo. Este tipo de tareas normalmente se emplean para evaluar un aspecto de la atención sostenida, descrito como la preparación para responder rápidamente a los estímulos, y que ha sido denominado “vigilancia psicomotora” (Langner y Eickhoff, 2013; Lim y Dingus, 2008).

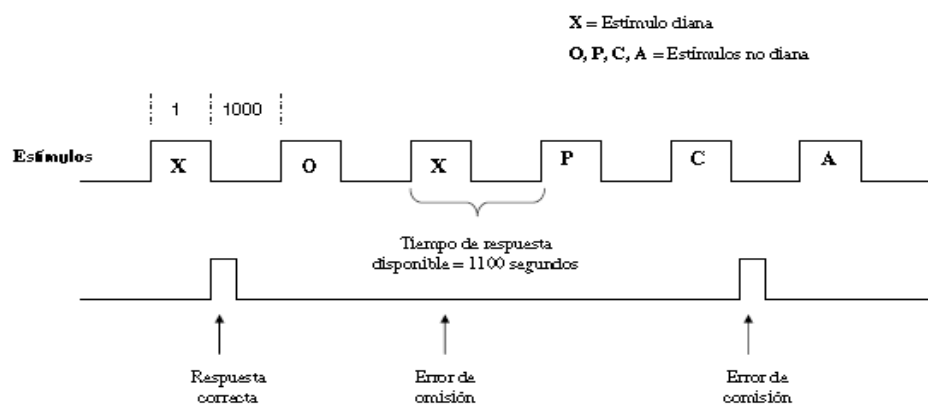
En el segundo tipo de paradigma, el de discriminación continua de estímulos, los estímulos señal y no señal se presentan entremezclados de forma impredecible. Los participantes han de emitir una respuesta cuando aparece el estímulo señal e inhibir la respuesta ante los estímulos no señal. Generalmente la frecuencia de estímulos no señal es superior a la de estímulos señal. Las tareas típicas para la investigación de la vigilancia y el mantenimiento de la atención durante periodos de tiempo (de, al menos, varios minutos) se enmarcan en este segundo paradigma, e incluyen el Test del Reloj (Mackworth, 1948) y los Tests de Ejecución Continua (CPT; Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome y Beck, 1956).

Posteriormente se han desarrollado tareas que introducen variaciones de este segundo paradigma, al requerir de la memoria de trabajo para la realización de la tarea, como la tarea “Rapid Visual Information Processing Task” (Wesnes y Warburton, 1983) o determinadas modalidades de CPT que describiremos posteriormente (como el CPT-AX o el CPT-IP), e incluso se ha invertido el paradigma clásico al incluir mayor número de estímulos señal que no señal, como es el caso de el CPT de Conners (Conners, 1994) o la tarea Tarea de Respuesta de Atención Sostenida (SART; Robertson, Manly, Andrade, Baddeley y Yiend, 1997). No obstante, para la evaluación de la atención sostenida típicamente se ha empleado el Test de Ejecución Continua (CPT) que pasamos a describir a continuación.

### 2.2.1. Test de Ejecución Continua (CPT)

Las tareas o Test de Ejecución Continua (CPT) fueron originalmente diseñadas para el estudio de pacientes con daño cerebral (Rosvold et al., 1956). Al igual que en las tareas de vigilancia, el paradigma típico de CPT requiere el mantenimiento de la atención durante un periodo de tiempo para detectar señales que aparecen con baja frecuencia y la inhibición simultánea de respuestas a estímulos no diana. En la tarea se presentan series de estímulos durante periodos de tiempo breves y se pide al sujeto que identifique, por ejemplo presionando una tecla del ordenador, cuándo aparece un estímulo señal previamente determinado (Figura 6).

Figura 6. Esquema descriptivo de la tarea CPT (versión CPT-X)



Las tareas CPT representan la situación clásica de detección de señales en la que los participantes han de determinar si el estímulo señal ha aparecido (tarea de discriminación “sí / no”). Los posibles resultados en un experimento de detección de señales se muestran en la Figura 7:

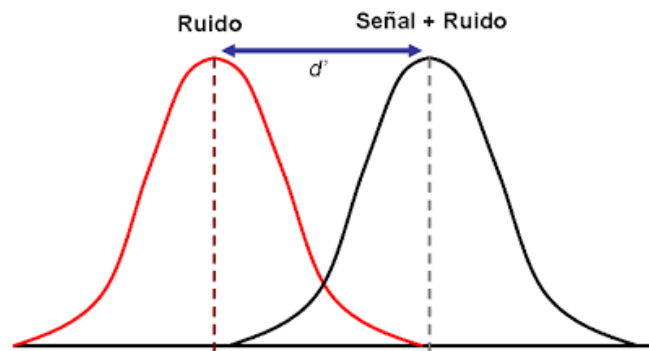
Figura 7. Posibles respuestas en un experimento clásico de detección de señales

		MUNDO	
		Señal + Ruido	Ruido (No existe señal)
RESPUESTA A LA SEÑAL	“Sí”	<b>a</b> Acierto (verdadero positivo)	<b>b</b> Error de Comisión / Falsa Alarma (falso positivo)
	“No”	<b>c</b> Error de Omisión (falso negativo)	<b>d</b> Acierto, rechazo correcto (verdadero negativo)

La evaluación de la ejecución de las tareas CPT se suele realizar a partir de las respuestas emitidas por el sujeto, en términos de respuestas correctas (aciertos), errores de comisión (falsas alarmas), errores de omisión y rechazos correctos, y de los tiempos de reacción del sujeto para los aciertos y falsas alarmas. La proporción de aciertos y de falsas alarmas conjuntas permiten el análisis de la capacidad del individuo para discriminar señales de estímulos ruido. Posteriormente, y con la aplicación de la Teoría de Detección de Señales (Tanner y Swets, 1954) en el estudio de la atención sostenida y la vigilancia (Green y Swets, 1966), se emplean también como variables de resultado de la tarea el Índice de Sensibilidad y el Criterio de Respuesta.

La Teoría de Detección de Señales (TDS) plantea la presencia de dos procesos básicos independientes entre sí en la realización de la tarea: la Sensibilidad Perceptiva ( $d'$ ), o capacidad del individuo para distinguir la señal de la ausencia de ésta o de otros estímulos (señal+ruido vs ruido). El solapamiento de las distribuciones para la señal (técnicamente, señal + ruido) y no señal (ruido) determina la sensibilidad del sujeto. Cuanto mayor sea el solapamiento, menor será la sensibilidad del sujeto, y viceversa (Figura 8).

Figura 8. Distribuciones hipotéticas de señal y señal + ruido (basada en Tunner y Swets, 1954)



El segundo proceso implica la tendencia del individuo a responder “sí” o “no”, con independencia de haber discriminado o no la señal, y es conocido como Criterio de decisión o de respuesta. En él, influyen variables como las expectativas del sujeto y su motivación. Se dice que una persona adopta un criterio de respuesta liberal cuando tiende a responder “sí” y un criterio conservador cuando tiende a responder “no” durante la tarea de detección de señales. El criterio de respuesta del individuo no afecta su sensibilidad, puesto que un criterio liberal propicia la aparición de un alto porcentaje de detecciones correctas pero también de falsas alarmas. Un criterio conservador tiene el efecto contrario, sin afectar necesariamente la sensibilidad del sujeto: se aumentaría el número de rechazos correctos, pero también el de errores de omisión.

Para la evaluación de la sensibilidad perceptiva se emplea el Índice de Sensibilidad  $d'$ , que se computa según:  $[d' = z (\% \text{ Aciertos}) - z (\% \text{ Falsas Alarmas})]$ , si se cumplen los supuestos de normalidad de las distribuciones de señal+ruido y de señal, y de homogeneidad de las varianzas. O según:  $[A' = 0.5 + (HR - FAR) (1 + HR - FAR) / 4 (HR (1 - FAR))]$ , cuando no hay normalidad de las distribuciones<sup>1</sup>. El criterio de respuesta se evalúa a través del índice es  $\beta$  (beta) o  $B''$  según:  $[B'' = HR (1 - HR) - FAR (1 - FAR) / HR (1 - HR) + FAR (1 - FAR)]$ . Teóricamente los valores de  $d'$  varían entre 0 e  $\infty$ . Puntuaciones cercanas a 0 indicarían que el sujeto no es capaz de discriminar entre señal y ruido, mientras que puntuaciones superiores a 4 indicarían una buena capacidad de discriminación. Igualmente, los valores de  $\beta$  varían de

<sup>1</sup> HR = Ratio de Aciertos; FAR = Ratio de Falsas Alarmas.

0 e  $\infty$ . Puntuaciones inferiores a 1 indican un criterio de respuesta liberal, iguales a 1 neutral, y superiores a 1 conservador.

En este trabajo nos centraremos en la evaluación de la atención sostenida en tareas CPT a través del Índice de Sensibilidad. Este índice se ha propuesto para evaluar la atención sostenida como potencial marcador de vulnerabilidad a la esquizofrenia ya que los estudios con personas con este trastorno y con poblaciones de alto riesgo muestran puntuaciones en  $d'$  menores que los controles sin patología, mientras que las diferencias en las puntuaciones en el Criterio de respuesta son menos consistentes (Cornblatt y Keilp, 1994).

Como hemos mencionado, las tareas CPT se desarrollaron en un contexto más clínico que experimental. En su trabajo original, Rosvold y colaboradores diseñaron dos modalidades de CPT de diferente dificultad, denominadas CPT-X y CPT-AX, esta última planteada para incrementar el grado de dificultad de la tarea. En la modalidad CPT-AX, el estímulo señal es la letra X cada vez que es precedida por la letra A. La introducción de esta variante de la tarea les permitió comprobar que el incremento de la dificultad de la tarea CPT afectaba significativamente el rendimiento de los pacientes con daño cerebral quienes, con respecto al grupo de participante controles normales, realizaron peor la tarea en la modalidad CPT-AX que en la CPT-X.

Las modalidades originales del CPT se adaptaron posteriormente para la investigación de la esquizofrenia (p.ej., Cornblatt, Risch, Faris, Friedman y Erlenmeyer-Kimling, 1988; Nuechterlein, Parasuraman, y Jiang, 1983; Nuechterlein, 1983) y de otros trastornos clínicos (Riccio, Reynolds, Lowe y Moore, 2002), por lo que se han desarrollado diferentes versiones de la tarea original, algunas de ellas comerciales, como el CPT de Conners (Conners, 1994), el Gordon Diagnostic System (GDS; Gordon, 1983), el CPT Auditivo y Visual Integrado (Sandford y Turner, 1995) y el TOVA auditivo (Greenberg y Kindschi, 1996). Una revisión extensa de las diferentes versiones de tareas CPT y su utilización en otros grupos clínicos excede de los objetivos de este estudio, y puede consultarse en otros trabajos que han abordado ampliamente este tema (p.ej., Riccio et al., 2001, 2002).

En definitiva, podríamos afirmar que las tareas CPT no son una medida única, sino una familia de medidas o metodologías que comparten una serie de características en común (Nuechterlein, 1991; Vázquez, López y Florit, 1996):

- Se presentan secuencias aleatorias o cuasi-aleatorias de estímulos en una pantalla de ordenador (en las primeras versiones de la tarea, se presentaban en un proyector). Los estímulos generalmente son visuales (normalmente dígitos o letras), aunque en algunas modalidades también se emplean estímulos auditivos (i.e.: tonos).
- La presentación de cada estímulo es breve, variando el rango de su duración entre 40 y 200 milisegundos, y en un intervalo generalmente fijo (típicamente un estímulo cada 1 ó 2 segundos).
- La tasa de presentación es constante y su ritmo de aparición no está bajo el control del sujeto.
- El estímulo o estímulos diana se definen previamente al comienzo de la tarea por el experimentador.
- La densidad estimular, o tasa de aparición de los estímulos señal, es baja, oscilando entre un 10% y un 25% del total de estímulos presentados.
- La tarea de los sujetos es presionar un botón cada vez que aparezca el estímulo diana.
- La duración de la tarea oscila entre 5 y 15 minutos.

### **2.3. ESTUDIO DE LA ATENCIÓN SOSTENIDA CON TAREAS CPT EN LA ESQUIZOFRENIA**

El estudio de la atención sostenida y la distraibilidad ha ocupado un lugar central en la descripción clínica del trastorno y en la psicopatología experimental. Las alteraciones en la atención no pasaron desapercibidas para Kraepelin o Bleuler. Para el primero, las dificultades para mantener la atención fija o las fluctuaciones en la atención serían características de estos pacientes, si bien estarían asociadas con la pérdida del interés y la motivación, y con las capacidades volitivas. Bleuler apuntó a un “fallo en la atención aguda”, aunque consideró que las alteraciones atencionales serían secundarias al trastorno asociativo.

En la Psicología Cognitiva experimental se han desarrollado muchos estudios, especialmente desde el marco del Modelo de Procesamiento de la Información, que pretenden comprobar mediante medidas de laboratorio muy precisas si existen problemas en algunas de las fases de transformación de la información desde el input o entrada sensorial hasta el output o resultado del proceso (Vázquez et al., 1996). Para tal fin, se han empleado diversas tareas experimentales para el estudio de la distraibilidad, los tiempos de reacción, la atención sostenida o la atención selectiva, que han mostrado la presencia de déficit atencionales en la esquizofrenia.

Los trabajos de McGhie y colaboradores (revisados en Ruiz-Vargas y Botella, 1987) proporcionaron la primera evidencia científica del deterioro en la realización de una tarea cognitiva cuando hay gran cantidad de estímulos irrelevantes (distraibilidad) en personas con esquizofrenia, especialmente cuando han de procesar información de más de una modalidad sensorial. Este tipo de resultados fueron interpretados en términos de modelos de procesamiento de la información: el efecto de la distracción es más evidente cuando las tareas implicaban el procesamiento de gran cantidad de información y se aumentan las demandas en la capacidad de procesamiento (Neale y Oltmanns, 1980), conforme al modelo de Broadbent (Broadbent, 1958).

Los estudios con tareas de tiempos de reacción plantearon que la alteración atencional en la esquizofrenia podría deberse a una pérdida en la capacidad para mantener una disposición hacia la tarea, conocida como “Teoría del Set Segmental” (Shakow, 1962), y que implica que las personas con esquizofrenia tienden a perder el objetivo principal o regla que guía la percepción y la preparación para responder a lo largo del tiempo. Para algunos autores (Kietzman, Spring y Zubin, 1983) son las tareas de vigilancia las que ponen claramente de manifiesto déficit en el procesamiento de la información en la esquizofrenia, especialmente, el rendimiento en las Tareas Ejecución Continua (CPT).

### **2.3.1. Principales modalidades de CPT en el estudio de la esquizofrenia**

Los desarrollos posteriores de las tareas CPT originarias (CPT-X y CPT-AX), introdujeron cambios en el paradigma clásico de la tarea que incrementan su dificultad, a fin de analizar cómo ésta influye en el rendimiento de los sujetos y en la sensibilidad de la tarea para detectar déficit atencionales en

poblaciones de alto riesgo a desarrollar esquizofrenia. Generalmente, se han empleado modalidades experimentales no comerciales de CPT desarrolladas por grupos de investigación en el estudio de la esquizofrenia. A continuación, se describen las modalidades que típicamente se han empleado en los trabajos sobre atención sostenida en la esquizofrenia y vulnerabilidad al trastorno (p.ej., Cornblatt y Keilp, 1994; Cornblatt y Malhotra, 2001; Gur et al., 2007; Michie et al., 2000; Nuechterlein, Dawson y Green, 1994) y que serán objeto de estudio en este trabajo.

La versión original **CPT-X** es la modalidad más sencilla y se considera como una tarea puramente de vigilancia. Se presentan al sujeto en una pantalla de ordenador una sucesión de estímulos (generalmente, letras), controlándose el tiempo de duración del intervalo inter-estimular. El sujeto ha de responder presionando un botón o tecla de ordenador cada vez que aparezca y detecte el estímulo señal (p.ej., la letra X), que se presenta al azar, y con una probabilidad baja (entorno al 20-25%). Esta modalidad fue utilizada especialmente en los primeros trabajos sobre déficit atencionales en la esquizofrenia, en los que se evidenció una pobre ejecución en la tarea de los pacientes crónicos y en remisión (Orzack y Kornetsky, 1966; Wohlberg y Kornetsky, 1973).

Una variante de la tarea CPT-X de interés en el estudio de la atención sostenida, es el **CPT de Conners** (Conners, 1994), en la que, a diferencia de la tarea original, se incrementa el ratio de estímulos diana (normalmente, suponen el 90% del total de estímulos). En esta modalidad, los sujetos han de responder a la mayoría de los estímulos presentados e inhibir su tendencia de respuesta. Esta versión, además de evaluar la atención sostenida, permite analizar otros subcomponentes de la atención como la atención focalizada, la hiperactividad/impulsividad y el cambio en el control (Egeland y Kovalik-Gran, 2010).

La modalidad de CPT con estímulos degradados (**CPT-DS**) fue desarrollada por Keith Nuechterlein y colaboradores (Nuechterlein, Parasuraman y Jiang, 1983; Nuechterlein, 1983). Mantiene el paradigma básico de la versión CPT-X: se presentan dígitos rápidamente (del 0 al 9) y el sujeto ha de detectar el estímulo señal (por ejemplo, el número 0). A diferencia del CPT-X, en esta modalidad los estímulos tienen una cierta degradación pues aparecen superpuestos en un fondo de pantalla que contienen

puntos o píxeles aleatorios, cuya densidad generalmente es del 25% (Figura 9), aunque puede oscilar según los estudios y a lo largo de la tarea.

Figura 9. Ejemplos de estímulos presentados en la versión CPT-DS.



De esta forma, en la versión CPT-DS se incrementa la carga perceptiva de procesamiento en lo que se refiere a aspectos tempranos del análisis perceptivo de los estímulos y de su codificación, como la extracción de características e identificación de estímulos (Nuechterlein, 1991). Además de implicar un fuerte componente de organización perceptiva, en su realización son necesarios procesos “top-down” para que los estímulos degradados lleguen a la memoria en la que están las representaciones previas de los estímulos señal y no señal para su identificación (Silverstein, Light y Palumbo, 1998). Por tanto, esta modalidad no sólo evaluaría la atención sostenida, sino también procesos perceptivos y atencionales implicados conceptualmente en la detección de señales (Nuechterlein et al., 1983).

En la versión **CPT-AX** la complejidad de la tarea es algo mayor, ya que requiere que el sujeto emita una respuesta contingente a la aparición de dos letras sucesivas, por ejemplo, cada vez que aparezca la letra X esté precedida por la letra A (secuencia A-X), y cuya probabilidad de aparición oscila en torno al 20% del total de ensayos presentados. Es frecuente encontrar modificaciones de esta tarea, en las que en lugar de emplear letras como estímulos, se empleen dígitos, como las versiones CPT 3-7 (Nuechterlein, Edell, Norris y Dawson, 1986) y CPT 1-9 (Chen, Hsiao, Hsiao y Hwu, 1998) , en las que la secuencia de estímulos diana es el dígito 7 precedido por el dígito 3 ó, en el segundo caso, el 9 precedido del 1. En estas versiones, la tarea de discriminación sucesiva requiere de la memoria de trabajo (Baddeley, 1992).

Una variante de esta modalidad, y que ha suscitado gran interés en el estudio de déficit cognitivos en la esquizofrenia, es la denominada **CPT-AX 70**, en la que se incrementa el porcentaje de aparición del estímulos señal A-X hasta el 70% del total de apariciones de secuencias estimulares (Cohen y Servan-Schreiber, 1992). Al igual que en la versión original, los sujetos han de responder cuando la

señal contextual A es seguida por el estímulo señal X. La tarea está compuesta por ensayos en los que la clave o contexto (i.e. la letra A) no está seguida por el estímulo señal (ensayos AY), y ensayos en los que la clave de contexto no es la correcta pero sí que aparece el estímulo diana (ensayos BX). En las versiones prototipo de esta modalidad, el 70% de los ensayos son secuencias A-X, creando así una fuerte tendencia a responder cuando se presenta la clave X o la clave A aisladas. Cuando ésta está seguida por la B, los sujetos han de usar la información para inhibir esta tendencia global a responder. Así, las respuestas correctas en esta modalidad requieren que la información de referencia se codifique correctamente y que se retenga durante el periodo del ensayo para guiar la conducta. En esta modalidad, el concepto “contexto”, es entendido como cualquier información relevante para una tarea que se representa internamente y que influye en el procesamiento de la información durante la ejecución de la tarea, ocupando un papel central para entender las disfunciones cognitivas en la esquizofrenia (Servan-Schreiber, Cohen y Steingard, 1996).

Una de las modalidades más empleadas en el estudio de la atención sostenida en la esquizofrenia es el CPT de Pares Idénticos (**CPT-IP**), desarrollada por el grupo de Barbara Cornblatt en su *New York High-Risk Project* (Cornblatt, Lenzenweger y Erlenmeyer-Kimling, 1989; Cornblatt et al., 1988). La tarea CPT-IP se diseñó incorporando características de las versiones anteriores (p.ej., CPT-X y CPT-AX), pero a diferencia de éstas, el estímulo diana no se especifica previamente, sino que es cualquier estímulo de la serie idéntico al que le precede. Por ejemplo, en una secuencia del tipo “... 648395887513...”, el sujeto tendría que presionar el botón al ver aparecer el segundo 8, e igualmente en ensayos sucesivos en los que aparezcan dos estímulos seguidos idénticos. Por tanto, el sujeto ha de mantener en la memoria de trabajo cada estímulo presentado hasta la aparición del siguiente y compararlos inmediatamente, incrementándose la carga de procesamiento de la información, pues los estímulos se han de mantener en la memoria y actualizar tras la presentación de cada nuevo estímulo, aumentando así la dificultad de la tarea.

En esta versión se han introducido modificaciones que aumentan su complejidad. Originalmente el CPT-IP está formado por dos conjuntos independientes de estímulos (que pueden presentarse en cualquier de sus combinaciones posibles): estímulos no verbales (i.e. formas sin significado) y estímulos verbales, que suelen estar formados por 2, 3 ó 4 dígitos (secuencias de dígitos diferentes para cada

condición). En la actualidad, la versión más utilizada es la que emplea series de 2, 3 ó 4 dígitos, habiéndose incluido esta modalidad en la Batería de Consenso de Evaluación Cognitiva MATRICS como medida estándar para la evaluación de la atención sostenida (Nuechterlein et al., 2008).

A partir de estas modalidades, que podemos denominar clásicas o prototipo en el estudio de la atención sostenida en la esquizofrenia, es habitual que a nivel experimental se manipulen otros parámetros de la tarea en una misma modalidad para analizar cómo éstos influyen en la realización de la tarea, incrementando así su dificultad, como la duración del intervalo inter-estimular, la duración de la presentación de los estímulos, su realización en presencia o no de estímulos distractores, etc. Por ejemplo, en varios trabajos sobre esquizofrenia se ha empleado una versión del CPT-AX que introduce un porcentaje de degradación en los estímulos, la versión **CPT-AX DS** (p.ej., Chen et al., 1998).

En definitiva, la variabilidad de las tareas CPT es elevada. Todas ellas tienen en común ser tareas de vigilancia que evalúan varios aspectos de la atención, como la capacidad perceptiva para discriminar estímulos diana, así como la inhibición de respuestas a estímulos no diana (Borgaro et al., 2003). Como se acaba de exponer, las diferentes modalidades desarrolladas comprometen de forma diferencial diversos procesos cognitivos, por lo que en la actualidad se mantiene que las diferentes versiones de CPT evalúan la atención sostenida y, en menor grado, el componente de inhibición de respuesta del control ejecutivo, procesos perceptivos, la memoria de trabajo o el procesamiento de claves de contexto implicados en el procesamiento de la información (Borgaro et al., 2003; Lee y Park, 2006).

### **2.3.2. Interpretación de resultados en las tareas CPT**

En términos de las tareas de vigilancia, y puesto que se observa un pobre rendimiento en las tareas CPT, se esperaría una reducción de la sensibilidad perceptiva con el paso del tiempo. En el ámbito de estudio de la vulnerabilidad a la esquizofrenia, el decremento de la vigilancia a lo largo del tiempo ha sido menos estudiado. Además, las tareas típicas de CPT tienen una duración corta (entorno a 10 minutos). En este sentido, las teorías relacionadas con la atención sostenida, como la Teoría de la Expectativa (Baker, 1959; Deese, 1955), la Teoría del Arousal, activación o excitación (Deese, 1955; Scott, 1957) o la Teoría de la Habitación (Mackworth, 1968; 1969) – revisadas en Castillo, 2012; García-

Sevilla, 1997- tienen una capacidad limitada para explicar los déficit en este tipo de tarea, al centrarse fundamentalmente en explicar las causas del decremento en la vigilancia, habiendo sido menos utilizadas en la explicación de las alteraciones en la atención sostenida en la esquizofrenia.

Los estudios con personas con esquizofrenia muestran que los déficit en tareas CPT se observan ya desde el inicio de la tarea, lo que sugiere la presencia de un déficit de naturaleza sensorial y perceptiva en las fases iniciales del procesamiento de la información en el que están implicados procesos pre-atencionales no conscientes (Nuechterlein et al., 1994). Tradicionalmente, los modelos sobre la disfunción atencional en la esquizofrenia se han interpretado desde los modelos de procesamiento de la información otorgando un mayor peso a las limitaciones en la capacidad y recursos de procesamiento, y en el control inadecuado sobre la asignación de dichos recursos (limitados) en el procesamiento (Gjerde, 1983; Granholm, Asarnow y Marder, 1996; Nuechterlein y Dawson, 1984). Teniendo en cuenta la distinción entre procesamiento automático y controlado (Schneider y Shiffrin, 1977; Shiffrin y Schneider, 1977), los déficit atencionales se manifiestan en tareas, como los CPT, que requieren del control consciente del sujeto y que demandan de recursos atencionales.

En estos modelos, los déficit atencionales en la esquizofrenia se derivan de las concepciones de la atención como conjunto de recursos limitados que se asignan de forma voluntaria, selectiva y flexible a diversas operaciones cognitivas específicas (Kahneman, 1973). De esta forma, el pobre rendimiento en las tareas CPT reflejaría una incapacidad para procesar eficazmente tareas demandantes que sobrepasan los recursos que dispone el sujeto, estando así estrechamente ligados al peso o a las demandas en el procesamiento de la información.

Aunque todas las modalidades de CPT requieren de funciones perceptivas, cognitivas y motoras, se diferencian, como hemos descrito, del grado de demanda cognitiva que requieren para su realización. En todas ellas, bajo la presión de un tiempo determinado, se pide a los sujetos que de forma continua tomen decisiones y emitan respuestas rápidamente, estando implicadas operaciones cognitivas de retención del esquema del estímulo diana en la memoria de trabajo mientras se monitorizan los estímulos, y se comparan rápidamente con estos esquemas.

En este sentido, tareas con baja demanda de carga de procesamiento de información, como el CPT-X, implican procesos cognitivos más automáticos. Las modalidades que requieren de la memoria de trabajo memoria (como CPT-AX o CPT-IP) comprometen varios procesos cognitivos. En efecto, la atención selectiva se ha de mantener en la modalidad sensorial (generalmente, visual) en la que se presentan los estímulos. Por otro lado, las instrucciones de la tarea se han de mantener en la memoria de trabajo. Además, cada estímulo se ha de detectar rápidamente y codificarse como clave para identificar posteriormente el estímulo señal. El flujo de procesamiento de información ha de funcionar correctamente, tanto en procesos tempranos automáticos relacionados con la detección rápida de estímulos, como en procesos más controlados relacionados con discriminar los estímulos señal y mantener las instrucciones de la tarea. En la esquizofrenia, ambos procesos estarían involucrados en los déficit observados en la realización de las tareas CPT.

#### **2.4. EL CPT COMO MARCADOR DE VULNERABILIDAD A LA ESQUIZOFRENIA**

El uso potencial de los déficit en atención sostenida evaluados con tareas CPT como marcadores de vulnerabilidad a la esquizofrenia ha sido estudiado en revisiones narrativas de la literatura sobre la investigación de alteraciones en la atención sostenida (p.ej., Chen y Faraone, 2000; Cornblatt y Keilp, 1994; Gur et al., 2007; Nuechterlein, 1991). En estas revisiones se concluye que las tareas CPT ponen de manifiesto déficit atencionales en personas con esquizofrenia, en comparación con controles sin patología, que son estables e independientes del estado clínico, y también en personas con alto riesgo genético a desarrollar esquizofrenia (i.e. familiares de primer grado) y en personas definidas como “alto riesgo” por la presencia de rasgos esquizotípicos de la personalidad.

A continuación se resumen los principales hallazgos que avalan la sensibilidad del CPT para detectar déficit atencionales y que muestran que estas tareas reúnen los requisitos de los marcadores estables de vulnerabilidad o de los endofenotipos anteriormente descritos.

### 2.4.1. Presencia, estabilidad e independencia de características clínicas

La presencia de déficit en la atención sostenida en la esquizofrenia ha sido ampliamente avalada por la literatura. En comparación con sujetos sin patología, las personas con esquizofrenia tienen un peor rendimiento en las tareas CPT: cometen más errores y muestran una capacidad inferior para discriminar los estímulos señal, mostrando valores más bajos en el Índice de Sensibilidad ( $d'$ ). Los estudios de meta-análisis publicados y revisados hasta 2014, que incluyen algunos estudios con tareas CPT, confirman que el tamaño del efecto en estas tareas es moderado-grande en términos de Cohen (1988), variando entre -0,52 y -1,50 (Tabla 8).

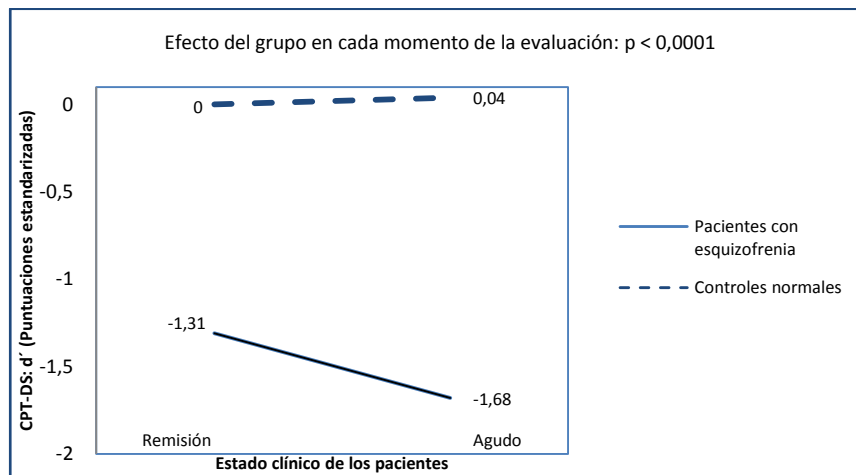
Tabla 8. Resumen de resultados de meta-análisis que incluyen estudios con tareas CPT y comparan el rendimiento en estas tareas entre participantes con esquizofrenia y controles normales en el periodo 1980-2014.

Meta-análisis	Tipo de CPT	k	Variable de resultado	Tamaño del Efecto
Allen et al. (2009)	CPT-IP Dígitos	6	$d'$	-1,15
	CPT-IP Formas			-1,50
	CPT-IP (dígitos y formas)			-1,33
Dickinson et al. (2007)	CPT-AX	4	No específica	-1,13
	CPT-DS	5		-0,66
	CPT-IP	4		-0,86
	CPT de Conners	5		-1,02
Fatouros-Bergman et al. (2014)	Varias modalidades: CPT-IP,	2	$d'$	-1,20
	CPT 3-7		$A'$	-0,52
	CPT-AX	1	$d'$	-1,36
Heinrichs y Zazkanis (1998)	Varias modalidades (sin especificar)	14	Aciertos, errores y $d'$	-1,16
Mesholam-Gately et al. (2009)	Varias modalidades (sin especificar)	15	Aciertos, errores y $d'$	-0,71
Rajji, Ismail, y Mulsant (2009)	Varias modalidades (sin especificar)	28	No específica	-0,83
Schaefer et al. (2013)	CPT-IP	9	$d'$	-1,10
	CPT-DS	5	TR	-1,04

Nota: k = nº de estudios;  $d'$  y  $A'$  = Índice de sensibilidad; TR = Tiempo de reacción.

La estabilidad de los déficit atencionales, evaluados con el Índice de Sensibilidad, también ha sido confirmada en estudios longitudinales para las versiones CPT-IP (Cornblatt et al., 1999), CPT-DS (Nuechterlein et al., 1992) - Figura 10 -, así como en estudios realizados en diferentes regiones y países (Nuechterlein et al., 2015; Schaefer et al., 2013).

Figura 10. Estabilidad de los déficit atencionales/vigilancia en la tarea CPT-DS en pacientes con esquizofrenia en diferentes estados clínicos (Nuechterlein et al., 1992)



En la investigación de la vigilancia con tareas CPT tradicionalmente se ha explorado la influencia de variables clínicas en el rendimiento en estas tareas. En los primeros trabajos se planteó que los déficit atencionales no eran consecuencia secundaria de la gravedad de la sintomatología, de la duración de la enfermedad o de la duración de la hospitalización. El rendimiento deficitario en tareas CPT parece ser independiente del estado clínico, observándose en pacientes con sintomatología aguda y en remisión, y a lo largo de desarrollo del trastorno (Asarnow y MacCrimmon, 1978; Mass, Wolf, Wagner y Haasen, 2000; Nuechterlein et al., 1992; Orzack y Kornetsky, 1966; Wohlberg y Kornetsky, 1973).

Su relación con la sintomatología psicótica también se ha estudiado, mostrándose que los déficit en tareas CPT tienen cierta relación con la sintomatología negativa (Cornblatt, Lenzenweger, Dworkin y Erlenmeyer-Kimling, 1985; Hain, Maier, Klingler y Franke, 1993; Liu, Hwu y Chen, 1997). El meta-análisis de Nieuwenstein, Aleman y de Haan (2001), que comparó la relación de la ejecución de tareas CPT con la presencia de sintomatología positiva, negativa y desorganizada, sólo encontró una correlación (negativa) significativa entre los síntomas negativos y los déficit en la atención sostenida (evaluados con el Índice de Sensibilidad). Otros estudios han hallado relación entre el funcionamiento deficitario en CPT y trastornos del pensamiento y síntomas desorganizados (Liu et al., 1997; Nuechterlein et al., 1986; Pandurangi, Sax, Pelonero y Goldberg, 1994). En general, ninguno de los estudios ha encontrado relación entre el CPT y la sintomatología positiva.

En relación a los efectos de la medicación antipsicótica, los déficit en tareas CPT parecen estar presentes en personas con y sin medicación, aún habiéndose reducido la sintomatología. Los antipsicóticos mejoran el funcionamiento en las tareas CPT, si bien éste sigue siendo inferior al esperado, por lo que los déficit en el CPT en la esquizofrenia no parecen debidos a los efectos de la medicación, aunque su magnitud disminuya con los psicofármacos (p.ej., Earle-Boyer, Serper, Davidson y Harvey, 1991; Finkelstein, Cannon, Gur, Gur y Moberg, 1997; Keefe et al., 2006; Liu, Chen, Chang y Lin, 2000; Sax, Strakowski y Keck, 1998; Serper, Bergman y Harvey, 1990).

En resumen, este tipo de hallazgos ha apoyado la propuesta de que los déficit en tareas CPT en la esquizofrenia sean marcadores estables de vulnerabilidad o endofenotipos del trastorno al reunir varios de sus requisitos: su estabilidad e independencia de otros factores clínicos.

#### **2.4.2. Relación entre los déficit atencionales y modalidades de CPT**

La magnitud de los déficit atencionales parece estar influida por la modalidad de CPT utilizada para su evaluación, siendo mayor en las versiones de CPT cuya demanda cognitiva para su realización es más elevada. Esto permite plantear si los déficit atencionales observados en todas las modalidades de CPT son marcadores de vulnerabilidad estables o bien marcadores mediadores o episódicos, conforme a la distinción efectuada por Nuechterlein y Dawson (1984).

Los primeros estudios con la modalidad más sencilla de la tarea, el CPT-X, hallaron un rendimiento deficitario en personas con esquizofrenia en comparación con los controles sin patología (p.ej., Orzack y Kornetsky, 1966). No obstante, estos hallazgos no siempre han sido replicados. De hecho, estudios posteriores con esta modalidad no han encontrado diferencias entre la ejecución de la tarea de personas con esquizofrenia y controles sin patología (p.ej., Docherty, 2005; Eyler, Olsen, Jeste y Brown, 2004). Este tipo de discrepancias ha llevado a plantear que los déficit observados en la modalidad CPT-X son un indicador estado (y no una marcador estable) de vulnerabilidad a la esquizofrenia (Nuechterlein y Dawson, 1984).

Por el contrario, las tareas CPT más difíciles que demandan más procesos perceptivos (como el CPT-DS) o de memoria de trabajo (como el CPT-IP) se han mostrado más sensibles para detectar déficit atencionales en la esquizofrenia y en sus familiares (Cornblatt et al., 1988; Laurent et al., 1999; Nuechterlein, 1983). En esa línea, el reciente estudio del grupo del Consorcio sobre Genética de la Esquizofrenia (COGS) que compara el rendimiento de grupos de personas con esquizofrenia y sujetos sin patología en las versiones CPT-DS y CPT-IP, confirma diferentes tamaños del efecto en el Índice de Sensibilidad ( $d'$ ) en estas tareas, siendo inferior el tamaño del efecto en el CPT-DS ( $d = 0,57$ ) que en el CPT-IP ( $d = 1,13$  para la versión de 3 dígitos y  $d = 1,14$  para la versión de 4 dígitos) -Nuechterlein et al., 2015.

Las modalidades de CPT-AX con dígitos detectan déficit atencionales en fases agudas y de remisión de síntomas, aunque el rendimiento en la tarea es peor en presencia de sintomatología activa, sugiriéndose que los déficit en estas tareas están relacionados con la vulnerabilidad a la esquizofrenia y también con la sintomatología (Hazlett, Dawson, Schell y Nuechterlein, 2008; Nuechterlein et al., 1992).

A nivel descriptivo, los estudios de meta-análisis parecen mostrar también la diferente sensibilidad de las modalidades de CPT en el estudio de déficit en atención sostenida en comparación con individuos sin patología (Tabla 8). Ya el propio Heinrichs, consciente de la limitación de haber estimado el tamaño del efecto en el dominio de la atención sostenida/vigilancia con tareas CPT sin distinguir entre ellas (Heinrichs y Zakzanis, 1998), revisó posteriormente 29 trabajos con tareas CPT, obteniendo un tamaño del efecto global de 1,04 en las tareas CPT en general, pero mostrando que la modalidad CPT-IP es más sensible para detectar déficit en personas con esquizofrenia ( $d = 1,20$ ), seguida de la modalidad DS-CPT ( $d = 0,84$ ) - Heinrichs, 2001. No obstante, este aspecto no ha sido suficientemente explorado en meta-análisis sobre tareas CPT.

### **2.4.3. Estudios con CPT en familiares**

Como se describió en el Capítulo 1, los déficit cognitivos también están presentes en poblaciones de alto riesgo para desarrollar la esquizofrenia, como en sus familiares de primer grado, con una magnitud mayor en comparación con población normal. Las revisiones narrativas pusieron de manifiesto

la importancia de las alteraciones atencionales en familiares (Cornblatt y Keilp, 1994; Kremen et al., 1994) y, concretamente, déficit en tareas CPT.

Los hijos de personas con esquizofrenia tienen un peor rendimiento en modalidades de CPT con carga perceptiva y de memoria en comparación con hijos de personas sin patología (Nuechterlein, 1983; Rutschmann, Cornblatt y Erlenmeyer-Kimling, 1977). Estudios longitudinales han mostrado que el grupo de hijos de personas con esquizofrenia que posteriormente desarrolló el trastorno mostró déficit en las tareas CPT a la edad de 12-13 años (Cornblatt et al., 1999). Los hermanos y padres de personas con esquizofrenia, cuyo riesgo genético a desarrollar el trastorno es menor que el de los hijos (Gottesman, 2001), también tienen un rendimiento deficitario en tareas CPT con carga perceptiva y/o con carga en la memoria de trabajo (p.ej., Appels, Sitskoorn, Westers, Lems, y Kahn, 2003; Asarnow et al., 2002; Chen, Rice, Thompson, Barch, y Csernansky, 2009; Grove et al., 1991; Laurent et al., 1999; Saoud et al., 2000).

En su conjunto, este tipo de estudios indica que los CPT más demandantes, como el CPT-DS o el CPT-IP, son más sensibles para detectar déficit atencionales en familiares que versiones más sencillas de las tareas (p.ej., Maier, Franke, Hain, Kopp y Rist, 1992; Nuechterlein, 1983). No obstante, no en todas las modalidades complejas de CPT se han hallado déficit atencionales en sujetos con alto riesgo (Byrne, Hodges, Grant, Owens, y Johnstone, 1999; Cosway et al., 2002). En cualquier caso, la carga de procesamiento de información en la ejecución de tareas CPT es un aspecto relevante al considerar la utilidad de estas tareas en el estudio de marcadores de vulnerabilidad a la esquizofrenia. En poblaciones con alto riesgo sólo se detectarían déficit atencionales en las tareas que requieren procesamiento controlado de la información, mientras que en las personas con esquizofrenia se observarían déficit atencionales en tareas que requieren procesos relativamente automáticos y controlados (Nuechterlein y Dawson, 1984).

En la última década se han publicado estudios de meta-análisis sobre el funcionamiento cognitivo en diversos dominios de familiares adultos de primer grado (no afectados por el trastorno), comparándolo con el de controles normales. Aunque ninguno de ellos aborda específicamente los déficit atencionales en estas tareas, incluyen algunos estudios que han evaluado la atención sostenida

con tareas CPT. Los resultados de estos estudios muestran que los familiares tienen un perfil similar de rendimiento en tareas CPT al de sus familiares con esquizofrenia, oscilando el tamaño del efecto entre 0,26 y 0,60 (Tabla 9). Si bien, la magnitud de la diferencia en relación a controles normales es menor que la hallada en meta-análisis de personas con esquizofrenia y controles normales (comprendida entre 0,52 y 1,50; Tabla 8).

Tabla 9. Resumen de resultados de meta-análisis que incluyen estudios con tareas CPT que comparan el rendimiento en tareas cognitivas de familiares de personas con esquizofrenia con el de controles normales.

Meta-análisis	Tipo de CPT	k	Variable de resultado	Tamaño del Efecto
Agnew-Blais y Seidman (2013)	CPT-IP Dígitos	4	d'	0,28
	CPT-IP Formas	4		0,26
Bora et al. (2014)	Varias modalidades, sin especificar*	12	d'	0,30
Snitz et al. (2006)	CPT-X*	5	d'	0,56 <sup>a</sup>
	CPT-AX/CPT-IP	6		0,60 <sup>a</sup>
Sitskoorn et al. (2004)	Varias modalidades (CPT 1-9, CPT-DS y CPT-IP)	11	d'	0,33

\* Se incluyen modalidades auditivas; k = nº de estudios; d' = Índice de sensibilidad; <sup>a</sup> Tamaño del efecto incluyendo estudios con participantes no equivalentes en edad y/o con criterios asimétricos de exclusión.

En resumen, los estudios revisados evidencian la presencia de déficit atencionales de diferente magnitud en los familiares de personas con esquizofrenia, así como la influencia de la modalidad de CPT empleada. Los estudios de meta-análisis publicados, pese a mostrar que los participantes con esquizofrenia (y sus familiares) tienen un peor rendimiento en las tareas CPT que los controles sin patología, no permiten explorar aspectos de interés como los revisados en el presente trabajo doctoral: el potencial uso de estas tareas como marcador de vulnerabilidad a la esquizofrenia y analizar si todas las modalidades de CPT son igualmente sensibles para detectar déficit en la atención sostenida. Además, las conclusiones en relación a estos aspectos son limitadas dado el bajo número de estudios con CPT incluidos (generalmente, inferior a 20), el empleo de diferentes medidas de resultado de las tareas y el hecho de que en ninguno de ellos se haya estudiado la influencia de características de los participantes (clínicas y socio-demográficas), de las tareas CPT o de los estudios en la magnitud del tamaño del efecto. Estos son precisamente los aspectos que abordamos en este trabajo.



### **CAPÍTULO 3. EL META-ANÁLISIS COMO METODOLOGÍA PARA EL DESARROLLO CIENTÍFICO**



### **CAPÍTULO 3. EL META-ANÁLISIS COMO METODOLOGÍA PARA EL DESARROLLO CIENTÍFICO**

Las técnicas de meta-análisis han sido ampliamente utilizadas en el estudio del funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia (y otros trastornos mentales), sintetizando la ingente cantidad de estudios realizados en las últimas décadas. En este capítulo, revisamos su contribución al desarrollo científico.

#### **3.1. CONOCIMIENTO CIENTÍFICO Y LA PRÁCTICA BASADA EN LA EVIDENCIA**

Cualquier disciplina científica, que aplica el método científico para conocer y transformar su objeto de estudio, ha de ser, además, comunicable: *La ciencia es ciertamente comunicable. Si un cuerpo de conocimiento no es comunicable, entonces por definición no es científico* (Bunge, 1989). En este sentido, en las últimas décadas, hemos asistido a una “explosión” del conocimiento y de la información científica en diversas disciplinas, como las Ciencias de la Salud, las Ciencias Sociales y del Comportamiento, que se ha materializado en un crecimiento exponencial de publicaciones en revistas científicas especializadas en todos los ámbitos de investigación como principal canal de comunicación de los avances científicos.

Numerosas investigaciones abordan diferentes problemas de salud, del comportamiento, y ante una pregunta de investigación concreta, como ¿cuál es la eficacia de los programas de rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia?, ¿cuál es la precisión de un instrumento para, por ejemplo, la detección de la depresión?, o ¿cuál es la sensibilidad de una tarea experimental para detectar déficit cognitivos en la esquizofrenia?, podemos encontrar numerosos trabajos empíricos en una búsqueda de la literatura a través de portales especializada como los conocidos Medline o PsychInfo. Además, en el ámbito de la Psicología, que se caracteriza por la complejidad del objeto de estudio, por la existencia de diferentes modelos teóricos, diseños de investigación y la existencia de resultados de investigación que, en muchos

casos, pueden resultar contradictorios y/o controvertidos, la acumulación de información disponible es de tal magnitud que resulta complejo seleccionar e identificar la información de forma rigurosa y con criterios científicos de calidad (Vázquez y Nieto, 2003).

En este escenario, el ejercicio de la práctica profesional, que necesariamente se ha de basar en las mejores evidencias científicas, se torna complejo. El creciente número de publicaciones sobrepasa nuestras posibilidades de mantenernos actualizados y de trasladar a nuestro quehacer profesional cotidiano (y a nuestras tomas de decisiones) los resultados de la investigación, generando en muchas ocasiones una “sobrecarga cognitiva” en nuestro intento por recabar toda la información disponible. Esta situación ha generado el desarrollo de dos enfoque metodológicos que tratan de ajustar la brecha entre la práctica profesional y la investigación: la Práctica Basada en la Evidencia (PBE) y las Revisiones Sistemáticas y el Meta-análisis (Sánchez-Meca y Botella, 2010; Vázquez y Nieto, 2003), los cuales han generado nuevas formas de investigación dirigidas a la revisión científica, rigurosa y objetiva.

La Práctica Basada en la Evidencia (PBE) procede del movimiento de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). La MBE surge en los años 90 en el contexto de la gestión sanitaria como método para facilitar la toma de decisiones y de racionalizar la práctica clínica, liderada por el epidemiólogo clínico Gordon Guyat (Evidence-Based Medicine Working Group, 1992), y su uso se ha hecho extensivo a todos los ámbitos clínicos y de investigación. La MBE y la PBE suponen la integración de la experiencia clínica individual con la mejor evidencia disponible de la investigación científica, tras una revisión crítica y exhaustiva, haciendo uso consciente, explícito y juicioso de ésta para tomar decisiones sobre los pacientes, teniendo en cuenta sus valores y preferencias (Sackett, Rosenberg, Gray, Haynes, y Richardson, 1996; Sackett, Richardson, Rosenberg y Haynes, 1997).

A nivel internacional, el auge de este enfoque se ha traducido en el desarrollo de recursos e iniciativas que promueven su utilización, como la pionera Colaboración Cochrane, la Colaboración Campbell, revistas especializadas (como *Evidence Based Medicine*), el desarrollo de Guías Clínicas, y la asunción de sus principios por parte de agencias de salud (como el *National Institute of Clinical Excellence*, en Reino Unido, o la Agencia Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III en nuestro país, por citar algunos ejemplos).

La PBE propone, además, la existencia de una jeraquía de evidencias para facilitar la toma de las mejores decisiones en función del rigor científico de los estudios. Para tal fin, se han desarrollado diferentes escalas de evaluación de la calidad de los estudios (revisadas en Cascaes, Valdivia, da Rosa, Barbosa y da Silva, 2013) y escalas de clasificación de los niveles de evidencia que permiten establecer diferentes grados de recomendación para interpretar las evidencias en diferentes escenarios clínicos (diagnóstico, selección de procedimientos, técnicas de intervención, etc.). A partir de la primera de ellas, formulada por la *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*, se estima que se han descrito alrededor de 100 sistemas distintos para la valorar la evidencia (West et al., 2002) propuestos por diferentes agencias e instituciones como la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), el *Centre for Evidence-Based Medicine* de Oxford (CEBM), o el *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), que da cuenta de la importancia que la PBE tiene en nuestros días. Las revisiones sistemáticas con meta-análisis (especialmente, de ensayos clínicos aleatorizados) ocupan el primer lugar de la jerarquía de evidencias.

Con el fin de consensuar un sistema único que supere limitaciones de las escalas y sistemas de clasificación previos, recientemente un grupo internacional de elaboradores de Guías de Práctica Clínica (Guyatt et al., 2008), ha desarrollado la propuesta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), la cual ha sido adoptada por diferentes instituciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Colaboración Cochrane, el NICE o, en nuestro país, por el Programa Nacional de Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud ([www.guiasalud.es](http://www.guiasalud.es)). El sistema GRADE gradúa la importancia de los desenlaces de interés, distingue y evalúa explícitamente la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, y tiene en consideración los valores y preferencias de los pacientes al formular las recomendaciones.

En definitiva, la PBE supone el desarrollo de programas, intervenciones y uso de pruebas diagnósticas y de evaluación en la práctica diaria basados en las mejores evidencias disponibles. Y, para tal fin, la PBE requiere de herramientas como las Revisiones Sistemáticas y las técnicas de Meta-análisis que permitan cribar los resultados de investigación y ofrecer qué programas, técnicas y pruebas son eficaces, efectivos y eficientes para abordar un problema clínico o psicosocial.

### 3.2. REVISIONES SISTEMÁTICAS DE LA LITERATURA

El aumento de trabajos de investigación ha hecho necesarios trabajos de revisión y síntesis de la gran cantidad de evidencias acumuladas con el rigor científico requerido a cualquier trabajo de investigación, de tal manera que las revisiones de la investigación se han vuelto imprescindibles para integrar los hallazgos de diferentes estudios sobre un tema específico de investigación, analizando y resolviendo los resultados (contradictorios o no) y las fuentes de heterogeneidad que, con frecuencia, se reportan en éstos.

Para el desarrollo de una revisión sobre un problema en cuestión, existen diferentes alternativas, por lo que los resultados y conclusiones pueden variar de unas revisiones a otras. Tradicionalmente, cuando un investigador se interesa por un problema de investigación específico, inicia su tarea revisando los trabajos empíricos que se han publicado sobre el tema en cuestión, extrayendo una serie de conclusiones generales en base a los resultados de dichos trabajos y planteando “el estado de la cuestión”. Este tipo de revisiones, denominadas Revisiones Narrativas de la literatura, generalmente no siguen los principios ni criterios del método científico y, si bien pueden ser de utilidad, no están exentas de importantes limitaciones, como el reducido número de estudios incluidos (cuya búsqueda en escasas ocasiones es sistemática y rigurosa), el uso de criterios subjetivos para su selección, la interpretación subjetiva de los resultados y la vulnerabilidad a la sobrecarga cognitiva del revisor para poder manejar múltiples datos e información. Estas limitaciones dificultan una síntesis no sesgada y útil de toda la información disponible, así como la construcción y síntesis del conocimiento científico (Vazquez, 1990).

En este contexto, y a diferencia de las revisiones narrativas, las Revisiones Sistemáticas de la literatura aportan una metodología científica, sistemática y objetiva para integrar los resultados de un conjunto de investigaciones comunes sobre un problema de salud o tema de investigación específico, estableciendo de forma más precisa y contundente cuál es y qué ha demostrado la evidencia disponible hasta el momento. Las Revisiones Sistemáticas son investigaciones científicas cuya población son los estudios originales primarios a partir de los cuales se pretende dar respuesta a una pregunta de investigación; son un “estudio de estudios”, que sintetizan los resultados de investigaciones primarias mediante un proceso de desarrollo que limita sesgos y errores aleatorios (Cook, Mulrow y Haynes,

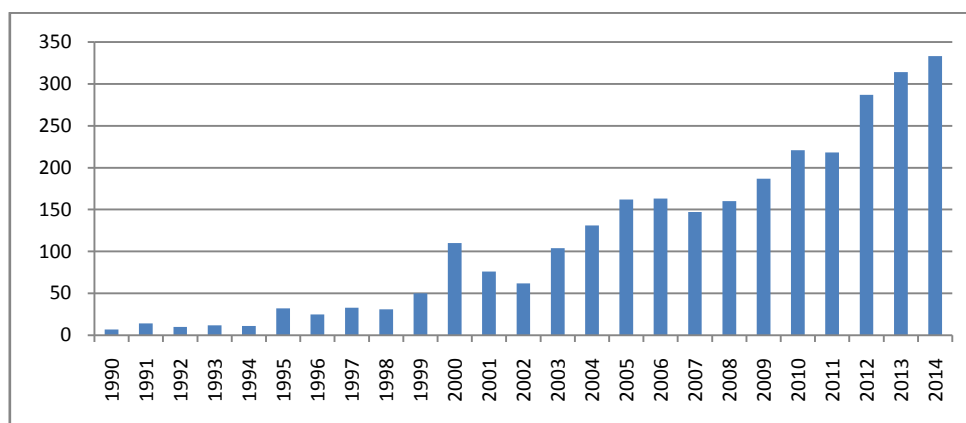
1997). Cuando las Revisiones Sistemáticas incluyen una síntesis cuantitativa de los resultados de los estudios primarios (mediante técnicas de meta-análisis), éstas son denominadas Revisiones Narrativas Cuantitativas. En la Tabla 10 se comparan las características de estos dos tipos de revisiones.

Tabla 10. Diferencias entre Revisiones Narrativas y Revisiones Sistemáticas (Traducido y modificado de Cook et al., 1997).

Característica	Revisión Narrativa	Revisión Sistemática
<i>Pregunta de investigación</i>	Amplia. No estructurada.	Estructurada y centrada en un problema clínico bien definido.
<i>Búsqueda de la bibliografía y selección de fuentes de información</i>	No detallada. No sistemática. Alta probabilidad de sesgo. No orientada a localizar todos los estudios disponibles.	Búsqueda sistemática, detallada y explícita.
<i>Selección de estudios</i>	No hay criterios de selección. No reproducible. Alta probabilidad de sesgo.	Basada en criterios explícitos de inclusión y exclusión de los estudios.
<i>Evaluación</i>	Variable.	Evaluación crítica de la calidad de los estudios.
<i>Síntesis</i>	Generalmente, resumen cualitativo, sin un estimador estadístico.	Con frecuencia, resumen cuantitativo, que incluye meta-análisis.
<i>Interpretación</i>	Frecuentemente basada en el resumen cualitativo. A veces, basada en la evidencia revisada.	Generalmente, basada en la evidencia.

En la actualidad, el número de publicaciones de Revisiones Sistemáticas sobre diferentes problemas de investigación es cada vez mayor. Por citar un ejemplo, la búsqueda electrónica en PubMed limitada a “systematic review” con la palabra clave “schizophrenia” localiza un total de 2.900 referencias, cuyas publicaciones se han incrementado en los últimos años (Figura 11).

Figura 11. Nº de Revisiones Sistemáticas publicadas en el periodo 1990-2014 sobre esquizofrenia localizadas en PubMed.



### **3.3. TÉCNICAS DE META-ANÁLISIS**

#### **3.3.1. Concepto y características**

Como se ha expuesto anteriormente, junto a las Revisiones Sistemáticas de la literatura, las técnicas de meta-análisis son una de las principales herramientas de la denominada Práctica Basada en la Evidencia. El término meta-análisis proviene del griego “meta” (después de) y “análisis” (descripción o interpretación), y se refiere al análisis estadístico de los resultados de estudios primarios independientes a fin de integrar los hallazgos obtenidos (Egger y Smith, 1997; Egger, Smith, y Phillips, 1997).

Aunque la idea de combinar los resultados de estudios independientes había sido desarrollada en trabajos previos (revisados en Dickersin, Higgins y Meinert, 1990), el término meta-análisis fue acuñado por primera vez en 1976 por el psicólogo estadounidense David Glass (Glass, 1976) para referirse al análisis estadístico de una serie de resultados obtenidos en ensayos clínicos con la finalidad de integrarlos. Es a partir de entonces que el meta-análisis se concibe como una herramienta metodológica de investigación.

El primer meta-análisis moderno fue desarrollado en el contexto de la evaluación de las psicoterapias por Smith y Glass (1977). Pese a las críticas que posteriormente recibió este trabajo, definido como ejercicio de “mega-silliness” (Eysenck, 1978), y las dudas que se han planteado respecto a la validez y utilidad de las técnicas de meta-análisis (Sharpe, 1997), lo cierto es que desde entonces, su uso se ha extendido a diferentes áreas de investigación en Psicología y otras disciplinas afines, siendo en la actualidad una metodología de integración de resultados ampliamente avalada y aceptada en la comunidad científica.

El objetivo fundamental del meta-análisis es la integración de los resultados de los estudios primarios y la posterior obtención de un estimador estadístico global de los resultados aportados por cada uno de ellos. A diferencia de las revisiones narrativas de la literatura, el proceso de realización de meta-análisis se basa en el método científico, reuniendo las características propias de éste: la objetividad, sistematización y la replicabilidad.

La primera característica que identifica al meta-análisis es el empleo de métodos estadísticos que integran cuantitativamente los resultados de los estudios. Para tal fin, se define una medida de

resultados homogénea en todos los estudios. El índice estadístico denominado Tamaño del Efecto representa la magnitud en que se manifiesta el fenómeno objeto que se está investigando o el grado en que un fenómeno está presente en la población (Cohen, 1988).

El meta-análisis trata de identificar e incluir todos los estudios relevantes sobre un tema específico de investigación, tanto si éstos han sido publicados como si no, a fin de evitar el denominado sesgo de publicación, frecuente en la literatura médica y en la Psicología, y que alude a la mayor probabilidad de publicar los estudios con hallazgos estadísticamente significativos que los estudios con resultados nulos (Rosenthal, 1979).

Además, en la identificación de estudios, se emplean criterios explícitos de inclusión y exclusión de estudios primarios, basados en las preguntas de investigación que guían el estudio, para determinar cuáles de ellos se van a analizar en el meta-análisis. Estos criterios dotan de objetividad y transparencia esta fase inicial del meta-análisis, informando de cómo se seleccionan los estudios.

Los estudios seleccionados e incluidos en el meta-análisis se analizan cuantitativamente, estimando un tamaño del efecto (por ejemplo, la diferencia de medias entre dos grupos dividida entre la desviación estándar). De esta forma, los tamaños del efecto se expresan en una métrica común que puede ser combinada a lo largo de los estudios, permitiendo un análisis cuantitativo preciso de las diferencias entre los grupos de los diferentes estudios.

El meta-análisis pondera los tamaños del efecto por el tamaño muestral, otorgando así mayor influencia sobre el tamaño del efecto medio (o combinado) a los estudios con mayor número de participantes. También permite el análisis de la homogeneidad y la variabilidad en el tamaño del efecto medio a fin de determinar si los diferentes tamaños del efecto estiman una media común de la población de estudio.

Finalmente, el meta-análisis estudia las relaciones entre el tamaño del efecto y diferentes características de los estudios, como la calidad del estudio, el perfil socio-demográfico de los participantes, etc. Estas características, denominadas variables moderadoras, generalmente se codifican de los estudios seleccionados y se analizan a fin de proporcionar una descripción empírica de las relaciones entre éstas y el tamaño del efecto medio.

Por lo tanto, el proceso de realización del meta-análisis se organiza a través de una serie de etapas sucesivas, cada una de las cuales, se caracterizan por la objetividad y sistematización del proceso

de revisión. Estas fases y su metodología de desarrollo han sido descritas en diferentes textos (Botella y Gambara, 2002; Botella y Sánchez-Meca, 2015; Rosenthal, 1995; Sánchez Meca, 2010), pudiéndose resumir en los siguientes hitos y características fundamentales en cada una de las etapas de realización (Tabla 11):

Tabla 11. Etapas de realización de una revisión sistemática con meta-análisis y principales características

Etapas	Principales características e hitos
1. <i>Formulación del problema</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se delimita el objeto de la revisión, definiendo las variables y conceptos implicados.</li> <li>• Con frecuencia, se emplea la estrategia PICO.</li> </ul>
2. <i>Búsqueda de la literatura</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definición de los criterios de selección de estudios.</li> <li>• Elección de fuentes y estrategia de búsqueda.</li> </ul>
3. <i>Codificación de las características y resultados de los estudios.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elaboración de un Manual de Codificación.</li> <li>• Diseño del Protocolo de Registro para la codificación de variables moderadoras y resultados de los estudios primarios.</li> </ul>
4. <i>Análisis estadístico e interpretación de resultados</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cálculo del índice del tamaño del efecto para la variable de interés en cada uno de los estudios primarios incluidos.</li> <li>• Técnicas de integración cuantitativa de resultados: cálculo del tamaño del efecto medio o combinado.</li> <li>• Análisis de la homogeneidad y del sesgo de publicación.</li> <li>• Interpretación de los resultados guiada por los objetivos e hipótesis.</li> </ul>
5. <i>Publicación del estudio</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redacción del estudio con estructura similar a cualquier investigación: Introducción, Métodos, Resultados y Discusión.</li> <li>• Guías y criterios de calidad para la conducción, publicación y lectura crítica de revisiones sistemáticas con meta-análisis (p.ej. Moher, 2009).</li> </ul>

### 3.3.2. Ventajas, limitaciones y utilidad de las técnicas de meta-análisis

Hoy en día, el meta-análisis es una herramienta metodológica de gran utilidad que permite acumular el conocimiento científico en un ámbito específico de investigación, que orienta el desarrollo de investigaciones futuras, analiza aspectos conceptuales y metodológicos, y que detecta relaciones que, a priori, pudieran no estar planteadas. En líneas generales, su utilidad y ventajas han sido expuestas en diferentes trabajos (p.ej., Botella y Sánchez-Meca, 2015; Cooper y Hedges, 1994; Rosenthal y DiMatteo, 2001; Sánchez-Meca, 2008), destacándose las siguientes:

1. *Eficiencia*: a diferencia de las revisiones narrativas, las técnicas de meta-análisis permiten organizar y manejar de forma eficiente grandes cantidades de información derivadas de los estudios

primarios. Además, a través de la elaboración de un Manual de Codificación, permite codificar, cuantificar y analizar objetivamente y con detalle información específica de los estudios, organizarla y facilitar la interpretación de resultados teniendo en cuenta variables que pueden estar implicadas en los mismos.

2. *Rigor científico*: el meta-análisis reúne todas las características del método científico, permitiendo sobre todo su replicabilidad por parte de otros investigadores. El proceso de revisión de la investigación tiene las mismas exigencias de rigor científico que la realización de estudios primarios.
3. *Detección de efectos pequeños*: el hecho de que el meta-análisis se base en la magnitud del efecto y no en pruebas de significación estadísticas, le confiere mayor capacidad para detectar efectos pequeños en los estudios que, aún no pudiendo ser estadísticamente significativos, sí que son de relevancia en la práctica real. En este sentido, las revisiones narrativas tienen más dificultades para detectar dichos efectos, tan frecuentes en disciplinas con la Psicología o las Ciencias Sociales y del Comportamiento.
4. *Potencia estadística*: la acumulación de las muestras de los estudios primarios incrementa el tamaño muestral, aumentando así la confianza de los resultados y la potencia estadística de las pruebas de significación, permitiendo detectar los efectos con mayor potencia estadística así como la relación de las variables implicadas.
5. *Énfasis en el tamaño del efecto*: una de las principales aportaciones del meta-análisis es su énfasis en el tamaño del efecto y no en las pruebas de significación, solventando limitaciones derivadas del uso abusivo de las mismas.
6. *Inclusión de resultados contradictorios y nulos*: el meta-análisis permite detectar variables moderadoras responsables de la heterogeneidad de los resultados y analizar características diferenciales de los estudios incluidos en la revisión que pueden explicar parte de esta heterogeneidad. De esta forma, el meta-análisis permite explorar y explicar posibles resultados contradictorios en los diferentes estudios en un ámbito específico de investigación.
7. *Seguridad y fiabilidad*: el meta-análisis se basa en una metodología sistemática, objetiva y rigurosa, por lo que sus conclusiones son más fiables y válidas que las extraídas a través de revisiones narrativas de investigación. Además, las conclusiones se basan en análisis estadísticos de resultados cuantitativos de los estudios, siendo información objetiva y contrastable.

8. *Análisis de relaciones entre variables* cuya información se codifica en cada uno de los estudios. Incluso las mejores revisiones narrativas tienen dificultades para tener en cuenta todas las variables relevantes y sus potenciales relaciones entre ellas.

A pesar de la importancia y utilidad del meta-análisis en diversos ámbitos de investigación, éste no está exento de críticas y limitaciones que pueden cuestionar la validez de sus resultados en diferentes fases de su proceso de realización. En distintos textos se han discutido las amenazas a la validez del meta-análisis (p.ej., Cooper y Hedges, 1994; Rosenthal y DiMatteo, 2001; Sánchez-Meca, 2008). Sus principales limitaciones se enumeran a continuación:

1. La *representatividad* del meta-análisis. Dificilmente es posible localizar todos los estudios publicados. Además, la presencia del denominado *sesgo de publicación*, esto es, la tendencia a publicar estudios que presentan resultados estadísticamente significativos, dificulta el acceso a la totalidad de estudios desarrollados en el ámbito de investigación específico objeto de estudio. La corrección de este sesgo es complicada, pues por muy exhaustiva que sea la búsqueda, difícilmente será posible localizar todos los estudios seleccionables y, además, tampoco se resuelve con tratar de localizar todos los estudios no publicados. Así, se han propuesto diferentes técnicas estadísticas y gráficas para evaluar y analizar su presencia e impacto en los resultados, como el cálculo de índices de tolerancia a los resultados nulos (*fail-safe number*), que permiten valorar la robustez del meta-análisis frente a esta amenaza (Egger, Smith, Schneider y Minder, 1997; Orwin, 1983).
2. La *calidad* del meta-análisis está condicionada, entre otros factores, por la calidad de los estudios primarios. Las propias limitaciones y deficiencias metodológicas de los estudios incluidos en el meta-análisis condiciona la validez de sus conclusiones. Por esta razón, es importante que en el desarrollo del meta-análisis se evalúe la calidad de los estudios que lo integran y se analice si ésta influye en la magnitud del tamaño del efecto. Para tal fin, se han propuesto diferentes escalas de evaluación de la calidad de los estudios (revisadas en Cascaes et al., 2013).
3. El denominado problema *Garbage in, garbage out* (Eysenck, 1978), que afecta a la validez de los resultados del meta-análisis cuando en éste se incluyen estudios con baja calidad metodológica.
4. La *heterogeneidad* en la metodología de operativización y conceptualización de las variables de interés a codificar de los diferentes estudios puede dificultar su transformación a una métrica

común y su combinación. De ahí, la importancia de homogeneizar la información de las características y resultados de los estudios. Además, la integración de estudios muy heterogéneos entre sí proporcionaría resultados globales con escasa información. En este sentido, una de las principales críticas a las técnicas de meta-análisis es el denominado “problema de las manzanas y las naranjas” (Eysenck, 1994) y que alude al hecho de integrar o mezclar estudios muy heterogéneos.

5. La *dependencia* estadística, que surge cuando se calculan e incluyen más de un índice del tamaño del efecto sobre la misma muestra de sujetos, violando así la independencia de los datos (asumida por las técnicas de meta-análisis).

A pesar de estas limitaciones, en el ámbito de las Ciencias de la Salud los meta-análisis son de gran utilidad para, por ejemplo, comprobar la consistencia de los resultados de los ensayos que evalúan la eficacia de intervenciones y generar un estimador del efecto (que, generalmente, tiene mayor poder estadístico que el obtenido en cada ensayo clínico), para comprobar la consistencia de los resultados de diferentes ensayos clínicos sobre una misma intervención en una misma patología, etc.

En el de estudio de la cognición, tal y como se han citado en este trabajo, los estudios de meta-análisis han contribuido a integrar los resultados de los numerosos estudios que han explorado la presencia de déficit cognitivos en la esquizofrenia con diferentes tareas experimentales, baterías de evaluación, medidas de resultado, etc., y han ido configurando la acumulación de evidencias científicas, creando un corpus sólido de conocimientos y modelos (explicativos). Su utilización ha permitido dar respuesta a preguntas de interés como: si existe un déficit cognitivo en una población clínica específica, ¿cuál es su magnitud?, ¿cuál es la naturaleza y el perfil de los déficit cognitivos?, ¿son válidos, precisos y sensibles los tests / pruebas de evaluación?, ¿cuál es la importancia y relevancia de las variables moderadoras en la magnitud del tamaño del efecto? (Demakis, 2006). Un buen ejemplo es el meta-análisis realizado por Heinrichs y Zakzanis (1998), que hallaron un patrón de déficit cognitivos general y amplio, permitiendo dar respuesta a preguntas de interés en este ámbito de investigación, avanzando en la construcción de modelos teóricos y proporcionando información clínica de relevancia y líneas de investigación futuras.

En definitiva, el meta-análisis es una metodología consolidada y ampliamente utilizada en todos los ámbitos de las Ciencias de la Salud. Más allá de su utilidad como guía para realizar una revisión sistemática, rigurosa y cuantitativa de los trabajos sobre un problema de salud específico o de un ámbito concreto de investigación, *el meta-análisis no debe entenderse como un mero método para hacer revisiones de la literatura, sino como un modo de afrontar el análisis de los datos que implica cambios en la forma de entender el progreso de la ciencia* (Sánchez-Meca, 2008).

## **CAPÍTULO 4. PLANTEAMIENTO DEL PRESENTE TRABAJO**



#### **CAPÍTULO 4. PLANTEAMIENTO DEL PRESENTE TRABAJO**

Como se acaba de exponer en los capítulos previos, en las últimas décadas se ha publicado un gran número de trabajos sobre el funcionamiento cognitivo en personas con esquizofrenia y en poblaciones de alto riesgo a desarrollar el trastorno. El estudio de los déficit atencionales con tareas CPT ha ocupado un lugar relevante en este ámbito de estudio.

Revisiones de la literatura cualitativas y cuantitativas (con y sin meta-análisis), han tratado de integrar los resultados sobre déficit cognitivos en la esquizofrenia y su uso potencial como marcadores de vulnerabilidad o endofenotipos cognitivos de este trastorno, incluyendo los déficit en la atención sostenida. No obstante, y a pesar de que está ampliamente aceptado que las personas con esquizofrenia tienen un rendimiento pobre en tareas de atención sostenida, hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio que integre cuantitativamente los resultados de la investigación con tareas CPT en personas con esquizofrenia y en poblaciones de alto riesgo a desarrollar el trastorno, pese a la relevancia clínica y que en el ámbito de la investigación tienen este tipo de trabajos y pruebas de evaluación.

La ausencia de trabajos que hayan integrado cuantitativamente los resultados de estudios con tareas CPT en la esquizofrenia contrasta con la existencia de meta-análisis sobre pruebas cognitivas específicas (p.ej., Laws, 1999) o dominios cognitivos que, al igual que la atención sostenida y las tareas CPT, son relevantes en el estudio de la esquizofrenia y de marcadores de vulnerabilidad a este trastorno, como la memoria o las funciones ejecutivas (p.ej., Dibben, Rice, Laws y McKenna, 2009; Forbes et al., 2009), y que han permitido analizar con mayor profundidad estos déficit en la esquizofrenia. La integración de los resultados de estudios con tareas CPT se ha limitado a revisiones narrativas de la literatura (p. ej., Chen y Faraone, 2000; Cornblatt y Malhotra, 2001; Michie et al., 2000), que si bien pueden ser de utilidad en la comprensión de los procesos atencionales en la esquizofrenia, no están exentas de sesgos interpretativos y metodológicos inherentes a este tipo de revisiones, como los descritos en el Capítulo 3.

Por otro lado, las publicaciones existentes de meta-análisis que han incluido estudios con CPT tienen diferentes objetivos, ocupando el estudio de la atención sostenida un papel secundario. Estos

objetivos se han dirigido a estudiar el dominio de atención sostenida/vigilancia junto a un amplio rango de funciones cognitivas en la esquizofrenia (como los 3 meta-análisis generales descritos en el Capítulo 2), o a analizar déficit cognitivos en grupos de pacientes con características específicas, como pacientes con primer episodio psicótico (Mesholam-Gately et al., 2009), pacientes que no reciben medicación (Fatouros-Bergman et al., 2014), o a comparar la presencia de déficit cognitivos en función de la edad de inicio del trastorno (Rajji et al., 2009). Por lo tanto, los resultados y conclusiones de estos trabajos son limitados en cuanto al estudio en profundidad de los déficit atencionales en las tareas CPT y del análisis de variables moderadoras que podrían influir en la estimación del tamaño del efecto medio, y que constituye una de las principales características y fortalezas de las técnicas de meta-análisis.

De igual forma, las revisiones sistemáticas con meta-análisis publicadas de estudios sobre funcionamiento cognitivo de familiares de primer grado de personas con esquizofrenia (p.ej., Sitskoorn et al., 2004; Snitz et al., 2006), tampoco han abordado específicamente los déficit atencionales con tareas CPT. El número de estudios con tareas CPT en estos meta-análisis ha sido bajo ( $k \leq 12$ ), siendo limitada la representatividad de los estudios así como la validez de sus conclusiones.

Un aspecto de interés en este trabajo está relacionado con el concepto de atención sostenida, su evaluación con tareas CPT, y su relación con otros procesos cognitivos. En cuanto a las modalidades de CPT empleadas, en la mayoría de los estudios de meta-análisis – revisados en la Tabla 8 - no se especifica qué tipo de CPT se analiza, o bien ofrecen la síntesis de más de una modalidad de tareas CPT. Sólo 3 meta-análisis (Dickinson et al., 2007; Fatourus et al., 2014; Schafer et al., 2013) informan de tamaños del efecto para modalidades diferentes de CPT. No obstante, el bajo número de estudios incluidos ( $k < 15$ ) dificulta poder extraer conclusiones sólidas respecto a la sensibilidad de las diferentes modalidades de CPT para detectar déficit atencionales en la esquizofrenia. Además, en estos meta-análisis el tipo y número de variables de resultado para informar del rendimiento en las tareas CPT también condiciona el poder extraer conclusiones generalizables. Aunque algunos estudios con meta-análisis informan únicamente de una variable de resultado (p.ej., Fatouros et al., 2014), varios de ellos agrupan diferentes variables de resultados del CPT en la estimación del tamaño del efecto (p.ej., Heinrichs y Zakkanis, 1998; Mesholam-Gately et al., 2009; Dickinson et al., 2007), introduciendo variabilidad metodológica que puede sesgar los resultados.

Dadas las limitaciones en este campo de estudio y la ausencia de trabajos que integren cuantitativamente los resultados de décadas de investigación sobre la atención sostenida evaluada con tareas CPT en la esquizofrenia, en este trabajo se plantea ampliar la integración cuantitativa de los resultados de estos estudios sobre atención sostenida, tratando de solventar las limitaciones metodológicas señaladas, y analizar la influencia que variables clínicas, cognitivas y de carácter metodológico pudieran tener en la estimación del tamaño del efecto medio, respondiendo a la siguiente pregunta de investigación: la evidencia acumulada hasta la fecha, ¿nos permite concluir que los déficit atencionales evaluados con tareas CPT son marcadores estables de vulnerabilidad o endofenotipos cognitivos de la esquizofrenia?.

#### **4.1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

El principal objetivo de este trabajo fue integrar, de forma eficiente, la evidencia disponible derivada de la investigación empírica respecto a la existencia de déficit en la atención sostenida en tareas CPT en personas con esquizofrenia, analizando la consistencia de sus hallazgos en este ámbito de investigación.

En el contexto de los modelos tradicionales de vulnerabilidad a la esquizofrenia (Nuechterlein y Dawson, 1984; Zubin y Spring, 1977), y de los criterios propuestos que definen los marcadores estables de vulnerabilidad (Green y Nuechterlein, 1999; Nuechterlein et al., 1991) y endofenotipos (Gottesman y Gould, 2003), en este trabajo se puso a prueba la siguiente hipótesis general: Los déficit atencionales en tareas CPT observados en la esquizofrenia son marcadores de vulnerabilidad de este trastorno, al reunir los siguientes criterios:

- Están presentes en personas con esquizofrenia en mayor magnitud que en población general.
- Son independientes de variables clínicas (como la medicación o estado clínico de los pacientes).
- Si bien no son específicos de este trastorno, en comparación con otros grupos clínicos psiquiátricos, su magnitud es mayor.
- Están presentes en familiares de personas con esquizofrenia en mayor magnitud que en población general.

Para la consecución de los objetivos propuestos se han realizado revisiones sistemáticas de la literatura con meta-análisis de los trabajos empíricos que estudian el rendimiento en CPT de personas con diagnóstico de esquizofrenia y de sus familiares. De esta forma, se pretende precisar con mayor grado de evidencia científica la magnitud y consistencia de los hallazgos en cuanto al rendimiento deficitario en las tareas CPT de estos grupos en comparación con controles normales. La medida de resultado estudiada fue el Índice de Sensibilidad, ya que ésta ha sido propuesta como marcador de vulnerabilidad (Cornblatt y Keilp, 1994; Gur et al., 2007; Greenwood et al., 2013).

El análisis de la magnitud y consistencia de los hallazgos en cuatro de los requisitos que definen los marcadores estables de vulnerabilidad o endofenotipos se realiza a través de los 3 estudios de meta-análisis que configuran la parte empírica de este trabajo. En el primer estudio, se analiza la presencia de déficit cognitivos en personas con esquizofrenia, su magnitud con respecto a la población normal, su independencia de características clínicas de los pacientes, y se analiza el efecto de potenciales variables moderadoras clínicas y cognitivas en la ejecución de tareas de CPT. La especificidad de los déficit en tareas CPT en la esquizofrenia se analiza en el segundo estudio, en el que se examina su presencia y magnitud en comparación con otros grupos clínicos. En el tercer meta-análisis se explora la presencia y magnitud de déficit atencionales en familiares de primer grado de personas con esquizofrenia en comparación con controles normales, y se analiza el efecto potencial de variables moderadoras sobre la magnitud del tamaño del efecto.

## **CAPÍTULO 5. MÉTODO**



## **CAPÍTULO 5. MÉTODO**

En este apartado se describe la metodología común empleada en los tres estudios que configuran este trabajo, guiada por las recomendaciones actuales para la realización de revisiones sistemáticas de la literatura y de meta-análisis (p.ej., Botella y Sánchez-Meca, 2015; Cooper y Hedges, 1994; Moher, 2009; Rosenthal, 1995). La metodología empleada ha seguido las siguientes fases: 1) Búsqueda de la literatura y selección de estudios; 2) Codificación de estudios: extracción de información sobre variables relevantes; 3) Integración cuantitativa de los resultados de los estudios primarios; 4) Análisis de la homogeneidad y del sesgo de publicación; y 5) Análisis de la calidad de los estudios primarios.

### **5.1. IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

#### **5.1.1. Búsqueda de la literatura**

Se empleó una estrategia general de búsqueda de la literatura utilizando diferentes fuentes para la localización e identificación de estudios primarios, con el fin de que la muestra final de estudios incluidos fuera lo más representativa posible.

En primer lugar, se utilizaron *fuentes formales secundarias*, consultándose las bases de datos electrónicas “PubMed” (U.S. National Library of Medicine and National Institutes of Health), “PsychINFO” (American Psychological Association), Biblioteca Cochrane (Grupo Cochrane) y la Base de Datos bibliográfica de Psicología “PSICODOC” (Colegio Oficial de Psicólogos de Madrid). Los términos empleados fueron amplios con el fin de que la búsqueda tuviera la mayor sensibilidad y, posteriormente, especificidad posible. Se combinaron las siguientes palabras clave en las bases de datos de lengua anglosajona y su traducción al español en la base de datos “PSICODOC”: *cpt*, *continuous*

*performance test, sustained attention, vigilance, schiz\**, *psychosis, relatives, parent, mother, father, twins, offspring, sibling y fam\**<sup>2</sup>. Las estrategias de búsqueda fueron las siguientes:

- [(cpt OR continuous performance test OR sustained attention OR vigilance) AND (schiz\* OR psychosis)].
- [(cpt OR continuous performance test OR sustained attention OR vigilance) AND (schiz\* OR psychosis) AND (relatives OR parent OR mother OR father OR twins OR offsprings OR sib\* OR fam\*)].

Dada su relevancia en la evaluación de déficit cognitivos en la esquizofrenia, se realizó una búsqueda adicional de publicaciones que emplean la batería MATRICS (que incluye la versión CPT-IP) en las bases de datos electrónicas consultadas con la siguiente estrategia de búsqueda: (MATRICS) AND (schiz\* OR psychosis).

En segundo lugar, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas consultadas con los descriptores mencionados y restringida a publicaciones de estudios secundarios (revisiones, revisiones sistemáticas y meta-análisis). Posteriormente, se revisaron las referencias bibliográficas de las revisiones narrativas (Chen y Faraone, 2000; Cornblatt y Keilp, 1994; Gur et al., 2007; Michie et al., 2000; Nuechterlein, 1991) y de las revisiones sistemáticas con meta-análisis publicadas sobre déficit cognitivos en la esquizofrenia y en poblaciones de alto riesgo (Agnew-Blais y Seidman, 2013; Allen et al., 2009; Bora et al., 2014; Dickinson et al., 2007; Fatouros-Bergman et al., 2014; Heinrichs y Zakzanis, 1998; Mesholam-Gately et al., 2009; Rajji et al., 2009; Schaefer et al., 2013; Sitskoorn et al., 2004; Snitz et al., 2006).

La principal *fente informal* utilizada para la identificación de estudios primarios fue la *comunicación personal*. Esta estrategia permite la identificación de estudios que aún no han sido publicados así como la localización de trabajos no publicados, esto es, la localización de la “literatura gris”. Para tal fin, se contactó con un experto en el estudio de procesos y déficit cognitivos la esquizofrenia con tareas CPT, el Profesor Keith Nuechterlein de la Universidad de California-Los Angeles

---

<sup>2</sup> Los términos “schiz\*” y “fam\*” fueron truncados en la búsqueda (\*) con el fin de aumentar la sensibilidad de la búsqueda de estudios primarios.

(UCLA), quien asesoró este trabajo en su fase inicial, revisó un listado inicial de la literatura localizada y proporcionó artículos relevantes para su inclusión en la revisión sistemática (trabajos de revisión y estudios empíricos que fueron posteriormente publicados en revistas científicas e incluidos en este trabajo).

Finalmente, se utilizaron *fuentes formales primarias*: la búsqueda manual en revistas y la búsqueda ascendente. Para la búsqueda manual se emplearon los mismos identificadores, palabras clave e idénticos criterios de elegibilidad de los estudios (descritos más adelante). Se seleccionaron las siguientes revistas especializadas en el tema para la búsqueda manual: *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *American Journal of Psychiatry*, *Archives of General Psychiatry*, *British Journal of Psychiatry*, *Journal of Abnormal Psychology*, *Journal of Psychiatry Research*, *Psicothema*, *Schizophrenia Research*, *Schizophrenia Bulletin* y *Spanish Journal of Psychology*. La búsqueda ascendente se realizó mediante el control del listado de referencias de trabajos relevantes y revisiones de la literatura, en el que se buscaron artículos que reuniesen los criterios de inclusión para los diferentes estudios (método conocido como *pearling*, método de la ascendencia o método de concatenación de citas).

Todas las búsquedas se realizaron para el periodo comprendido desde enero de 1980 y diciembre de 2014. Se eligió el año 1980 por ser la fecha en la que se introducen los criterios diagnósticos para la esquizofrenia de forma sistemática en la tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III; APA, 1980). En el caso de la búsqueda específica con el descriptor "MATRICS", el periodo de consulta se inició en 2004, fecha en la que se celebró la primera conferencia sobre este proyecto (Kern, Green, Nuechterlein y Deng, 2004).

### **5.1.2. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios primarios**

Los estudios primarios tenían que reunir los siguientes criterios para ser incluidos en la revisión:

1. Ser trabajos empíricos que estudian la atención sostenida o vigilancia con tareas CPT, y que comparan el rendimiento en esta tarea de un grupo clínico formado por personas adultas con

diagnóstico de esquizofrenia (Estudio 1), o de familiares biológicos de primer grado de éstos (Estudio 3), con el de un grupo control de sujetos sin patología psiquiátrica.

- El grupo clínico, en su mayoría, debía estar formado por personas con diagnóstico de esquizofrenia, si bien también podría incluir personas con diagnóstico del espectro (i.e. trastornos esquizoafectivos, trastorno esquizofreniforme o trastorno delirante).
  - Si la publicación comparaba el rendimiento de participantes con esquizofrenia con el de un grupo control clínico con diagnóstico psiquiátrico (no perteneciente al espectro de los trastornos esquizofrénicos), ésta fue codificada como estudio independiente para su posterior análisis en el Estudio 2.
2. Los participantes en ambos grupos son adultos, cuya edad es  $\geq 18$  años.
  3. Emplear criterios basados en sistemas diagnósticos contemporáneos para establecer el diagnóstico de esquizofrenia: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, DSM (APA, 1980, 1987, 1994, 2000, 2013), los Criterios Diagnósticos de Investigación-RDC (Spitzer, 1978) o la Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE (OMS, 1977, 1992).
  4. Utilizar modalidades visuales de CPT para la evaluación de la atención cuyo paradigma experimental pueda adscribirse a los parámetros básicos de los prototipos de CPT más frecuentemente empleados en la literatura del estudio de la atención sostenida, descritos en el Capítulo 2: CPT-X (tareas simples), CPT-AX (en cualquiera de sus versiones con dígitos o letras, y también con estímulos degradados: CPT-AX DS), CPT-AX 70, CPT-DS (CPT con estímulos degradados), CPT-IP (CPT de Pares Idénticos, en todas sus versiones, con formas y dígitos, o únicamente con dígitos), y el CPT de Conner.
  5. Estar publicados en revistas científicas de revisión por pares entre los años 1980 y 2014.
  6. Lengua de publicación del estudio: inglés o español.
  7. Informar cuantitativamente del rendimiento en tareas CPT de ambos grupos de participantes en la variable Índice de Sensibilidad paramétrica  $d'$  (Green y Swets, 1966) o no paramétrica  $A'$  (Grier, 1971).
  8. Proporcionar información suficiente para calcular el tamaño del efecto (puntuaciones medias y desviaciones típicas, estadísticos de contraste  $F$  ó  $t$ , ó valor  $p$ ) o, en su defecto, informar del tamaño

del efecto a través de cualquiera de los índices empleados para comparar las diferencias de medias estandarizada entre grupos independientes (i.e.: estadístico  $d$  de Cohen o  $g$  de Hedges).

De esta forma, los criterios de inclusión contenían los aspectos fundamentales planteados en la pregunta de investigación objeto de esta tesis y que según la estrategia PICO (Centro Cochrane Iberoamericano, 2012), son los siguientes:

P: Participantes adultos con esquizofrenia (pacientes) o familiares de primer grado de éstos, cuyo diagnóstico ha sido confirmado conforme a criterios operativos internacionales y consensuados por la comunidad científica.

I: Intervención, en nuestro caso, prueba de evaluación de la atención sostenida: Test de Ejecución Continua (CPT).

C: Grupo de comparación, controles sin patología o con diagnóstico psiquiátrico no perteneciente al espectro de los trastornos esquizofrénicos.

O: Variable de resultado o de interés, el Índice de Sensibilidad, calculado según las fórmulas planteadas por la Teoría de Detección de Señales a partir del ratio de aciertos y falsas alarmas en la tarea CPT.

Los *criterios de exclusión* fueron los siguientes:

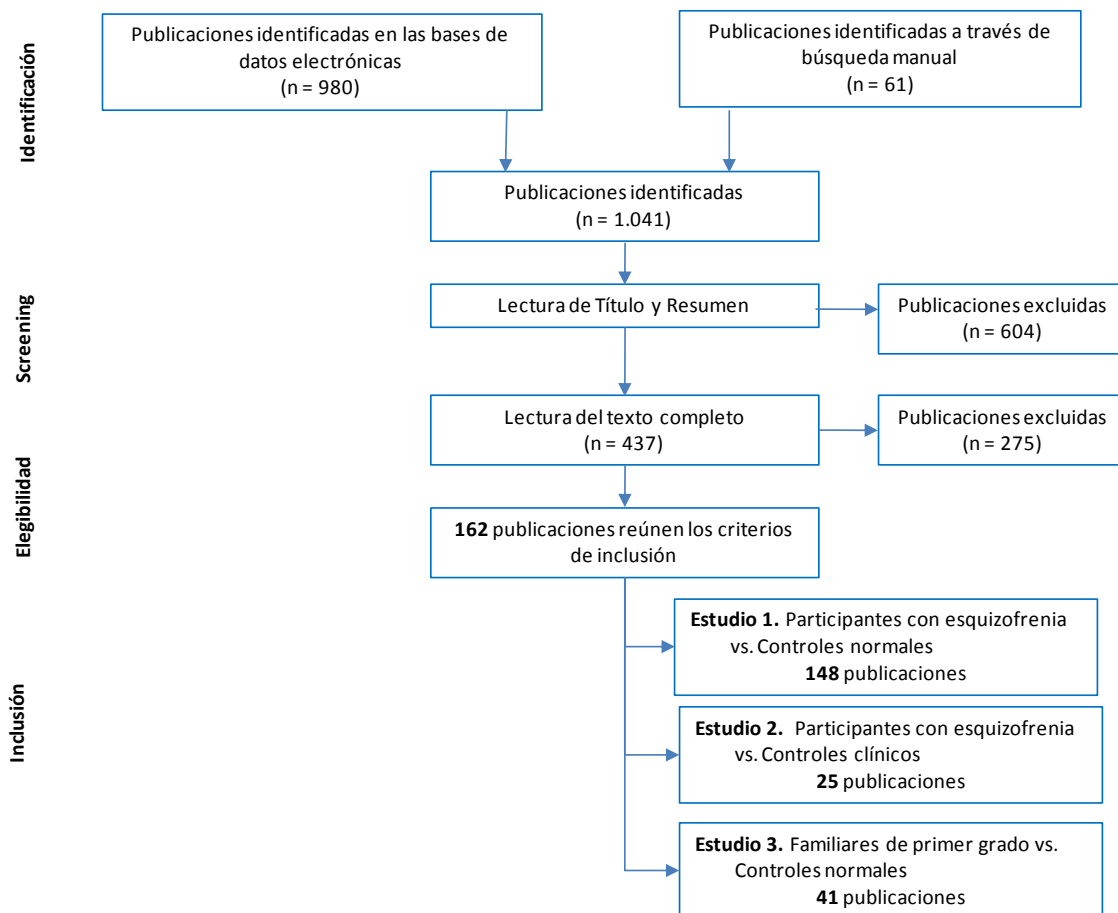
1. La publicación incluía únicamente un grupo control formado por: a) familiares de personas con esquizofrenia; o b) personas con rasgos o trastorno esquizotípico de la personalidad; o c) participantes con diagnóstico del espectro de los trastornos esquizofrénicos.
2. Estudios que utilizaban versiones de CPT que diferían sustancialmente de los paradigmas prototipo empleados en el estudio de déficit atencionales en la esquizofrenia. De esta forma, se trató de incluir un grupo de estudios con tareas CPT homogéneo y reducir, así, el denominado “problema de las manzanas y las naranjas” (Eysenck, 1994) en la realización de revisiones sistemáticas y meta-análisis.
3. Estudios que emplearon modalidades auditivas de CPT.

4. Estudios que únicamente informaron de la realización de las tareas CPT con variables de resultado del tipo tiempo de reacción, aciertos, falsas alarmas, omisiones.
5. Estudios de revisión, tesis doctorales, editoriales, capítulos de libros, presentaciones en congresos.

### 5.1.3. Resultados de la búsqueda de la literatura

Los resultados de la búsqueda de la literatura se describen en la Figura 12.

Figura 12. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios sobre déficit en la atención sostenida en personas con esquizofrenia y en sus familiares de primer grado evaluados con tareas CPT.



Se identificaron un total de 1.041 referencias. Tras la lectura del título y resumen, se seleccionaron 437 referencias que potencialmente cumplían los criterios de inclusión, eliminándose además las publicaciones duplicadas identificadas a través de las distintas fuentes de búsqueda. Con la lectura completa del texto se excluyeron 275 publicaciones. Las principales razones de exclusión fueron:

- El estudio informó únicamente de otras medidas de resultado en las tareas CPT como tiempo de reacción, ratio de omisiones, de falsas de alarmas, de aciertos, etc. (80 publicaciones).
- El estudio utilizó modalidades de CPT que diferían sustancialmente de los parámetros prototipo de estas tareas, descritos en los criterios de inclusión (60 publicaciones).
- Los participantes con esquizofrenia o familiares de primer grado no reunían los criterios de inclusión. Por ejemplo, su edad fue inferior a 18 años, eran muestras de alto riesgo a desarrollar esquizofrenia (definidas por la presencia pródromos) o el grupo clínico únicamente tenía diagnóstico de esquizotipia (48 publicaciones).
- El estudio no incluyó grupos control normal o grupos control clínicos no pertenecientes al espectro de los trastornos esquizofrénicos (33 publicaciones).
- El estudio no proporcionó información suficiente para calcular el tamaño del efecto; por ejemplo, no se informaba de resultados cuantitativos sobre el rendimiento en las tareas, o se informaba de índices de correlación entre el CPT y otras variables de interés de los estudios (37 publicaciones).
- Había solapamiento en los participantes de los estudios en diferentes publicaciones (14 publicaciones). En este caso, sólo se incluyeron los estudios con mayor número de participantes.
- No ser estudios empíricos (3 publicaciones).

Finalmente, se incluyeron 162 publicaciones de las cuales: 148 compararon el desempeño en las tareas CPT entre participantes con esquizofrenia y controles normales, y 41 entre familiares de primer grado y controles normales. Además, se identificaron 25 publicaciones que reunían los criterios de inclusión y que compararon la ejecución de las tareas CPT de los participantes con esquizofrenia con el de un grupo control clínico (no perteneciente al espectro de los trastornos esquizofrénicos)<sup>3</sup>. Las dudas sobre la elegibilidad de los estudios fueron resueltas por consenso entre los autores de este trabajo.

---

<sup>3</sup> La suma del número de estudios incluidos en cada meta-análisis es superior al número total de estudios incluidos, ya que varios de ellos incluyeron diferentes grupos de comparación y fueron incluidos en más de uno de los meta-análisis de este trabajo.

## 5.2. CODIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN

### 5.2.1. Extracción sistemática de los datos

Una vez identificados los estudios primarios que cumplieran los criterios de inclusión, se procedió a la extracción y codificación sistemática de la información relevante de cada uno de ellos. Para tal fin, se tuvieron en cuenta los estándares para la realización de meta-análisis sobre estudios observacionales (Stroup et al., 2000) y se elaboró un Manual de Codificación (Anexo 1) y un Protocolo de Registro, que permitieron la codificación sistemática de las características de los estudios.

En primer lugar, se realizó un análisis exhaustivo sobre las modalidades de CPT empleadas, a fin de confirmar su inclusión en el meta-análisis y reducir así la alta heterogeneidad encontrada en este ámbito de estudio. Fue frecuente encontrar estudios que manipularon varios aspectos de las tareas que hacían que éstas se alejaran de los prototipos y parámetros básicos de CPT descritos, y cuya inclusión hubiera aumentado considerablemente la heterogeneidad de las tareas de evaluación y limitado la extracción de conclusiones sobre los hallazgos.

En segundo lugar, se codificó la información cuantitativa relativa a la ejecución de las tareas CPT por los grupos de participantes en la variable resultado Índice de Sensibilidad (d' o A').

Finalmente, se extrajo información sobre características metodológicas, sustantivas y extrínsecas relevantes de cada uno de los estudios a fin de estudiar su influencia en la estimación del tamaño del efecto. La elección de estas características se basó en su relevancia (y potencial efecto moderador) en el estudio de los déficit en atención sostenida en la esquizofrenia. Para ello, se contó con el asesoramiento de expertos en este ámbito de investigación<sup>4</sup>. Las características codificadas, descritas en el Manual de Codificación, fueron las siguientes:

*Características extrínsecas* de los estudios que, a priori, no tendrían por qué influir en los resultados de los estudios por no estar relacionadas con el método científico, pero que en ocasiones

---

<sup>4</sup> Para la selección de variables relevantes y elaboración del Manual de Codificación se contó con el asesoramiento del Prof. Keith Nuechterlein (University of California Los Angeles; UCLA) y el Prof. George Matt (San Diego State University; SDSU).

puede observarse asociaciones entre ellas. En este sentido, en los tres estudios de meta-análisis se codificó: Año de publicación y la Región geográfica de publicación del estudio.

*Características sustantivas*, relacionadas con los objetivos de este trabajo:

- a) *Características de la tarea CPT*: Modalidad de CPT, Tipo de Estímulos, Duración estimular, Densidad estimular (i.e. porcentaje de estímulos señal) y la Duración del Intervalo-Interestimular (ISI). Igualmente, se codificó información sobre el procedimiento de aplicación del CPT (si hubo entrenamiento previo a la realización de la tarea y el control de variables externas durante su realización).
- b) *Características socio-demográficas de los participantes*. Se codificó información sobre: Porcentaje de hombres, Edad de los participantes y el Nivel de educación (i.e. años de educación).
- c) *Características clínicas de los participantes con esquizofrenia*: Tipo de esquizofrenia (se distinguió si el grupo estaba formado únicamente por personas con diagnóstico de esquizofrenia, o si bien este grupo estaba formado por personas con esquizofrenia y con otros trastornos del espectro), Criterios Diagnósticos, Cronicidad del trastorno (si los participantes tenían un primer episodio o no, y duración del trastorno en años), Edad de inicio del trastorno, Régimen de tratamiento (i.e. ambulatorio, hospitalario, o ambos), Estado clínico (i.e. estable o en remisión vs. agudo), Medicación (i.e. si los participantes estaban recibiendo tratamiento psicofarmacológico con antipsicóticos o no en el momento del estudio), Tipo de medicación (i.e. antipsicóticos convencionales, atípicos, ambos, o antipsicóticos sin especificar), Dosis de medicación equivalente de clorpromacina (en miligramos), Gravedad psicopatológica (evaluada a través de cualquiera de las versiones de la BPRS, PANSS, SAPS o SANS) y Nivel de funcionamiento (evaluado con la EEAG). Estas características fueron codificadas y analizadas fundamentalmente en el Estudio 1.
- d) *Características clínicas de los participantes del grupo control clínico*: En el Estudio 2, se codificó la siguiente información: Tipo de diagnóstico psiquiátrico, la Presencia de rasgos psicóticos, si los participantes estaban tomando Medicación en el momento de realización del estudio, Edad de inicio y Duración del trastorno.

- e) *Características sustantivas relacionadas con los familiares de primer grado:* En el Estudio 3, se codificó el Tipo de familiar (i.e. padres, hermanos, hijos, grupo mixto), la Presencia de patología clínica psiquiátrica y la Presencia de rasgos esquizotípicos de personalidad.

*Características metodológicas,* relacionadas con el diseño y la metodología de los estudios primarios. Se codificó información relacionada con el Tamaño muestral del estudio (y el número de participantes en los dos grupos de comparación) y con la Calidad metodológica de los estudios, referida fundamentalmente a la selección y configuración de los grupos de participantes, y a su equivalencia en las variables socio-demográficas:

- a) En relación al proceso de selección de participantes, se registró si la publicación proporcionaba información suficiente (Sí o No) para determinar: la evaluación (o entrevista diagnóstica) del grupo control para excluir participantes con sintomatología psiquiátrica y la ausencia de historia personal y familiar de diagnóstico de esquizofrenia en este grupo.
- b) Respecto a la comparabilidad de los grupos de participantes en variables socio-demográficas de interés, se codificó si éstos eran equivalentes (o no) en las variables Edad, Sexo y Años de educación (en los tres estudios de meta-análisis). Además, en el Estudio 2, se codificó si los grupos de participantes eran equivalentes en: Años de duración y Edad de inicio de la enfermedad, estar tomando medicación en el momento del estudio y Estado clínico.

### **5.2.2. Proceso de codificación**

Todas las variables fueron codificadas sistemáticamente conforme al Manual de Codificación y grabadas en el Protocolo de Registro por la autora de este trabajo. En la codificación de las variables no se adoptó una estrategia de cegamiento o enmascaramiento (que hubiera sido aconsejable para preservar los datos referidos a los autores y a la fuente de publicación de los estudios), ya que la posibilidad de que el conocimiento de los datos afectara la valoración y codificación de los mismos era muy baja, y porque las medidas de resultados de los estudios codificadas son lo suficientemente objetivas como para sesgar su extracción.

Con el fin de garantizar la fiabilidad de la extracción de los datos de los estudios primarios, en la Fase piloto de este trabajo se entrenó a 2 evaluadores-codificadores externos: un estudiante de psicología (L.M.) y un psicólogo estudiante de posgrado (S.P.). Previo al entrenamiento en el manejo del Manual de Codificación y la extracción de los datos, se desarrolló un seminario teórico en el que se revisaron los principales temas abordados en los estudios empíricos con el fin de familiarizar a los evaluadores con la terminología y la comprensión, fundamentalmente, de las tareas CPT y su metodología de estudio. Posteriormente, y durante la fase de entrenamiento, se explicó a los evaluadores el Manual de Codificación así como el procedimiento de codificación a través de diversos ejemplos. Cada uno de los evaluadores codificó en esta primera fase 3 estudios con el objetivo de garantizar la comprensión de cada una de las variables así como el procedimiento de codificación. Las dudas y cuestiones surgidas fueron posteriormente discutidas con la autora de este trabajo.

Finalizada la fase de entrenamiento, y a partir del listado inicial de referencias, se seleccionaron aleatoriamente un total de 20 estudios<sup>5</sup>, que fueron codificados de forma independiente por cada uno de los evaluadores (L.M., P.S. y M.N.). El grado de acuerdo alcanzado para todas las variables fue muy elevado (situándose en torno al 98%), resolviéndose por consenso las discrepancias entre los codificadores. De esta forma se confirmó la adecuación del Manual de Codificación para la extracción de la información relevante de cada estudio.

### **5.2.3. Pautas para la codificación de la información**

Uno de los principales retos metodológicos durante la realización de esta tesis fue preservar en el mayor grado posible el supuesto de independencia de los datos que asumen las técnicas meta-analíticas relacionado, principalmente, con la independencia entre las medidas, entre las muestras de participantes y entre los estudios.

---

<sup>5</sup> En el momento de la selección de estos estudios se disponía de, aproximadamente, el 40% de la totalidad de los trabajos que potencialmente se incluirían en el trabajo. Los estudios seleccionados fueron: Condray y Steinhauer, 1992; Corrigan, Wallace y Green, 1992; Cosway et al., 2002; Elvevåg, Weinberger, Suter y Goldberg, 2000; Fallgatter y Müller, 2001; Jones et al., 2001; Kurtz, Ragland, Bilker, Gur y Gur, 2001; Laurent et al., 2000; Lenzenweger, Cornblatt y Putnick, 1991; Li, 2002; Mussgay y Hertwig, 1990; Obiols, García-Domingo, de Trinchera y Doménech, 1993; Rawlings y Goldberg, 2001; Seidman et al., 2002; Serper, Bergman y Harvey, 1990; Siegel, Nuechterlein, Abel, Wu y Buchsbaum, 1995; Toomey, Seidman, Lyons, Faraone y Tsuang, 1999; Volz et al., 1999; Wagener, Hogarty, Goldstein, Asarnow y Browne, 1986; Wilder-Willis et al., 2001.

Dadas las características de los estudios con tareas CPT en este ámbito de investigación, fue frecuente encontrar que en una misma publicación hubiese más de una condición experimental, por ejemplo, más una modalidad de CPT con diferente nivel de dificultad, que se manipulasen otras variables de la tarea (p.ej., la duración de los estímulos, la duración del intervalo inter-estimular, etc.), que se comparase el rendimiento en más de un grupo clínico (p.ej., participantes con esquizofrenia vs. participantes con trastorno bipolar) con el de un único grupo control, y que se informase de más de una variable dependiente (p.ej., Índice de Sensibilidad, tiempos de reacción, ratio de aciertos, etc.). Si se calculase el tamaño del efecto para cada una de las condiciones experimentales, grupos experimentales, o medidas de resultado incrementaríamos el número de estimaciones en relación al número de estudios incluidos, sobreestimaríamos la homogeneidad del grupo control y, en todos los casos, se incurriría en un problema de dependencia que afectaría la validez de la conclusión estadística.

A fin de minimizar los sesgos vinculados a la dependencia descritos, se siguieron las recomendaciones en la conducción de meta-análisis al respecto (Botella y Gambara, 2002; Botella y Sánchez-Meca, 2015; Rosenthal y DiMatteo, 2001) y se decidió:

1. Realizar un meta-análisis independiente para la variable dependiente Índice de Sensibilidad.
2. En aquellos estudios que manipularon variables de las tareas CPT (como la duración de la presentación de los estímulos, la presencia o no de distractores, etc.) en diferentes condiciones experimentales, se obtuvo la puntuación media en el Índice de Sensibilidad para todas las condiciones experimentales, y se calculó así un único índice del tamaño del efecto para cada estudio o publicación.
3. Adoptar las siguientes reglas de codificación para el cómputo de un único tamaño del efecto para cada publicación o estudio:
  - a) Si la publicación comparaba de forma independiente más de un grupo clínico con esquizofrenia (o de familiares) con más de un grupo control en base a características de relevancia para los autores del estudio (p.ej., edad, sexo, etc.), codificamos estas comparaciones como estudios independientes dentro de una misma publicación. En este caso, no incurriríamos en violar el supuesto de dependencia de los tamaños del efecto, considerando que en una misma publicación había más de un estudio.

b) Cuando en una misma publicación se comparaba la realización de las tareas CPT de más de un grupo de participantes con esquizofrenia (o de familiares) con el de un único grupo control, se adoptaron las siguientes decisiones:

*b.1.* Si los grupos de participantes se diferenciaban entre sí por una de las variables de interés de este estudio (p.ej. participantes con primer episodio o con múltiples episodios, con y sin medicación antipsicótica, padres y hermanos, etc.) se codificaron los datos del grupo de participantes para el que menos estudios había para esa categoría.

*b.2.* Por el contrario, si en la publicación se comparaba la realización de las tareas CPT de más de un grupo de participantes que no se diferenciaban en características de interés objeto de este estudio (p.ej., participantes con esquizofrenia deficitaria vs. no deficitaria, diferentes grupos de edad, etc.) con el de un único grupo control, a fin de evitar la sobreestimación del tamaño del efecto, se computó la puntuación media en las variables de resultado en la tarea CPT de todos los grupos de participantes con esquizofrenia, obteniéndose una única puntuación para la variable Índice de Sensibilidad.

c) Si la publicación comparaba para un mismo grupo de participantes con esquizofrenia o de familiares, y un mismo grupo control su rendimiento en dos modalidades de CPT diferentes (p.ej., CPT-X vs. CPT-DS), se codificaron los datos para la modalidad de CPT para la que había menos estudios en esa categoría, al igual que se ha planteado en el supuesto del apartado *b.1.*

d) Cuando el estudio tenía un diseño pre-post, o longitudinal, sólo se codificaron las puntuaciones de los grupos en la línea base.

### **5.3. ANÁLISIS DE DATOS: INTEGRACIÓN CUANTITATIVA DE LOS RESULTADOS**

Todos los análisis de datos fueron realizados con el programa Comprehensive Meta-Analysis Version 2.0 (Borenstein, Hedges, Higgins y Rothstein, 2005).

### 5.3.1. Estimación del tamaño del efecto individual

Con el objetivo de transformar los resultados de los estudios primarios incluidos a una métrica común que permitiese su análisis, se empleó como estadístico principal el *índice del tamaño del efecto*, que informa del grado en que un fenómeno está presente en la población (Cohen, 1988). Para la comparación de dos grupos independientes (i.e. participantes con esquizofrenia vs. controles normales en el Estudio 1, participantes con esquizofrenia vs. controles clínicos en el Estudio 2, y familiares de personas con esquizofrenia vs. controles normales en el Estudio 3) en la variable dependiente continua Índice de Sensibilidad, el índice del tamaño del efecto (TE) utilizado fue la diferencia de medias tipificada  $g$  ajustada para corregir el sesgo cuando los tamaños muestrales son pequeños (Hedges y Olkin, 1985), y calculada a partir de las puntuaciones medias y desviaciones típicas de los grupos de participantes en dicha variable.

Cuando el estudio informó del estadístico F de Fisher, de la  $t$  de Student, del nivel de probabilidad ( $p$ ), o de otros índices del TE (diferencias de medias estandarizadas “ $d$ ” de Cohen) se emplearon las fórmulas de cálculo del índice  $g$  de Hedges descritas en la literatura (Rosenthal, 1994). Para su cómputo se empleó la calculadora del programa Metawin (Rosenberg, Adams y Gurevitch, 2000).

Valores positivos del índice  $g$  de Hedges indican la sensibilidad de la tarea CPT para detectar déficit atencionales en relación a los grupos control, esto es, un peor rendimiento de los participantes con diagnóstico de esquizofrenia (o de los familiares) en la tarea CPT frente a los controles. La magnitud del TE se interpretó conforme a los criterios propuestos por Cohen (1988): un TE = 0, indicaría un efecto nulo; TE  $\geq 0,2$  y  $< 0,5$ , sería un efecto pequeño; TE  $\geq 0,5$  y  $< 0,8$  sería un efecto medio; y TE  $\geq 0,8$ , efecto grande.

Se calcularon la varianza y el intervalo de confianza al nivel de 95% (IC 95%); los intervalos de confianza que excluían el 0 se consideraron significativos. Además, se calculó el estadístico Z (método de Stouffer) ponderado por el tamaño muestral, y su nivel de significación. El estadístico Z informa de la significación de la diferencia, en nuestro caso entre el rendimiento atencional en la tarea CPT del grupo de participantes con esquizofrenia (o familiares) y el grupo control, indicando si los resultados se pueden atribuir al azar. Para todos los análisis el nivel de significación se estableció para  $\alpha = 0,05$ .

### 5.3.2. Estimación del tamaño del efecto medio (combinado)

Para la estimación del TE medio a partir de los TE individuales de los estudios incluidos, se partió del supuesto de que los estudios diferían entre sí en función de dos fuentes de variabilidad: a) la variabilidad debida al error de muestreo, o variabilidad intraestudio, y b) la variabilidad interestudios, asumiendo que los estudios difieren entre sí en diversas características relacionadas con la tipología de tareas CPT empleadas, las manipulaciones en las condiciones experimentales (p.ej., duración de la presentación de los estímulos, ratio de estímulos “señal”, etc.), la calidad metodológica de los estudios y las características socio-demográficas y clínicas de los participantes.

Por esta razón, cada uno de los TE individuales fueron ponderados y combinados utilizando el Modelo Estadístico de Efectos Aleatorios (EA) para calcular el TE medio (Hedges y Olkin, 1985). Frente al Modelo de Efectos Fijos (que asume que la variabilidad en los TE sólo se debe al error de muestreo o variabilidad intraestudio), el Modelo de Efectos Aleatorios permite estimaciones del parámetro más generalizables, especialmente cuando se obtienen intervalos de confianza y errores estándar amplios, y puntuaciones Z pequeñas (Cooper y Hedges, 1994).

Se empleó el procedimiento propuesto por Dersimonian y Laird (1986), basado en el método de los momentos, para calcular todas las estimaciones de la varianza interestudios de forma conjunta a partir de los TE de los estudios. Se obtuvo, además, el intervalo de confianza a partir del TE medio estimado, que permite contrastar la hipótesis nula de que el efecto medio paramétrico es nulo. Esta hipótesis también se contrastó mediante el estadístico de contraste Z. La hipótesis nula se rechazó cuando el nivel de probabilidad asociado al estadístico de contraste,  $p$ , fue menor a 0,05.

Finalmente, se estudió el grado de solapamiento de las distribuciones de las puntuaciones obtenidas en la tarea CPT entre los participantes con esquizofrenia y los controles sin patología, con el estadístico de solapamiento y parámetros propuestos por Cohen (1988): TE = 4: discriminación absoluta entre grupos; TE > 3 = criterio marcador clínico; si TE = 0 existiría un 100% de solapamiento.

### 5.3.3. Evaluación de la homogeneidad del tamaño del efecto

El estudio de la homogeneidad de las estimaciones del TE en torno al TE medio se realizó con el estadístico  $Q$ , planteándose la hipótesis nula de ausencia de heterogeneidad estadísticamente significativa en los TE. El estadístico  $Q$  se distribuye según Chi-cuadrado de Pearson con  $(k - 1)$  grados de libertad, y se rechazó la hipótesis nula cuando el valor  $p$  asociado al valor del estadístico  $Q$  fue inferior al nivel de significación establecido en 0,05 (Shaddish y Haddock, 1994).

No obstante, este estadístico no informa del grado de heterogeneidad en los TE y cuando el número de estudios es pequeño, baja su potencia estadística. Con el fin de minimizar estas limitaciones, se empleó un método adicional para cuantificar el efecto de la heterogeneidad mediante la medida del grado de inconsistencia en los resultados de los estudios propuesto por Higgins, Thompson, Deeks, y Altman (2003), el índice  $I^2$ . Este índice describe el porcentaje de variación total de los estudios que se debe a la heterogeneidad real y no al azar, es decir, a la causada por la existencia de características que hacen que los estudios sean diferentes entre sí (p.ej., edad de los participantes, tipos de tareas CPT, etc.). Valores negativos de  $I^2$  son considerados como 0, por lo que  $I^2$  está comprendido entre 0% y 100%. Un valor igual a 0% indica que no hay heterogeneidad y valores superiores mayor heterogeneidad. De forma orientativa, se interpreta que valores de  $I^2$  inferiores al 25% reflejaban heterogeneidad baja; en torno al 50% media y superiores al 75% alta.

#### *Análisis y tratamiento de valores atípicos*

Se exploró si la heterogeneidad observada estaba afectada por la presencia de estudios con datos atípicos (valores extremos) o contradictorios en el TE en relación a los estudios restantes. Valores del TE superiores a 3 fueron tratados como datos atípicos, siguiendo estrategias empleadas en otros estudios de meta-análisis en este ámbito de investigación (p.ej., Trandafir, Mèary, Schürhoff, Leboyer, y Szöke, 2006).

Aunque a priori se asumió que los datos atípicos eran debidos al azar y que éstos no afectarían los resultados obtenidos, se realizó un análisis de sensibilidad para diferenciar datos atípicos discordantes. En general, la literatura no recomienda excluir estudios en función de los resultados, pues pudiéramos

estar introduciendo un sesgo, a excepción de que hubiese un motivo evidente y específico que justificase su exclusión del meta-análisis. Con el fin de excluir el menor número de estudios posibles, la principal estrategia de tratamiento elegida fue realizar un doble análisis de los resultados (con y sin los estudios con resultados atípicos) para determinar su influencia. En el caso de que éstos fueran relevantes en los resultados finales de manera significativa, se analizaron las características de los estudios para valorar su exclusión del meta-análisis.

#### **5.3.4. Estrategia de análisis de variables moderadoras**

A continuación se analizó si el conjunto de características codificadas en los estudios (potenciales variables moderadoras) influían en la variabilidad de los TE. Se emplearon dos estrategias de análisis en función del tipo de variable: cuando las variables fueron cualitativas (p.ej., Modalidad de CPT) se aplicaron modelos de análisis de varianza (ANOVA) y en el caso de variables cuantitativas (p.ej., Edad de los participantes) modelos de meta-regresión. A continuación, se describe cada una de las estrategias de análisis.

##### **5.3.4.1. Análisis de variables moderadoras cualitativas**

Para analizar la influencia de variables moderadoras cualitativas (con categorías mutuamente excluyentes entre sí) se utilizó un Modelo de Efectos Mixtos (EM), ya que nuevamente se partió del supuesto de que los TE individuales de una misma categoría de una variable moderadora (por ejemplo, los TE de los estudios que emplean la categoría CPT-IP en la variable moderadora Modalidad de CPT) no estiman un mismo efecto paramétrico común a todos ellos.

Así, se asumió que la variable moderadora (por ejemplo, Modalidad de CPT) actuaba como un factor de Efectos Fijos (un efecto por categoría) y que los estudios constituyen un factor de Efectos Aleatorios. Con este modelo, el análisis de si una variable moderadora cualitativa estaba estadísticamente relacionada con los tamaños del efecto se realizó comparando los efectos medios paramétricos de sus categorías (Botella y Sánchez-Meca, 2015; página 109).

A partir de la estimación del efecto medio paramétrico para cada categoría de la variable moderadora objeto de análisis, de la varianza interestudios y del intervalo de confianza entorno al TE medio para cada categoría (y del estadístico Z), se contrastó la hipótesis nula de que los efectos medios paramétricos de las  $m$  categorías eran homogéneos mediante el estadístico  $Q_B^{EA}$  (Borestein et al., 2009), denominado “estadístico de homogeneidad intergrupos o intercategorías”. Bajo la hipótesis nula de la igualdad de efectos paramétricos, el estadístico  $Q_B^{EA}$  se distribuye según Chi-cuadrado de Pearson con  $m - 1$  grados de libertad, se rechazó dicha hipótesis cuando el valor  $p$  asociado al resultado del estadístico  $Q_B^{EA}$  fue inferior al nivel de significación, esto es, si  $p \leq 0,05$ .

Para comprobar si dentro de cada categoría de la variable moderadora (siguiendo con el ejemplo de Modalidad de CPT) seguía existiendo heterogeneidad por explicar, más allá de la explicada por el error de muestreo aleatorio, se calculó el estadístico  $Q_W$ , denominado estadístico de “homogeneidad intracategoría” para cada una de las categorías de la variable moderadora sujeta a análisis. De esta forma, se contrastó la hipótesis nula de homogeneidad intracategoría de los TE individuales para cada categoría. Al igual que con el estadístico  $Q_B^{EA}$ , se rechazó la hipótesis nula cuando el valor  $p$  asociado al resultado de  $Q_W$  fue inferior al nivel de significación ( $p \leq 0,05$ ), indicando en este caso, que los efectos individuales dentro de la categoría no son homogéneos entorno al TE medio, y que existe variabilidad por explicar entre los TE.

La interpretación conjunta de los estadísticos  $Q_B^{EA}$  y  $Q_W$  se realizó según las siguientes pautas (Botella y Sánchez-Meca, 2015):

- a) Cuando el estadístico  $Q_B^{EA}$  no fue significativo se aceptó la hipótesis nula de homogeneidad de los TE individuales para cada categoría de la variable moderadora, concluyendo que esta variable no afecta a la variabilidad de los TE (con independencia de los resultados del estadístico  $Q_W$ ).
- b) Cuando el estadístico  $Q_B^{EA}$  fue significativo, se rechazó la hipótesis nula de la homogeneidad de los TE individuales para cada categoría, concluyendo que la variable moderadora explica (en parte) la variabilidad de los TE. En esta situación, se procedió a analizar los resultados del estadístico  $Q_W$ , planteándose dos posibles escenarios interpretativos:

b.1. Que el estadístico  $Q_W$  tuviera un valor estadísticamente no significativo. En este caso, podríamos afirmar que la variable moderadora objeto de análisis es la única relevante para explicar la variabilidad de los TE.

b.2. Por el contrario, cuando el  $Q_W$  tuvo un valor estadísticamente significativo, se planteó que si bien la variable moderadora objeto de estudio era relevante, existirían otras variables moderadoras de los TE que también contribuirían a explicar la variabilidad observada.

En los casos en que  $Q_B^{EA}$  fue estadísticamente significativo, se realizaron comparaciones *a posteriori* entre los efectos medios para determinar entre qué categorías de la variable moderadora se observaron diferencias, empleándose los procedimientos de Bonferroni o el Método de Scheffé, que ajustan el nivel de significación  $\alpha$  según el número de comparaciones a realizar (determinadas éstas por el número de categorías de la variable moderadora en cuestión). El método de Bonferroni se utilizó cuando el número de comparaciones *a posteriori* es pequeño (hasta un máximo de cuatro) y el método de Scheffé<sup>6</sup> cuando el número fue mayor de 4.

#### **5.3.4.2. Análisis de variables moderadoras cuantitativas**

El análisis de la influencia potencial de variables cuantitativas sobre el TE se realizó con modelos estadísticos de Meta-Regresión Simple de Efectos Mixtos, en los que la variable dependiente es el efecto estudiado (TE para el Índice de Sensibilidad) y las variables independientes son las posibles variables moderadoras o explicativas de la heterogeneidad observada. Aquéllas variables que mostraron una asociación estadística con la variable dependiente, se interpretaron como variables moderadoras que explicarían parte de la heterogeneidad del TE.

### **5.4. ANÁLISIS DEL SESGO DE PUBLICACIÓN**

La presencia del sesgo de publicación (Rosenthal, 1979) se estudió con varias estrategias: se empleó el test de Egger (Egger et al., 1997) y se calculó el Índice de tolerancia a resultados nulos o “*fail-safe number*” (Orwin, 1983), que indica el número de estudios no publicados con efectos nulos que se

---

<sup>6</sup> En este caso, el nivel crítico de significación (L) se estableció según:  $L = \alpha/m-1$ , siendo  $\alpha = 0,05$ , y “m” = nº de categorías de la variable.

necesitarían para reducir el tamaño del efecto obtenido al nivel de no significación o de magnitud casi nula, y que se estableció en este trabajo a un nivel de  $TE = 0,2$ .

Además, se exploró gráficamente a través del *funnel plot* o gráfico de embudo (Egger et al., 1997), que representa la puntuación del TE (g de Hedges) en función del error estándar. Una ausencia de simetría sobre el TE medio, indica un sesgo de publicación, especialmente si el gráfico representa o favorece efectos grandes entre los estudios con menor precisión.

## **5.5. ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS**

La calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión fue evaluada a través de sus componentes individuales y a través de escalas elaboradas *ad hoc* para este trabajo, por las siguientes razones:

En primer lugar, la mayor parte de las escalas o listas existentes para evaluar la calidad metodológica de los estudios, además de no ser homogéneas en cuanto a las dimensiones evaluadas (Cascaes et al., 2013), están diseñadas para evaluar la calidad metodológica de estudios con diseños específicos, como ensayos clínicos (Jadad et al., 1996) o estudios observacionales (von Elm et al., 2008). El diseño de los estudios incluidos en este trabajo varió de unos estudios a otros (de hecho, no fue un criterio de selección de los estudios), por lo que ninguna de las escalas o listas sería suficientemente válida para su evaluación. En segundo lugar, las escalas de evaluación de la calidad de los estudios no permiten determinar qué componentes pueden ser responsables de la asociación entre los resultados obtenidos y la calidad de los estudios. En su defecto, el análisis a través de componentes individuales destaca la importancia que puedan tener dominios de calidad individuales y sesgos potenciales asociados a ellos, y que pueden variar entre los diferentes contextos en los que se realizan los estudios.

De esta forma, el criterio a seguir para la evaluación de la calidad metodológica fue analizar cada uno de sus componentes individuales como variables moderadoras que podrían afectar a la magnitud de los hallazgos encontrados, relacionadas con las estrategias de selección de participantes y la comparabilidad de los grupos en variables de interés (como las variables socio-demográficas).

Finalmente, a partir de los componentes individuales estudiados, se elaboró una escala *ad hoc* para cada uno de los tres meta-análisis realizados en este trabajo, en la que se calculó una puntuación total de calidad del estudio a partir de los criterios de selección y comparabilidad de los participantes, criterios similares a los utilizados en *la Escala de Casos y Controles de New Castle-Otawa* (NOS; Wells et al., 2009). A cada publicación se le asignó un punto si cumplía cada uno de los criterios considerados como el adecuado (Anexo 2). En este caso, la variable continua Calidad del estudio fue analizada con técnicas de meta-regresión simple.



**CAPÍTULO 6. RENDIMIENTO EN TAREAS CPT EN ESQUIZOFRENIA Y GRUPOS CONTROL  
NORMALES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS (ESTUDIO 1)**



## **CAPÍTULO 6. RENDIMIENTO EN TAREAS CPT EN ESQUIZOFRENIA Y GRUPOS CONTROL NORMALES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS (ESTUDIO 1)**

### **6.1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

Como se ha descrito en el Capítulo 4, este primer estudio tuvo como objetivo principal determinar la magnitud y el perfil de déficit en la atención sostenida de personas con esquizofrenia, evaluados con tareas CPT, a través de la integración cuantitativa de los resultados de estudios existentes en las últimas décadas con técnicas de meta-análisis.

Como objetivos específicos, se plantearon los siguientes:

*Objetivo 1.* Estudiar la magnitud de los déficit atencionales en tareas CPT en participantes con esquizofrenia en comparación con controles normales, y explorar su homogeneidad.

*Objetivo 2.* Analizar la sensibilidad de las diferentes modalidades de CPT para detectar déficit atencionales en personas con esquizofrenia.

*Objetivo 3.* Analizar el efecto de potenciales variables moderadoras (socio-demográficas, clínicas y metodológicas) en los déficit en la atención sostenida en la esquizofrenia.

En función de los hallazgos de la investigación en este ámbito de estudio (revisados ampliamente en el Capítulo 2), nos planteamos las siguientes hipótesis:

*Hipótesis 1.* Las personas con esquizofrenia mostrarán un peor rendimiento en las tareas CPT que los sujetos control sin patología en la variable dependiente Índice de Sensibilidad (p.ej., Heinrichs y Zakzanis, 1998).

*Hipótesis 2.* La modalidad de CPT empleada para su estudio influirá en la magnitud del TE entre participantes con esquizofrenia y controles normales: ésta será mayor cuanto más compleja y demandante a nivel cognitivo sea la tarea CPT (p.ej., Heinrichs, 2001).

*Hipótesis 3.* Los déficits atencionales en las tareas CPT serán independientes de características clínicas de los participantes con esquizofrenia. La magnitud del TE medio no estará influida por:

H.3.a. La edad de inicio, cronicidad o duración del trastorno (p.ej., Nuechterlein et al., 1992; Rajji et al., 2009).

H.3.b. El tratamiento con antipsicóticos (p.ej., Finkelstein et al., 1997; Keefe et al., 2007).

H.3.c. El régimen de tratamiento (ambulatorio u hospitalario), el estado clínico o la gravedad clínica (p.ej., Nuechterlein, 1991).

*Hipótesis 4.* El TE estará infuido por la presencia de síntomas negativos: será mayor cuanto mayor sea la gravedad de la sintomatología negativa (p.ej., Nieuwenstein et al., 2001).

*Hipótesis 5.* El nivel de funcionamiento de los participantes con esquizofrenia estará relacionado con el rendimiento en las tareas CPT: el TE será de mayor magnitud cuanto mayor sea el deterioro en el funcionamiento (p.ej., Nuechterlein et al., 2011).

*Hipótesis 6.* El peor rendimiento en las tareas CPT estará relacionado con la edad, sexo y nivel de educación de los participantes. La magnitud del TE será mayor en participantes con mayor edad, menor nivel de educación y cuando el porcentaje de hombres sea menor (p.ej., Chen, Hsiao, Hsiao y Hwu, 1998).

*Hipótesis 7.* En este sentido, además, la magnitud de la diferencia estará influida por la equivalencia o no de los grupos de participantes en estas variables: será mayor cuando los grupos no sean equivalentes en edad, sexo y nivel de educación.

*Hipótesis 8.* En relación con las características de los estudios, se planteó que la magnitud de la diferencia entre los participantes en la realización de tareas CPT no estará influida por el año y lugar de realización del estudio (p.ej., Nuechterlein et al., 2015; Schaefer et al., 2013) o por la composición del

grupo de participantes con esquizofrenia (tanto si está formado únicamente por participantes con diagnóstico de esquizofrenia, como si incluye también participantes con trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme)- p.ej., Bora, Yucel y Pantelis, 2009b.

Para variables relacionadas con los criterios de selección de los participantes controles que exploraron la presencia o historia de diagnóstico psiquiátrico personal o en sus familiares, no se plantearon hipótesis específicas.

## **6.2. METODOLOGÍA**

### **6.2.1. Resultados de la búsqueda de la literatura**

En este estudio se incluyeron un total de 148 publicaciones (Figura 12) que compararon el rendimiento en las tareas CPT en el Índice de Sensibilidad de participantes con esquizofrenia con el de controles normales.

Tal y como se ha expuesto en el Capítulo 5, en la codificación de estas publicaciones se adoptaron las siguientes decisiones para evitar la dependencia entre las medidas de resultado, los grupos de participantes y los estudios:

En 11 publicaciones se comparó el rendimiento de más de un grupo de participantes con esquizofrenia (que no se diferenciaban por variables relevantes objeto de estudio de este trabajo, por ejemplo, la presencia o no de alucinaciones auditivas) con el de un único grupo control (Barkataki et al., 2005; Broerse, Holthausen, Van den Bosch y Den Boer, 2001; Bruder et al., 2011; Buchanan, Strauss, Breier, Kirkpatrick y Carpenter, 1997; Cascella et al., 2008; Harvey, Moriarty, Serper, Schnur y Lieber, 2000; Honey et al., 2005; Ishigaki y Tanno, 1999; Torgalsbøen, Mohn y Rishovd Rund, 2014; Walters et al., 2013; Wexler et al., 2009). En estos estudios, se codificó un único grupo de participantes con esquizofrenia (calculándose las puntuaciones medias de los grupos en la variable dependiente Índice de Sensibilidad).

En los 20 estudios que manipularon parámetros de la tarea CPT (p.ej., la duración de los estímulos, el porcentaje de degradación de los estímulos, la duración del intervalo-interestimular, etc.) e informaron del rendimiento de los participantes en más de una condición experimental, se calculó la puntuación media para la variable dependiente Índice de Sensibilidad a fin de obtener un único índice del TE para cada estudio (Barch, Carter, MacDonald III, Braver y Cohen, 2003; Brambilla et al., 2007; Ceccherini-Nelli, Turpin-Crowther y Crow, 2007; Chung, Mathews y Barch, 2011; Cosway et al., 2002; Dichter, van der Stelt, Boch y Belger, 2006; Donohoe et al., 2012; Egan et al., 2000; Franke, Maier, Hardt, Hain y Cornblatt, 1994; Hain, Maier, Klingler y Franke, 1993; Kahn et al., 2012; Laurent et al., 1999; MacDonald y Carter, 2003; Maier, Franke, Hain, Kopp y Rist, 1992; Mirzakhanian, Singh, Seeber, Shafer y Cadenhead, 2013; Ohi et al., 2013; Rapisarda et al., 2014; Richard, Carter, Cohen y Cho, 2013; Roh et al., 2014; Stratta, Daneluzzo, Bustini, Prosperini y Rossi, 2000).

Dos publicaciones (Laurent et al., 1999 y Laurent et al., 2000) estudiaron el mismo grupo de participantes con diferentes modalidades de CPT en cada una de ellas, por lo que se consideró como un único estudio. En los 14 estudios que se empleó más de una modalidad de CPT para estudiar la atención sostenida en los mismos grupos de participantes, codificamos los resultados para la modalidad de CPT para la que había menos estudios en el total de trabajos incluidos en la revisión, a excepción de la publicación de Chen et al. (2009), en la que informaron de forma conjunta del Índice de Sensibilidad para dos modalidades (Bowen et al., 1994; Chen et al., 2009; Chen, Chang, Liu, Hwang, y Hwu, 2004; Docherty, 2005; Dragovic, Hammond, Badcock y Jablensky, 2005; Honey et al., 2005; Ito, Kanno, Mori y Niwa, 1997; Laurent et al., 1999; Lin et al., 2012; Ng, 2002; Seidman et al., 1998; Shan et al., 2013; Straube, Bischoff, Nisch, Sauer, y Volz, 2002; Vázquez, Nieto-Moreno, Cerviño y Fuentenebro, 2006).

En 3 publicaciones se compararon grupos de pacientes con primer episodio y con múltiples episodios. En estos casos, incluimos únicamente el grupo de pacientes con primer episodio, al ser esta categoría menos frecuente en el total de estudios incluidos (Cornblatt, Obuchowski, Schnur y O'Brien, 1997; McCleery et al., 2014; Pukrop et al., 2006). Con este mismo criterio, en el estudio de Harvey et al., (1990) sólo se incluyó el grupo de participantes con esquizofrenia que no recibía medicación.

Finalmente, 5 publicaciones informaron del rendimiento en la tarea CPT para grupos independientes de personas con esquizofrenia y controles sin patología, por lo que en estas publicaciones codificamos más de un estudio (Ammari et al., 2014; Dolan et al., 2004; Morisano, Wing, Sacco, Arenovich, y George, 2013; Sherr et al., 2002; Wing, Bacher, Sacco, y George, 2011).

En total, se incluyeron 152 estudios independientes. Las características codificadas para todos ellos se describen en el Anexo 3.

### **6.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**

#### **6.3.1. Características de los estudios y de los participantes**

Los 152 estudios incluidos compararon la ejecución de tareas CPT en la variable dependiente Índice de Sensibilidad de 8.520 personas con diagnóstico de esquizofrenia (únicamente o de esquizofrenia y trastornos del espectro: trastorno esquizoafectivo y esquizofreniforme) con el de 9.576 controles normales. El tamaño muestral de los estudios osciló entre 10 (Dolan et al., 2004) y 1.665 participantes (Rapisarda et al., 2014) – Anexo 3.1.

El mayor porcentaje de estudios fue publicado en los años 2013 (10,5%), 2014 (9,9%), 2006 y 2007 (7,2% respectivamente), y por grupos de investigación de Norteamérica (47,4%) y Europa (39,5%), siendo menor el número de estudios incluidos realizados en Asia y Australia (8,6% y 3,3% respectivamente).

En ambos grupos de participantes, se estudió el rendimiento en CPT principalmente en hombres, con una media edad de 34,2 años y con 12,5 años de educación (Tabla 12). Los participantes no fueron equivalentes en las variables socio-demográficas analizadas<sup>7</sup>. El ratio de hombres fue significativamente mayor en los participantes con esquizofrenia [odds ratio = 1,67; IC (95%) = 1,49 – 1,87; z = 9,06; p < 0,0001; k = 136] que en los controles normales. Los participantes con esquizofrenia tuvieron mayor edad

---

<sup>7</sup>Los tamaños del efecto para las diferencias entre los grupos en las variables socio-demográficas fueron calculados a partir de la información proporcionada en los estudios primarios: puntuaciones medias y desviaciones típicas, en las variables Edad y Años de educación, y del número de Hombres.

que los controles, aunque el TE fue pequeño, [ $g = 0,14$ ; IC (95%) = 0,02- 0,25;  $z = 2,37$ ;  $p = 0,02$ ;  $k = 138$ ], y recibieron menos años de educación [ $g = -0,71$ ; IC (95%) = -0,83; -0,70;  $z = -12,46$ ;  $p < 0,001$ ;  $k = 92$ ].

Tabla 12. Características de los estudios y de los participantes

Característica	Participantes con esquizofrenia			Controles sin patología		
	k	Media (DT) <sup>a</sup>	Rango	k	Media (DT)	Rango
<b>Año de publicación</b>	152	2005,5 (6,66)	1989-2014			<i>n/a</i>
<b>Región donde se ha desarrollado el estudio</b>	152		<i>n/a</i>			<i>n/a</i>
Norteamérica	72					
Europa	60					
Asia	13					
Australia	5					
Varias regiones	2					
<b>Tamaño muestral</b>	152	56,05 (70,36)	3-654	152	63,0 (110,95)	7-1.011
<b>% Hombres</b>	147	65,56 (14,67)	23,3- 100	145	52,14 (16,63)	20,5 - 100
<b>Edad (años)</b>	148 <sup>b</sup>	35,98 (7,05)	18,3 - 58,9	145	36,17(7,88)	17,1 - 59,8
<b>Años de educación<sup>c</sup></b>	97	12,36 (1,25)	7,4 - 14,6	95	12,68 (1,78)	7,4 - 16,4

Nota: k= n° de estudios; DT = desviación típica; <sup>a</sup> Puntuaciones medias ponderadas por el tamaño muestral; <sup>b</sup> En 4 estudios los autores informaron del rango de edad de los participantes; éste cumplía los criterios de inclusión; <sup>c</sup> En 39 estudios no se informó de esta variable o se empleó otro criterio (rango, etc.).

En relación al grupo de participantes con esquizofrenia, la mayoría de los estudios ( $k=146$ ; 96%) utilizaron criterios diagnósticos del DSM y en 128 estudios (84,2%) el diagnóstico se estableció a través de entrevistas ligadas a criterios diagnósticos internacionales (p.ej., SCID). En 95 estudios (62,5%) se incluyeron participantes con esquizofrenia ( $n = 5.482$ ) y en 57 estudios (37,5%) participantes con esquizofrenia y con trastornos del espectro (trastornos esquizoafectivos, en su mayoría, y trastorno esquizofreniforme) –  $n = 3.038$ .

Las características clínicas de los participantes se describen en los Anexos 3.2. y 3.3. El perfil clínico promedio de los participantes con diagnóstico de esquizofrenia es el de haber tenido más de un episodio psicótico, con menos de 10 años de duración del trastorno, en régimen de tratamiento ambulatorio, clínicamente estables (o en remisión) y que reciben tratamiento con antipsicóticos en el momento de realización de las tareas CPT (Tabla 13). No obstante, cabe destacar el elevado número de estudios que no proporcionan información suficiente sobre estas variables. En menos del 50% de los estudios se informa de la gravedad clínica y del nivel de funcionamiento de los participantes, empleándose, además, diferentes escalas para su evaluación.

Tabla 13. Características clínicas de los participantes con esquizofrenia

Características clínicas	k (%)	Media <sup>a</sup>	Rango
<b>Edad de inicio</b> del trastorno (años)	89 (58,5%)	23,3	16,5 - 31
<b>Años de duración</b> del trastorno	91 (59,8%)	8,9	0 - 33
<b>Primer Episodio</b>		n/a	
Sí	23 (15,2%)		
No	68 (44,7%)		
Mixto	6 (3,9%)		
No informa	55 (36,2%)		
<b>Fase de la enfermedad</b>		n/a	
Primer episodio ó < 5 años duración	29 (19,1%)		
Varios episodios ó > 5 años duración	66 (43,4%)		
Ambas fases	2 (1,3%)		
No informa	55 (36,2%)		
<b>Régimen de tratamiento</b>		n/a	
Ambulatorio	57 (37,5%)		
Hospitalario/Internamiento	29 (19,1%)		
Ambos	26 (17,1%)		
No informa	40 (26,3%)		
<b>Estado clínico</b>		n/a	
Agudo	3 (2%)		
Estable/En remisión	51 (33,6%)		
Ambos	2 (1,3%)		
No informa	96 (63,2%)		
<b>Participantes con medicación antipsicótica</b> en el momento del estudio		n/a	
Sí	112 (73,7%)		
No	19 (12,5%)		
No informa	21 (13,8%)		
<b>Tipo de antipsicóticos</b>		n/a	
Atípicos	18 (11,8%)		
Convencionales	5 (3,3%)		
Atípicos y convencionales	34 (22,4%)		
No especifica tipo antipsicóticos	55 (36,2%)		
<b>Dosis equivalente en clorpromacina</b> (mg.)	39 (25,6%)	528,43	221,7 – 1.753
<b>Gravedad clínica</b>			
BPRS	34 (22,3%)	34,8	13,2 – 51,9
PANSS-Total	29 (19,1%)	61,3	24,6 – 83,9
PANSS-General	32 (21,1%)	32,4	23,8 – 41,9
<b>Sintomatología positiva</b>			
PANSS-Positiva	49 (32,2%)	15,7	6,5 – 22,5
SAPS	19 (12,5%)	9,2	0,8 – 41,6
<b>Sintomatología negativa</b>			
PANSS-Negativa	49 (32,2%)	17,5	9,3 – 43,2
SANS	27 (17,8%)	25,3	1,4 – 36,9
<b>Nivel de Funcionamiento</b> (EEAG)	17 (11,2%)	42,6	32,9 - 64

Nota: k= nº de estudios; <sup>a</sup> Puntuaciones medias ponderadas por el tamaño muestral. BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; PANSS = Escala de los Síndromes Positivos y Negativos; SAPS = Escala para la Evaluación de los Síntomas Positivos; SANS = Escala para la Evaluación de los Síntomas Negativos; EEAG =Escala de Evaluación Global del Funcionamiento; n/a = No aplica.

Finalmente, y en relación a la composición de los grupos, en el 58,5% de los estudios incluidos los participantes fueron equivalentes en el porcentaje de hombres, en el 63,8% en edad, y en el 34,2% en los años de educación (Tabla 14).

Tabla 14. Composición de los grupos de participantes: equivalencia en variables socio-demográficas

Nº de estudios con grupos de participantes equivalentes en las variables:			
Grupos Equivalentes	Sexo	Edad	Años de educación
Sí	113	107	64
No	35	42	48
No informa	4	3	40

Cuando los participantes no fueron equivalentes en sexo, el porcentaje de hombres fue mayor en los sujetos con esquizofrenia que en el grupo control en todos los estudios. En el caso de la edad, cuando no fueron equivalentes, en 16 estudios los controles tuvieron mayor edad. En relación a los años de educación, en todos los estudios en los que los participantes no fueron equivalentes, (excepto en el estudio de Wang et al., 2007) los participantes con esquizofrenia tuvieron menos años de educación que los controles normales (Anexo 3.1).

En la selección de participantes en el grupo control, en el 73,7% de los estudios (k=112), los participantes fueron evaluados para descartar la presencia de diagnóstico psiquiátrico; en el 50,7% (k=77) se informó de la exclusión de sujetos con historia personal de diagnóstico psiquiátrico, y sólo en el 30,2% (k=46) se informó de la exclusión de aquéllos que tuvieran historia familiar de esquizofrenia.

La puntuación media en la variable Calidad de los estudios, evaluada con la escala elaborada *ad hoc* (rango = 0 – 7), fue de 4,34 (DT = 0,43; rango = 1-7); en 38 estudios (25%), la puntuación fue  $\leq 3$  puntos (Anexo 3.4).

### 6.3.2. Características de las tareas CPT

En la mayoría de las tareas CPT utilizadas, los estímulos fueron verbales (generalmente dígitos). Los parámetros de la tarea referidos a la duración de los estímulos, el porcentaje de estímulos señal y la duración del intervalo inter-estímulos se ajustan al prototipo de los paradigmas CPT que habitualmente se utilizan en el estudio de la atención sostenida en la esquizofrenia. Fue poco frecuente que los autores informasen del control de variables externas (p.ej., luz, distancia del ordenador, etc.) y de la realización de ensayos de entrenamiento previos a la realización de la tarea (Tabla 15).

Tabla 15. Características generales de las tareas de CPT utilizadas en los 152 estudios incluidos: principales parámetros y procedimiento de aplicación

Características generales de las tareas CPT	k (%)	Mediana	Rango
<b>Parámetros</b>			
Duración de los estímulos señal (en ms.)	131 (86,2%)	50 ms.	28 ms. - 820 ms.
Tipo de Estímulos			
Verbales (dígitos/letras)	132(86,8%)	-	-
Ambos tipos	19(12,5%)	-	-
% de Estímulos señal	137 (90,1%)	25%	8% - 90%
Duración ISI (en ms.)	116 (76,3%)	971 ms.	100 ms. – 3.000 ms.
<b>Procedimiento de aplicación</b>			
Entrenamiento previo			
No informa	127 (83,5%)	-	-
Sí	25 (16,4%)	-	-
Control de variables externas			
No informa	139 (91,4%)	-	-
Sí	13 (8,6%)	-	-
Batería MATRICS	17 (11,2%)	-	-

Nota: k = nº de estudios; ISI = Intervalo inter-estímulos.

Las modalidades de CPT que se utilizaron con mayor frecuencia fueron el CPT de Pares Idénticos (CPT-IP; en el 33,6% de los estudios) y el CPT con Estímulos Degradados (CPT-DS; en el 25%), y sus parámetros se ajustaban a los paradigmas de CPT descritos en la investigación en esquizofrenia (Tabla 16).

Tabla 16. Descripción de los principales parámetros de las tareas CPT

Parámetros de la tarea	Modalidad de CPT						
	CPT-X (k=9)	CPT de Conners (k=15)	CPT-DS (k=38)	CPT-AX (k=19)	CPT AX 70 (k=14)	CPT-IP (k=51)	CPT-AX DS (k=5)
<b>Tipo de Estímulos:</b>							
Dígitos	7 (77,3%)	-	35 (92,1%)	15 (79%)	-	32 (62,7%)	5 (100%)
Letras	2 (22,2%)	15 (100%)	3 (7,9%)	4 (21%)	14 (100%)	-	-
Dígitos y Formas	-	-	-	-	-	19 (37,3%)	-
<b>Duración de los Estímulos: Mediana</b>	55 ms. (k=8)	250 ms. (k=15)	40 ms. (k=33)	150 ms. (k=14)	250 ms. (k=14)	50 ms. (k=49)	50 ms. (k=3)
<b>% de Estímulos "señal": Mediana</b>	25% (k=8)	90% (k=15)	25% (k=33)	15% (k=16)	70% (k=14)	20% (k=48)	10% (k=3)
<b>Duración del ISI: Mediana</b>	979 ms. (k=8)		1.000 ms. (k=35)	1.000 ms. (k=15)	3.000 ms. (k=7)	950 ms. (k=48)	950 ms. (k=3)

k = Nº de estudios; ISI = Intervalo Inter-estimular.

## 6.4. RESULTADOS

### 6.4.1. Estimación del tamaño del efecto medio (combinado)

El TE (índice  $g$  de Hedges) se calculó individualmente para cada uno de los estudios a partir de las puntuaciones medias y estadísticos de dispersión (desviaciones típicas). En 15 estudios se estimó a partir de estadísticos de contraste  $F$  o  $t$  (Albus et al., 1997; Baek et al., 2012; Bowen et al., 1994; Carolus et al., 2014; Dias, Butler, Hoptman y Javitt, 2011; Gray, McMahon y Gold, 2013; Javitt, Rabinowicz, Silipo y Dias, 2007; Joober et al., 2002; Knott et al., 1999; Mass, Wolf, Wagner y Haasen, 2000; Ng, 2002; Richard et al., 2013; Rissling et al., 2013; Siegel, Nuechterlein, Abel, Wu y Buchsbaum, 1995), o del valor  $p$  (Sanz, Gómez, Vargas y Marín, 2012). En 3 estudios se calculó a partir del índice "d" de Cohen (Chkonia et al., 2010; Nam et al., 2009; Shen et al., 2014).

Un valor positivo en el índice  $g$  indicó un peor rendimiento de los participantes con esquizofrenia en comparación con los controles. El rango de los TE individuales varió entre 7,11 (Michie et al., 2000) y -0,64 (Wing et al., 2011). En 6 estudios los TE tuvieron un valor negativo, sugiriendo que los participantes con esquizofrenia tuvieron una mejor ejecución de las tareas CPT que los controles sin patología, si bien sólo en uno de ellos el estadístico  $Z$  se mostró significativo (Jones, Cardno, Sanders, Owen, y Williams, 2001). En 25 estudios el valor  $Z$  no fue significativo para la diferencia entre los grupos, rechazándose en estos casos la hipótesis de que el TE en estos estudios fuera diferente de 0 (Anexo 3.6). En el estudio de Michie et al. (2000), la magnitud del TE tuvo un valor extremo. Se planteó que pudiera deberse a la fórmula de cálculo del Índice de Sensibilidad empleada por los autores (aunque, no proporcionaron información suficiente para discutir este aspecto), por lo que se decidió su exclusión del meta-análisis.

El TE medio para los 151 estudios incluidos fue  $g = 0,89$  [IC (95%) = 0,81 - 0,96], mostrando que los participantes con esquizofrenia tienen una menor capacidad perceptiva para discriminar estímulos señal en las tareas CPT que los controles, que la magnitud de la diferencia, conforme a los criterios de Cohen (1988), es grande, y que es estadísticamente significativa, esto es, distinta a 0 ( $Z = 22,18$ ;  $p < 0,0001$ ). Para este valor del TE, el porcentaje de solapamiento en el Índice de Sensibilidad entre los

participantes se sitúa en torno al 48,4% (Zakzanis, 2001). Los estadísticos de homogeneidad indicaron la existencia de variabilidad significativa en el TE [ $Q_{(151)} = 631,37$ ;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 76,24$ ].

Los estudios de Ng (2002), Salgado-Pineda et al. (2004) y Straube et al. (2002) mostraron datos atípicos ( $g > 3,00$ ). Cuando se realizaron pruebas de sensibilidad, eliminando estos estudios del cómputo del TE medio, éste no varió sustancialmente en su magnitud ni en su dirección [ $g = 0,85$ ; IC (95%) = de 0,78 - 0,92]. De igual forma, la heterogeneidad no se redujo significativamente [ $Q_{(148)} = 537,05$ ;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 75,62\%$ ], por lo que se decidió su inclusión en el resto de los análisis, al no encontrarse tampoco otras razones conceptuales o metodológicas (p.ej., objetivos del estudio, características de los participantes, de las tareas CPT empleadas, etc.) que justificasen su exclusión del meta-análisis.

#### **6.4.2. Análisis de variables moderadoras**

Puesto que el TE medio mostró una heterogeneidad significativa se pasó a explorar la influencia potencial de variables moderadoras sobre éste.

##### **6.4.2.1. Características de las tareas CPT**

El análisis de la influencia de la Modalidad de CPT se realizó aplicando un ANOVA meta-analítico asumiendo un Modelo de Efectos Mixtos<sup>8</sup>. Las modalidades más demandantes a nivel cognitivo, que comprometen procesos perceptivos y de memoria de trabajo para realización de la tarea atencional, tuvieron un TE de magnitud alta, mientras que las modalidades más sencillas (con y sin estímulos degradados), obtuvieron un TE de magnitud moderada (Tabla 17).

En todas las modalidades, los intervalos de confianza en torno a sus TE fueron estadísticamente significativos; ninguno de ellos contuvo el valor 0 y el estadístico Z fue significativo ( $p < 0,05$ ). El estadístico de contraste  $Q_B^{EA}$  nos llevó a rechazar la hipótesis nula de que los 7 TE para cada categoría de la Modalidad de CPT son homogéneos, a un nivel de significación  $\alpha = 0,05$ .

---

<sup>8</sup> Se excluyó de este análisis el estudio de Chen et al. 2009, al no proporcionar información sobre el Índice de Sensibilidad para cada una de las modalidades de CPT que emplean en su estudio.

Tabla 17. Cálculo de los TE medios para cada categoría de la variable Modalidad de CPT, de sus intervalos de confianza y de los estadísticos de homogeneidad

Características de la tarea	Participantes			Tamaño del Efecto (g de Hedges)			Homogeneidad		
	k	N (ESQ)	N (CN)	TE	IC 95%	Z <sup>a</sup>	Q <sub>w</sub>	I <sup>2</sup>	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup>
<b>Modalidad de CPT</b>	150	8.373	9.446	0,88	0,81 - 0,94	25,90	-	-	
CPT de Conner	15	695	1.048	0,43	0,22 - 0,64	4,02	42,84*	67,32	
CPT-X	9	315	228	0,51	0,22 - 0,79	3,51	6,67	0	
CPT-DS	37	1.867	1.451	0,71	0,57 - 0,84	10,13	92,77*	61,19	
CPT-IP	51	3.286	4.065	1,04	0,93 - 1,15	17,93	122,01*	59,02	47,28*
CPT-AX-70	14	616	689	1,07	0,86 - 1,29	9,73	60,97*	78,67	
CPT-AX	19	966	1.058	1,08	0,89 - 1,28	11,10	122,39*	85,29	
CPT-AX-DS	5	628	907	1,10	0,79 - 1,42	6,89	33,21*	87,96	

Nota: k = n° de estudios; ESQ = participantes con esquizofrenia; CN = controles normales; IC = Intervalo de Confianza (95%); Q<sub>w</sub> = homogeneidad intra-categoría; Q<sub>B</sub><sup>EA</sup> = homogeneidad inter-categoría, modelo de efectos aleatorios; I<sup>2</sup> = Índice de heterogeneidad. \*p = significativa, para nivel crítico de significación.

El análisis de comparaciones múltiples *a posteriori*, para el que el nivel crítico de significación se estableció en 0,0083, indicó que existían diferencias estadísticamente significativas entre las modalidades más sencillas de CPT (i.e. CPT-X y CPT de Conner) y el resto de modalidades, a excepción de la versión CPT-DS, en la que no hubo diferencias significativas con la tarea CPT-X (Tabla 18).

Tabla 18. Resultados de las comparaciones múltiples *a posteriori*, con el método de Scheffé, para la variable Modalidad de CPT.

	CPT-X	CPT Conner	CPT-AX	CPT-AX 70	CPT-DS	CPT-IP	CPT-AX DS
<b>CPT-X</b>	-	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 0,18 (p=0,6702)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 7,89* (p=0,0050)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 8,43* (p=0,0037)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 1,85 (p=0,173)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 16,49* (p<0,0001)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 8,73* (p<0,0031)
<b>CPT de Conner</b>	-	-	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 15,08* (p=0,0001)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 14,71* (p<0,0001)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 4,89* (p<0,0026)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 32,67* (p<0,0001)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 11,60* (p<0,001)
<b>CPT-AX</b>	-	-	-	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 0,13 (p=0,7149)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 8,38* (p=0,0040)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 0,151 (p=0,6973)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 0,043 (p=0,8360)
<b>CPT-AX 70</b>	-	-	-	-	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 7,07* (p=0,0080)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 0,13 (p=0,7160)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 0,00 (p=0,9284)
<b>CPT-DS</b>	-	-	-	-	-	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 16,91* (p<0,0001)	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 5,17 (p=0,0230)
<b>CPT-IP</b>	-	-	-	-	-	-	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup> = 0,39 (p=0,5320)
<b>CPT-AX DS</b>	-	-	-	-	-	-	-

\* Diferencia significativa para el nivel crítico de significación p ≤ 0,0083.

En la modalidad CPT-DS el TE fue estadísticamente significativo (e inferior) al resto de modalidades que requieren carga de memoria de trabajo (i.e. CPT-AX, CPT-AX 70 y CPT-IP), no habiendo diferencias significativas en comparación con el TE de la modalidad CPT-AX DS. Entre las modalidades de CPT, para cuya realización se ponen en marcha funciones de memoria, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre sus TE. No obstante, los estadísticos  $Q_w$  para cada una de las categorías de la variable moderadora (Tabla 17), fueron estadísticamente significativos, indicando que los TE de cada modalidad de CPT no son homogéneos en torno al TE medio, y que existirían otras fuentes de heterogeneidad que se exploraron posteriormente (p.ej., características de los participantes, etc.).

En segundo lugar, se analizó la influencia de parámetros relevantes de las tareas CPT en la evaluación de la atención sostenida mediante modelos de meta-regresión simples. Tal y como figura en la Tabla 19 se mostraron estadísticamente significativas las variables Duración de los Estímulos y Ratio de estímulos señal.

Tabla 19. Resultados de los análisis de meta-regresión simple para variables moderadoras asumiendo un modelo de efectos mixtos (Método de momentos de DerSimonian y Laird, 1986)

Variable	k	Pendiente	IC Inf. (95%)	IC Sup. (95%)	Z	p
Duración de los estímulos	130	-0,0009	-0,0015	-0,0003	-2,8947	<b>0,0038*</b>
Ratio de estímulo señal	130	-0,0045	-0,0074	-0,0016	-3,0087	<b>0,0026*</b>
Duración del Intervalo	114	0,0000	-0,0001	0,0002	0,2732	0,7847
Inter-estimular (ISI)						

k = nº de estudios; IC Inf.= Intervalo de Confianza, límite inferior; IC Sup. = Intervalo de Confianza, límite superior.

#### 6.4.2.2. Características clínicas de los participantes

Se analizó la influencia de características clínicas (cualitativas) de los participantes con esquizofrenia sobre el TE medio mediante un Modelo de Efectos Mixtos. El estadístico  $Q_B^{EA}$  no fue estadísticamente significativo para ninguna de las comparaciones entre las categorías de las variables estudiadas (Tabla 20). Nuevamente, el estadístico  $Q_w$  fue estadísticamente significativo, indicando que existiría variabilidad por explicar entre los TE que no se explica por ninguna de las variables clínicas estudiadas, siendo otras variables las que potencialmente tendrían mayor influencia.

Tabla 20. Análisis de variables moderadoras clínicas: cálculo de los tamaños del efecto medios para cada categoría de las variables, de sus intervalos de confianza y de los estadísticos de homogeneidad.

Características clínicas	Participantes			Tamaño del Efecto (g Hedges)			Homogeneidad		
	K	N ESQ	N CN	TE	IC 95%	Z <sup>a</sup>	Q <sub>w</sub>	I <sup>2</sup>	Q <sub>b</sub> <sup>EA</sup>
<b>Diagnóstico</b>	151	8.429	9.523	0,88	0,81 - 0,96	23,93	-	-	
T. Espectro	56	2.947	2.487	0,83	0,71 - 0,95	13,82	256,78*	78,58	1,28
Esquizofrenia	95	5.482	7.036	0,92	0,83 - 1,01	19,57	371,02*	74,66	
<b>Primer Episodio</b>	97	5.238	6.084	0,89	0,80 - 0,98	19,85	-	-	
Sí	23	1.421	1.923	0,83	0,66 - 1,01	9,29	70,56*	68,42	4,37
No	68	3.559	3.715	0,88	0,78 - 0,99	16,40	257,55*	73,98	
Ambos	6	258	446	1,27	0,90 - 1,65	6,58	33,20*	84,94	
<b>Cronicidad</b>	97	5.238	6.084	0,89	0,80 - 0,98	19,78	-	-	
Primer episodio ó < 5 años	29	1.608	2.105	0,85	0,69 - 1,01	10,43	110,98*	74,77	1,55
Varios episodios ó > 5 años	66	3.473	3.606	0,89	0,78 - 1,00	16,29	241,72*	73,11	
Mixto	2	157	373	1,22	0,66 - 1,78	4,27	10,41*	9,40	
<b>Régimen tratamiento</b>	112	5.934	6.927	0,90	0,81 - 0,98	20,96	-	-	
Ambulatorio	57	2.582	3.014	0,80	0,68 - 0,92	13,34	215,68*	74,03	4,83
Hospitalización	29	1.590	1.847	0,98	0,81 - 1,14	11,64	152,55*	81,64	
Mixto	26	1.762	2.066	1,00	0,83 - 1,18	11,43	53,99*	53,69	
<b>Estado clínico</b>	56	2.429	2.854	0,89	0,76 - 1,03	13,03	-	-	
Agudo	3	89	122	1,27	0,68 - 1,86	4,22	1,43	0	2,60
Estable/remisión	51	2.286	2.687	0,86	0,72 - 1,00	12,00	239,47*	79,12	
Mixto	2	54	45	0,38	0,49 - 1,97	3,25	1,67	40,36	
<b>Medicación</b>	131	7.455	8.525	0,89	0,80 - 0,96	22,47	-	-	
No	19	602	1.146	0,84	0,63 - 1,05	7,82	39,34*	54,24	0,17
Sí	112	6.853	7.379	0,89	0,80 - 0,97	21,07	505,38*	87,03	
<b>Tipo Antipsicóticos</b>	112	6.829	7.353	0,89	0,80 - 0,98	20,54	-	-	
No específica	55	3.230	3.116	0,88	0,75 - 1,00	14,12	204,30*	73,56	3,43
Atípicos	18	1.121	1.014	0,91	0,70 - 1,12	8,58	84,19*	79,80	
Convencional	5	121	155	0,52	0,09 - 0,95	2,36	21,21*	81,14	
Ambos	34	2.381	3.094	0,95	0,79 - 1,11	11,85	183,66*	82,02	

Nota: k = nº de estudios; ESQ = participantes con esquizofrenia; CN = controles normales; TE = tamaño del efecto; IC = Intervalo de Confianza del tamaño del efecto para un nivel de significación 0,05; Q<sub>w</sub> = Estadístico de homogeneidad intracategoría o intragrupo; I<sup>2</sup> = Índice de heterogeneidad; Q<sub>b</sub><sup>EA</sup> = Estadístico de homogeneidad intercategorías o intergrupos asumiendo un Modelo de Efectos Aleatorios. <sup>a</sup> = Valor significativo para un nivel de significación  $\alpha = 0,05$ ; \*p = significativa, para nivel crítico de significación.

El estudio de la influencia de variables clínicas cuantitativas sobre el TE medio mediante análisis de meta-regresión simple, sólo relevó la influencia significativa de tres de ellas: Dosis de medicación antipsicótica equivalente en clorpromacina, Puntuación total en la escala PANSS y Puntuación en la Escala SAPS (Tabla 21).

Tabla 21. Resultados de los análisis de meta-regresión simple para variables clínicas asumiendo un modelo de efectos mixtos (Método de momentos de DerSimonian y Laird, 1986)

Variables	k	Pendiente	IC Inf. (95%)	IC Sup. (95%)	Z	p
Edad de inicio del trastorno	89	0,0046	-0,0289	0,0382	0,2704	0,7868
Duración del trastorno	91	0,0038	-0,0081	0,0157	0,6291	0,5292
Clorpromacina (mg.)	39	0,0007	0,0002	0,0012	2,7807	<b>0,0054*</b>
BPRS	32	-0,0073	-0,0234	0,0087	-0,8921	0,3722
PANNS Total	29	0,0139	0,0011	0,0268	2,1365	<b>0,0232*</b>
PANSS General	32	-0,0061	-0,0189	0,0142	-0,2797	0,7796
PANSS-Positiva	49	0,0066	-0,0253	0,0386	0,4059	0,6847
SAPS	19	0,0194	0,0011	0,0377	2,0815	<b>0,0373*</b>
PANSS-Negativa	49	0,0071	-0,0167	0,0310	0,5851	0,5584
SANS	27	0,0071	-0,0050	0,0170	1,4128	0,1576
Funcionamiento (EEAG)	17	0,0055	-0,0188	0,0298	0,4443	0,6567

Nota: k = nº de estudios; IC Inf.= Intervalo de Confianza, límite inferior; IC Sup. = Intervalo de Confianza, límite superior.

#### 6.4.2.3. Características de los estudios

En el análisis de meta-regresión simple, la única variable que se mostró predictiva del TE medio fue el Porcentaje de Hombres con esquizofrenia (Tabla 22).

Tabla 22. Resultados de los análisis de meta-regresión simple para variables moderadoras socio-demográficas y relacionadas con los estudios asumiendo modelo de efectos mixtos (Método de momentos de DerSimonian y Laird, 1986)

Variable	k	Pendiente	IC INF (95%)	IC SUP (95%)	Z	p
Año publicación	151	-0,0077	-0,0189	0,0036	-1,3382	0,1808
Edad de los participantes	144	0,0003	-0,0105	0,0111	0,0556	0,9557
Edad (ESQ)	146	0,0020	-0,0089	0,0128	0,3526	0,7244
Edad (CN)	144	-0,0011	-0,0109	0,0087	-0,2228	0,8237
% Hombres (ESQ)	146	-0,0076	-0,0129	-0,0022	-2,7579	<b>0,0058*</b>
% Hombres (CN)	143	0,0010	-0,0039	0,0058	0,3864	0,6992
Años educación (ESQ)	96	-0,0312	-0,1077	0,0454	-0,7980	0,4249
Años educación (CN)	94	-0,0297	-0,0849	0,0255	-1,0546	0,2916
Calidad del estudio	151	0,0035	-0,0581	0,0652	1,1126	0,9102

Nota: k = nº de estudios; IC Inf.= Intervalo de Confianza, límite inferior; IC Sup. = Intervalo de Confianza, límite superior.; ESQ = participantes con esquizofrenia; CN = controles normales.

El análisis de subgrupos sobre la influencia de características metodológicas de los estudios incluidos y relacionadas con la formación de los grupos de participantes no reveló diferencias significativas entre las categorías de las variables cualitativas analizadas. Si bien, en todos los análisis el

estadístico  $Q_w$  se mostró significativo, indicando nuevamente la existencia de variabilidad intra-estudio que estaría influyendo en la estimación del TE (Tabla 23).

Tabla 23. Análisis de potenciales variables moderadoras metodológicas en los estudios que comparan el rendimiento en tareas CPT en personas con esquizofrenia y controles sin patología

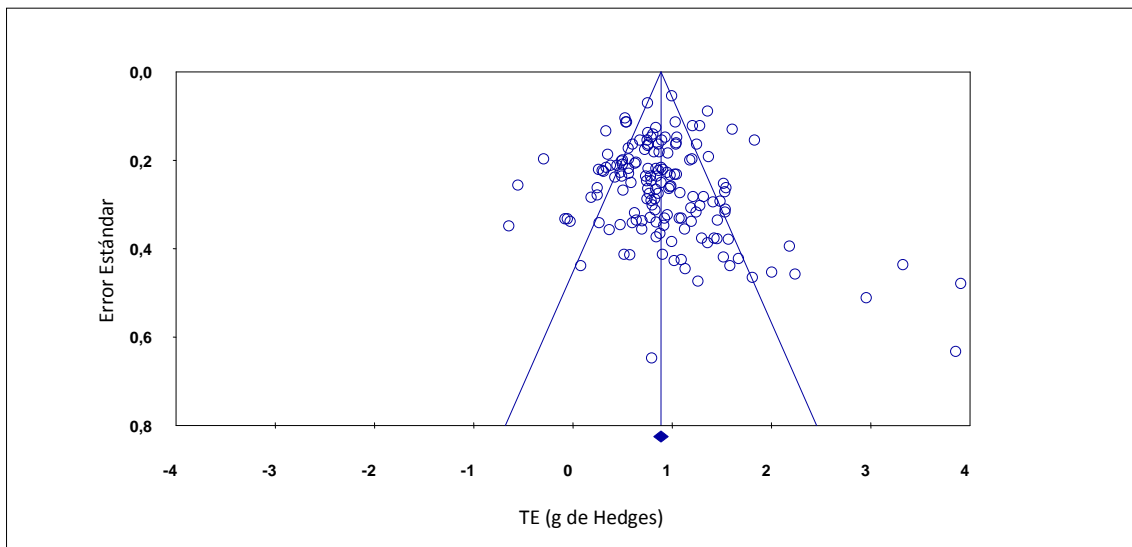
Características	Participantes			Tamaño del Efecto (g Hedges)			Homogeneidad		
	k	N ESQ	N CN	TE	IC 95%	Z <sup>a</sup>	Q <sub>w</sub>	I <sup>2</sup>	Q <sub>b</sub> <sup>EA</sup>
<b>Región</b>	151	8.429	9.523	0,89	0,81 - 0,96	23,45	-	-	
Norteamérica	72	3.260	3.462	0,90	0,79 - 1,01	16,15	229,34*	69,04	6,68
Europa	60	3.000	2.931	0,80	0,69 - 0,92	13,48	234,80*	74,87	
Asia	13	1.175	1.875	1,11	0,87 - 1,35	9,02	129,46*	90,73	
Australia	4	887	1.143	0,93	0,51 - 1,35	4,35	5,62	46,65	
Varias regiones	2	10	112	1,26	0,60 - 1,92	3,72	5,34*	81,26	
<b>Criterios diagnósticos</b>	147	8.279	9.355	0,89	0,81 - 0,97	22,69	-	-	
DSM-III	7	130	115	0,96	0,57 - 1,35	4,77	11,37	47,26	1,01
DSM-III-R	23	765	831	0,95	0,76 - 1,15	9,43	48,14*	54,30	
DSM-IV	105	6.121	6.867	0,89	0,80 - 0,97	19,43	529,74*	80,37	
DSM-IV-TR	9	1.132	1.449	0,79	0,51 - 1,08	5,50	30,72*	73,96	
CIE-10	3	131	93	0,83	0,29 - 1,36	3,04	4,85	58,83	
<b>Procedimiento diagnóstico</b>	151	8.429	9.523	0,89	0,81 - 0,96	23,92	-	-	
No informa	23	1.004	653	1,06	0,86 - 1,25	10,47	135,97*	83,20	3,27
Sí	128	7.425	8.870	0,86	0,78 - 0,94	21,58	495,36*	74,36	
<b>Evaluación clínica CN</b>	151	8.429	9.523	0,89	0,81 - 0,96	23,82	-	-	
No informa	39	2.385	2.993	0,88	0,73 - 1,02	11,74	173,41*	78,09	0,03
Sí	112	6.044	6.530	0,89	0,81 - 0,97	20,73	453,15*	75,05	
<b>Exclusión CN con H<sup>a</sup> psiquiátrica</b>	151	8.429	9.523	0,89	0,81 - 0,96	23,88	-	-	
No informa	74	3.436	3.461	0,85	0,75 - 0,96	16,03	290,99*	74,91	0,75
Sí	77	4.993	6.062	0,92	0,82 - 1,02	17,73	338,53*	7,55	
<b>Exclusión CN con H<sup>a</sup> familiar psiquiátrica</b>	151	8.429	9.523	0,89	0,81 - 0,96	23,82	-	-	
No informa	105	5.480	5.820	0,85	0,77 - 0,91	19,15	445,86*	76,67	2,01
Sí	46	2.949	3.703	0,97	0,83 - 1,10	14,24	182,20*	75,30	
<b>Equivalentes en sexo</b>	147	8.032	8.755	0,88	0,81 - 0,96	22,97	-	-	
No	35	2.676	3.075	0,77	0,62 - 0,91	10,42	160,77*	79,45	3,14
Sí	113	5.356	5.680	0,92	0,83 - 1,01	20,54	461,75*	75,74	
<b>Equivalentes en edad</b>	148	8.219	9.395	0,98	0,81 - 0,96	23,32	-	-	
No	41	3.309	5.004	0,82	0,69 - 0,95	12,11	229,71*	82,58	1,19
Sí	107	4.910	4.391	0,95	0,82 - 1,00	19,96	354,64*	73,20	
<b>Equivalentes en educación</b>	111	6.749	8.080	0,88	0,80 - 0,97	20,94	-	-	
No	63	4.783	6.045	0,89	0,78 - 0,99	16,34	326,73*	81,02	0,01
Sí	48	1.966	2.035	0,87	0,74 - 1,00	13,09	164,60*	71,44	

Nota: k = n<sup>o</sup> de estudios; ESQ = participantes con esquizofrenia; CN = controles normales; TE = tamaño del efecto; IC = Intervalo de Confianza del tamaño del efecto para un nivel de significación 0,05; Q<sub>w</sub> = Estadístico de homogeneidad intracategoría o intragrupo; I<sup>2</sup> = Índice de heterogeneidad; Q<sub>b</sub><sup>EA</sup> = Estadístico de homogeneidad intercategorías o intergrupos asumiendo un Modelo de Efectos Aleatorios. <sup>a</sup> = Valor significativo para un nivel de significación  $\alpha = 0,05$ ; \*p = significativa, para nivel crítico de significación.

### 6.4.3. Análisis del sesgo de publicación

El índice de tolerancia a resultados nulos (*fail-safe number*) de Orwin indicó que son necesarios 508 estudios con CPT que informen del Índice de Sensibilidad para reducir el TE obtenido al nivel de no significación o de magnitud casi nula. Igualmente, el test de Egger no se mostró significativo ( $p=0,22$ ). El análisis visual del gráfico de embudo (Figura 13) muestra que, a excepción de los estudios con datos atípicos, la mayoría de los estudios se agrupan simétricamente en torno al TE medio, sin aparente desequilibrio entre TE mayores y menores.

Figura 13. Funnel Plot para el Tamaño del Efecto y Error Estándar del meta-análisis de 151 estudios con tareas CPT en la variable "Índice de Sensibilidad".



## 6.5. DISCUSIÓN

### 6.5.1. Resumen de resultados y comparación con meta-análisis previos

El presente estudio tuvo como objetivo principal determinar la magnitud y el perfil de déficit en la atención sostenida en personas con diagnóstico de esquizofrenia evaluado mediante tareas CPT en comparación con controles normales. Para tal fin, y mediante técnicas de meta-análisis, se integraron cuantitativamente los resultados de 152 estudios publicados en este ámbito de la investigación. Hasta la fecha, éste es el primer estudio de meta-análisis que específicamente explora y analiza los déficit en la

atención sostenida de personas con esquizofrenia en tareas CPT, incluyendo un amplio número de estudios publicados en los últimos treinta años.

Los resultados confirman nuestra primera hipótesis: los participantes con diagnóstico de esquizofrenia tienen un peor rendimiento en las tareas CPT en comparación con sujetos control normales. La magnitud del TE medio para la variable dependiente Índice de Sensibilidad fue grande ( $g = 0,89$ ), indicando una menor capacidad para detectar los estímulos señal en las personas con esquizofrenia. Estos resultados fortalecen y amplían los hallazgos de investigaciones y meta-análisis publicados sobre funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia que han incluido estudios con tareas CPT (descritos en el Capítulo 2).

En términos de magnitud, el TE medio de nuestro estudio es similar al obtenido en estudios de meta-análisis previos. Su valor es inferior al hallado en el estudio de Heinrichs y Zakkanis (1998)- TE = 1,16, ó en el de Fatourus et al., (2014) - TE = 1,10 (en ambos, para varias modalidades de CPT). Y es ligeramente superior al encontrado en el meta-análisis sobre funcionamiento cognitivo en personas con primer episodio de Mesholam et al., (2009) - TE = 0,71, o el del estudio de Rajji et al., (2009) -TE = 0,83.

En comparación con estos meta-análisis, nuestros resultados confirman que, con independencia de las características de los participantes (p.ej., la cronicidad del trastorno), la magnitud de la diferencia entre participantes con esquizofrenia y controles normales en tareas CPT es grande (Cohen, 1988). Nuestro estudio incluye un mayor número de estudios en comparación con los meta-análisis citados; en todos ellos, el número de estudios incluidos con tareas CPT osciló entre 2 (Fatouros et al., 2014) y 28 (Rajji et al., 2009), dando mayor robustez a los resultados encontrados.

### **6.5.2. Análisis de variables moderadoras**

Los resultados de este estudio pusieron de manifiesto la presencia de heterogeneidad significativa en la estimación del TE medio, al igual que meta-análisis previos que también informaron de heterogeneidad en el dominio de la atención sostenida en tareas CPT (p.ej., Heinrichs y Zakkanis, 1998; Mesholam et al., 2009). El estudio de la heterogeneidad en los estudios de meta-análisis es un aspecto

crucial, pues la fortaleza de esta metodología de investigación no sólo se sustenta en la integración cuantitativa de los resultados de los estudios y la estimación del TE medio, sino en permitir explorar fuentes de variabilidad entre los estudios que influyen en el TE y que resultan esenciales en su interpretación. A diferencia de los meta-análisis citados, en este trabajo se realizó un análisis exhaustivo de variables moderadoras que potencialmente pudieran explicar la heterogeneidad.

#### **6.5.2.1. Características del CPT**

En relación a la modalidad de CPT, éste es el primer meta-análisis que explora su efecto sobre el TE, confirmándose la Hipótesis 2 de nuestro estudio: las tareas CPT que demandan de mayores recursos cognitivos en el procesamiento de la información (i.e.: CPT-DS, CPT-IP, CPT-AX y CPT-AX DS) fueron significativamente más sensibles para detectar déficit de mayor magnitud entre participantes con esquizofrenia y controles sin patología, que las modalidades más sencillas de la tarea (i.e. CPT de Conner y CPT-X). De hecho, la magnitud del TE fue pequeña-moderada en el CPT de Conner (TE = 0,43) y el CPT-X (TE = 0,51) a diferencia del resto de modalidades, en las que la magnitud de la diferencia fue grande, variando de 0,71 (en el CPT-DS) a 1,10 (en el CPT-AX DS).

Los valores obtenidos en nuestro estudio son similares a los informados en otros meta-análisis que han diferenciado modalidades de CPT. Para la versión CPT-IP, en nuestro estudio el TE fue 1,04, valor de igual magnitud que el hallado en los trabajos de Allen et al. (2009) – TE = 1,33 -, Dickinson et al. (2007) – TE = 0,86 - y Schaefer et al. (2013) - TE = 1,33. Aunque el número de estudios incluidos en todos ellos fue pequeño (< 10) a diferencia de nuestro estudio, en el que incluimos 51 estudios en esta modalidad.

En cuanto al CPT-DS, utilizado en 37 de los estudios incluidos en nuestro meta-análisis, el TE fue 0,71, valor similar al del meta-análisis de Dickinson et al., (2007) – TE = 0,66, aunque para un menor número de estudios (k = 5). En el estudio de Schaefer et al., (2013) el valor obtenido fue mayor (TE = 1,04), no obstante, la variable dependiente estudiada fue el Tiempo de Reacción, más relacionada con la velocidad de procesamiento de la información, por lo que la comparación con nuestros resultados (basados en el Índice de Sensibilidad) ha de realizarse con cautela.

Cabe destacar que en el presente trabajo, el TE para la modalidad del CPT de Conner fue menor (TE = 0,43; k = 15) que el informado por Dickinson et al., (2007) – TE = 1,02. Es posible que esta diferencia sea debida al limitado número de estudios incluidos (k = 5).

Un aspecto relevante en este trabajo fue que el análisis de subgrupos confirmó que entre las modalidades de CPT existen diferencias significativas en su capacidad para detectar déficit atencionales en la esquizofrenia, esto es, las tareas CPT muestran una sensibilidad diferente. En esta línea, un resultado de especial interés fue que la modalidad CPT-DS, que requiere de recursos perceptivos en el procesamiento de la información para su realización, aunque mostró un TE mayor que las modalidades más sencillas (en línea de lo esperado), fue significativamente menos sensible (TE = 0,71) para detectar déficit atencionales que las modalidades que requieren de la memoria de trabajo para su realización, como el CPT-AX (TE = 1,08) o el CPT-IP (TE = 1,04) y que la modalidad CPT-AX 70, que requiere del procesamiento adecuado de claves de contexto (TE = 1,07).

En base a estos resultados, meramente descriptivos, es difícil plantear hipótesis sobre los mecanismos subyacentes a los déficit observados en las tareas CPT en la esquizofrenia. Todas ellas comprometen el mantenimiento de la atención, pero no serían formas alternativas de una misma prueba, ya que algunas de ellas ponen también de manifiesto alteraciones en la capacidad para representar y mantener la información del contexto necesaria para guiar la conducta de forma correcta, procesos perceptivos y de memoria de trabajo (Borgaro et al., 2003).

En relación al estudio de parámetros específicos de las tareas de CPT, nuestros resultados confirman la influencia de la duración de los estímulos y del porcentaje de estímulos diana en la magnitud del TE medio. Los estudios en los que la duración de los estímulos fue menor tuvieron mayor magnitud del TE y cuando la densidad de estímulos señal fue menor, mayor fue la diferencia en la ejecución de la tarea entre participantes con esquizofrenia y controles normales. Estos resultados son congruentes con los estudios sobre los efectos de las características de las tareas en la vigilancia en el rendimiento de los sujetos (p.ej., Ballard, 1996; Davies y Parasuraman, 1982), que han puesto de manifiesto que cuanto más breve es la presentación de los estímulos es más probable que los sujetos cometan más errores de omisión, dificultando la detección de señales. De hecho, cuanto mayor es la

duración estimular mejor es la eficiencia en la detección de los estímulos (Baker, 1963). Por otro lado, cuanto mayor es la frecuencia o probabilidad de aparición de los estímulos señal, mayor es la precisión y la velocidad de su detección (Jenkins, 1958). Otros factores relevantes que influyen en las tareas de vigilancia, como el entrenamiento previo, el dar feedback sobre la ejecución, o condiciones ambientales y relacionadas con características de los participantes (p.ej., el nivel de estrés), no pudieron ser explorados ya que los estudios incluidos no proporcionaron suficiente información.

#### **6.5.2.2. Características clínicas**

En cuanto a la influencia de las características clínicas sobre el TE medio, nuestros resultados confirmaron parcialmente la Hipótesis 3.

En primer lugar, tal y como planteamos, ni la edad de inicio, la duración o cronicidad del trastorno influyeron en la magnitud del TE. Estos resultados son congruentes con los hallados en estudios longitudinales que han confirmado la estabilidad de los déficit en la atención sostenida a lo largo del desarrollo del trastorno, y que estos déficit no son secundarios a la aparición de sintomatología psicótica (Nuechterlein et al., 1992; Cornblatt y Malhotra, 2001). En esta misma línea, el meta-análisis de Rajji, et al., (2009) confirmó que los déficit atencionales en tareas CPT eran de igual magnitud con independencia de la edad de inicio del trastorno, a diferencia de déficit en otras funciones (como la memoria o las funciones ejecutivas), en los que los déficit fueron de mayor magnitud en personas con inicio más temprano del trastorno (antes de los 19 años) que en aquéllas cuyo inicio fue posterior a los 40 años. Los déficit atencionales están presentes desde el inicio del trastorno, coincidiendo con estudios sobre funcionamiento cognitivo en primeros episodios psicóticos (Mesholam-Gately et al., 2009), que también encontraron alteraciones relevantes en diversos dominios cognitivos, como la atención sostenida.

La ausencia de relación entre la duración de la enfermedad y el TE sería consistente con la hipótesis del neurodesarrollo en la esquizofrenia (Weinberger, 1987) y con la propuesta de Cornblatt y Malhotra (2001), que plantean la presencia de déficit en la atención sostenida antes de la aparición del trastorno, así como con estudios que muestran que tras el primer episodio psicótico, los déficit cognitivos son relativamente estables a lo largo del tiempo (Bozikas y Andreou, 2011; Kurtz, 2005; Rund,

1998; Szöke et al., 2008). La interpretación de nuestros resultados podría estar condicionada por las características de los participantes, cuya edad media de inicio del trastorno fue 23,3 años y su duración media 9 años, representando parcialmente al conjunto total de personas con esquizofrenia. Futuros estudios con participantes con mayor cronicidad del trastorno, podrían analizar en mayor profundidad este aspecto.

El régimen de tratamiento (hospitalario vs. ambulatorio) y el estado clínico (agudo o en remisión), tampoco influyeron en el TE medio, confirmándose así nuestra hipótesis. La mayor parte de los estudios que informaron de estas variables incluyeron participantes en remisión o estables ( $k = 51$ ) y en régimen de tratamiento ambulatorio ( $k=57$ ). El TE para los estudios que incluyeron participantes hospitalizados fue ligeramente mayor ( $TE = 0,98$ ) que en aquéllos que no lo estaban ( $TE = 0,80$ ). Posiblemente estos resultados puedan explicarse porque aquellos estudios en los que los participantes estaban hospitalizados tuvieron mayores dificultades a nivel de funcionamiento (autonomía, integración, etc.) variable ésta que estaría relacionada con mayores déficit atencionales (Nuechterlein et al., 2011). No obstante, la información proporcionada en los estudios no nos permite estudiar este aspecto y el análisis de subgrupos no reveló diferencias significativas entre ellos.

También se confirmó la hipótesis sobre la independencia de los déficit en CPT de la medicación antipsicótica. Nuestros resultados muestran la existencia de déficit de magnitud similar en los estudios en los que los participantes estaban recibiendo medicación ( $TE = 0,89$ ) como aquéllos en los que no ( $TE = 0,84$ ). Otros meta-análisis también han mostrado TE grandes en el rendimiento en tareas CPT personas con esquizofrenia sin medicación (p.ej., Fatouros-Bergman et al., 2014). Estos resultados, estarían en consonancia con la literatura sobre el escaso efecto de la medicación sobre el funcionamiento cognitivo (Goff, Hill y Barch, 2011) o el relativo impacto de los antipsicóticos atípicos (como la clozapina) sobre diferentes componentes de la atención (p.ej., Spagna et al., 2015). No obstante, nuestros resultados han de interpretarse con cautela dado el bajo número de estudios en los que los participantes no reciben medicación ( $k = 9$ ).

El tipo de medicación neuroléptica tampoco influyó en el TE. Aunque en los estudios en los que los participantes recibían antipsicóticos convencionales el TE fue moderado ( $TE = 0,52$ ) e inferior a los

estudios en los que recibían antipsicóticos atípicos (TE = 0,91). En este sentido, algunos trabajos han informado de cierta relación entre el rendimiento en el CPT y los antipsicóticos de primera generación (Harvey et al., 1990; Serper, Bergman y Harvey, 1990), aunque en nuestro estudio, el análisis de subgrupos no reveló diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de medicación.

Sin embargo, la dosis de medicación (equivalente en clorpromacina) mostró un efecto predictor en la magnitud del TE: a mayor dosis de medicación, peor rendimiento en las tareas CPT. Meta-análisis sobre otras funciones cognitivas, como la memoria prospectiva (Wang et al., 2009) han encontrado resultados similares. Este hallazgo es de interés por sus implicaciones en la intervención. Los pacientes con mayores dosis de medicación (posiblemente, los más graves) podrían tener un peor funcionamiento cognitivo también porque los fármacos afecten negativamente en el rendimiento en estas tareas. En futuros trabajos se habría de explorar, además, la influencia del tratamiento con antipsicóticos junto a otro tipo de medicación, y los efectos secundarios de los fármacos sobre el funcionamiento cognitivo. Los resultados de este trabajo no nos permiten profundizar en estos aspectos.

En cuanto a la influencia de la gravedad psicopatológica en el rendimiento en las tareas CPT, la mayoría de los análisis (con las diferentes escalas de evaluación empleadas) mostraron una ausencia de relación entre estas dos variables. La puntuación total en la escala BPRS no tuvo relación con el TE. En este sentido, la presencia y gravedad de síntomas evaluados con esta escala como la depresión, culpa, etc., no tendrían por qué estar relacionados con déficit atencionales, por lo que este hallazgo no fue sorprendente.

Aun así, nuestros resultados son un tanto inesperados. En primer lugar, encontramos cierta relación entre la gravedad clínica (evaluada con la escala PANSS) y la sintomatología positiva (evaluada con la escala SAPS) sobre el TE medio: una mayor puntuación en estas escalas (esto es, mayor gravedad) aumentaría la magnitud del TE. En segundo lugar, no pudimos confirmar la Hipótesis 4, ya que la sintomatología negativa no influyó en el TE. Estudios previos muestran una escasa relación entre la gravedad clínica y la sintomatología positiva, mostrando únicamente cierta asociación entre los déficit atencionales y la sintomatología negativa (Dominguez, Viechtbauer, Simons, van Os y Krabbendam, 2009; Nieuwenstein et al., 2001).

La relación encontrada entre la sintomatología positiva y los déficit atencionales podría estar en consonancia con los hallazgos de líneas de investigación sobre sesgos cognitivos presentes en personas con síntomas positivos desarrollada desde la psicopatología experimental (p.ej., Blackwood, Howard, Bentall y Murray, 2001). Este tipo de trabajos plantean la existencia de déficit atencionales y en el procesamiento de la información relacionados con alteraciones en la percepción de claves contextuales, sesgos atencionales hacia información amenazante y sesgos atribucionales dirigidos a confirmar creencias pre-existentes. Así, una mayor activación mental productiva (manifiesta por la presencia de delirios y alucinaciones) podría interferir también en la capacidad para mantener la atención. No obstante, este tipo de trabajos se centran en sesgos atencionales selectivos que no son estudiados con tareas CPT; los déficit en estas tareas estarían más relacionados con elementos neuropsicológicos que con contenidos mentales.

En cualquier caso, la interpretación de estos resultados está limitada por el escaso número de estudios incluidos que proporcionan información sobre la gravedad clínica, especialmente utilizando la escala SAPS (k =19). Además, la utilidad de la evaluación con la PANSS a través de tres factores (dimensión positiva, negativa y general), ha sido cuestionada, proponiéndose modelos de hasta 5 y 6 factores para la evaluación de los síntomas en la esquizofrenia, uno de los cuales estaría estrechamente relacionado con el funcionamiento cognitivo, el factor “desorganización/cognitivo” que, incluiría, entre otros, el ítem de evaluación de la atención (Gil et al., 2009; Kay, Opler y Fiszbein, 2000; White, Harvey, Opler y Lindenmayer, 1997).

La quinta hipótesis tampoco se confirmó. Aunque otros estudios han mostrado una relación entre los déficit atencionales (y el funcionamiento cognitivo en general), y el funcionamiento en diferentes esferas de la vida de personas con esquizofrenia (Green et al., 2000; Nuechterlein et al., 2011; Malhotra y Schooler, 2014), en este trabajo no hallamos una relación entre el nivel de funcionamiento y el TE. Este resultado, no obstante, puede estar condicionado por el bajo número de estudios que informaron de esta variable en nuestra revisión (k = 17) así como a las limitaciones de la escala empleada para su evaluación (i.e. *Global Assessment of Functioning*), que combina la evaluación de la gravedad de la sintomatología con el funcionamiento social y ocupacional y que, en la práctica, en

muchas ocasiones su puntuación puede estar más basada en la evaluación de los síntomas clínicos que en el funcionamiento.

En cuanto al impacto de los déficit cognitivos en el funcionamiento en la esquizofrenia, un aspecto de interés a explorar en futuros estudios es la relación de déficit en tareas CPT con la cognición social. Estudios recientes han mostrado que la cognición social tiene una estrecha relación con el funcionamiento de las personas con esquizofrenia, incluso más que los déficit cognitivos (Fett et al., 2011) y que podría mediar de forma indirecta la relación entre déficit cognitivos y el funcionamiento (Schmidt, Mueller y Roder, 2011). Este tipo de hallazgos, ponen de relevancia además, la necesidad de desarrollar estrategias de intervención en rehabilitación cognitiva y sobre la cognición social.

### **6.5.2.3. Características socio-demográficas de los participantes**

No pudimos confirmar la influencia de la edad y del nivel de educación de los participantes en la magnitud del TE (Hipótesis 7).

Estudios previos con CPT han encontrado que los participantes con mayor edad tienen un peor rendimiento en estas tareas (Chen et al., 1998; Kahn et al., 2012; Rapisarda et al., 2014). Es posible que el hecho de que la edad media de los participantes en nuestro estudio fuera inferior a los 40 años influyera en los resultados, si bien nos es difícil plantear otras hipótesis dado el alto grado de heterogeneidad encontrada. En línea con nuestros resultados, algunos trabajos plantean que el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia (incluyendo la atención) se mantiene estable (y deficitario), y que sólo a partir de los 60 años se observaría un empeoramiento o declive, al igual que en los controles normales (Rajji, Voineskos y Butters, 2013). Se sugiere que no hay un declive claro del funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia con la edad y que éste sólo es más evidente en dos momentos: antes de la aparición del primer episodio y a partir de los 65 años (Harvey, 2014). Este tipo de resultados, cuestionarían las propuestas sobre la neurodegeneración en la esquizofrenia basadas en la idea kraepeliniana de un curso de deterioro progresivo, siendo quizás más plausibles hipótesis que integran la hipótesis del neurodesarrollo y de la neurodegeneración (Gupta y Kulhara, 2010).

De igual forma, tampoco los años de educación influyeron en el TE. Los años de educación están asociados con la edad de inicio del trastorno. Cuando esta última es más tardía, permite un mayor cumplimiento de la educación reglada. En este meta-análisis, la edad de inicio no es muy temprana (media = 23,3 años) lo cual también podría influir en los resultados, aunque nuestros hallazgos difieren de los estudios que muestran su influencia del nivel de educación en el funcionamiento cognitivo y en la atención sostenida (Rapisarda et al., 2014).

Un hallazgo de interés fue el hecho de que sólo en el caso de los participantes con esquizofrenia el porcentaje de hombres influyó significativamente sobre el TE medio: cuanto mayor es el número de hombres en el grupo de participantes con esquizofrenia, menor sería la magnitud del TE. En este caso, se confirmó la hipótesis de que el TE estaría influido por el porcentaje de hombres en los estudios, al igual que en otros trabajos con tareas CPT (Chen, et al., 1998; Rapisarda et al., 2014), aunque no se pudo confirmar en los controles normales. Esta relación sería inversa a la encontrada en otros estudios sobre cognición (que también incluyen el estudio de la atención sostenida), en los que los hombres tienen un peor rendimiento que las mujeres (p.ej., Goldstein et al., 1998) y en meta-análisis en los que un mayor porcentaje de hombres en los estudios estuvo relacionado con TE mayores en todos los dominios cognitivos (Schaefer et al., 2013). Sin embargo, otros trabajos plantean que no hay diferencias en el funcionamiento cognitivo relacionadas con el sexo de los participantes y que de haberlas, no son clínicamente significativas (Albus et al., 1997; Ayesa-Arriola et al., 2014; Strauss, et al., 2014).

#### **6.5.2.4. Características de los estudios y aspectos metodológicos**

En cuanto a la composición de los grupos, no pudimos confirmar que aquellos estudios en los que los grupos no fueran equivalentes en edad, sexo y años de educación tuvieran un TE significativamente mayor que en los que sí lo fueron (Hipótesis 7). Estos resultados podrían estarían relacionados con la ausencia de influencia de las variables socio-demográficas en el TE discutida anteriormente.

En la estrategia de asignación y selección de los participantes en el grupo control no se hallaron diferencias entre los estudios con mayor o menor rigor metodológico. Los TE fueron similares en los estudios que proporcionaron información sobre la evaluación clínica del grupo control, su exclusión si

tenían historia familiar o personal de diagnóstico psiquiátrico, y en aquéllos en los que no se informó del procedimiento de selección, aunque fue frecuente que los estudios no informaran suficientemente del proceso de selección de controles. La selección del grupo control es un aspecto importante en la investigación de déficit o factores vinculados a la etiología de los trastornos mentales (Lee et al., 2007; Schwartz y Susser, 2011), ya que generalmente se excluyen participantes controles con el diagnóstico del objetivo de estudio (esquizofrenia, en nuestro caso), o con otros diagnósticos (p.ej., afectivos o de ansiedad), mediante entrevistas clínicas (no siempre estandarizadas), pero es menos frecuente explorar la presencia de trastornos atencionales o la presencia de trastorno cognitivo leve. Además, en muchos casos, los estudios no informan suficientemente del proceso de selección de controles.

Nuestros resultados confirmaron la Hipótesis 8: la composición del grupo de participantes con esquizofrenia, el año y la región geográfica en la que se desarrolló el estudio no influyeron en el TE medio. En cuanto a la selección de participantes con esquizofrenia, no hubo diferencias entre los estudios que incluyeron únicamente participantes con diagnóstico de esquizofrenia y los que también incluyeron otros trastornos del espectro como trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme, etc. (aunque los estudios incluidos en nuestro trabajo el número de participantes con estos trastornos siempre fue menor que el de los participantes con esquizofrenia). Estos resultados indicarían la existencia de déficit atencionales también en trastornos del espectro de la esquizofrenia, en consonancia con el trabajo de Bora, Yucel y Pantelis (2009b) que encontraron déficit en varios dominios cognitivos en personas con trastorno esquizoafectivo y que plantean la dificultad de distinguir categorías diagnósticas del espectro en base al funcionamiento neuropsicológico. Tampoco se hallaron diferencias entre los TE de los estudios que emplearon procedimientos diagnósticos estandarizados (p.ej., Entrevista clínica estructurada para trastornos del Eje I, como la SCID) y de los estudios que no proporcionaron dicha información.

Un aspecto destacable de este trabajo fue el análisis de la influencia de la región geográfica en la que se realizaron los estudios. Nuestros resultados mostraron que ésta no tuvo influencia en el TE, siendo su valor similar en los estudios realizados en Europa, Norteamérica, Asia o Australia (el TE varió de 0,80 a 1,11). Este resultado mostraría la consistencia e independencia de los déficit atencionales de factores culturales, geográficos o vinculados a grupos de investigación que, durante décadas, vienen

estudiando déficit atencionales con diferentes modalidades de CPT (p.ej., los grupos de investigación de Keith Nuechterlein o de Barbara Cornblatt). Nuestros hallazgos son similares a los encontrados en otros meta-análisis que han explorado este factor en el estudio de déficit cognitivos en la esquizofrenia (Schaefer et al., 2014).

El año de publicación de los estudios tampoco influyó en el TE, a diferencia de otros trabajos en los que sí ha mostrado un efecto moderador para determinados dominios cognitivos (p.ej., Mesholam-Gately, et al. 2009). En nuestro trabajo, este resultado confirmaría la presencia de déficit en la atención sostenida con independencia de la cohorte de pacientes estudiados.

En este sentido, los criterios diagnósticos empleados para identificar participantes con esquizofrenia tampoco resultaron significativos, como era esperable, ya que las modificaciones introducidas en las diferentes revisiones de las últimas versiones del DSM y CIE inciden sobre aspectos de sintomatología que, como hemos expuesto en este trabajo, tienen poca relación con el funcionamiento cognitivo (aunque en este trabajo se halló relación con la sintomatología positiva).

En la interpretación global de nuestros resultados, finalmente, se ha de tener en cuenta que existe un porcentaje de personas con esquizofrenia que tendrían un funcionamiento cognitivo normal o similar al de sujetos sin diagnóstico psiquiátrico (p.ej., Palmer et al., 1997). De hecho, en nuestro meta-análisis el valor del TE indicó un porcentaje de solapamiento en el índice de sensibilidad entre participantes con esquizofrenia y controles normales cercano al 48,4%. Es más, algunos de los estudios incluidos en la revisión, estudiaron específicamente el rendimiento en tareas CPT de participantes con esquizofrenia que tenían buen funcionamiento neuropsicológico (p.ej., Ammari et al., 2014; Wexler et al., 2009) y, como se describió previamente, en 25 estudios no se pudo rechazar la hipótesis que el TE entre controles y participantes con esquizofrenia fuera nulo. No obstante, este planteamiento ha sido cuestionado, pues otros estudios proponen que el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia sería de todas formas deficitario si tenemos en cuenta su nivel de funcionamiento premórbido (Kremen y Seidman, 2000). En cualquier caso, la existencia de variabilidad inter-sujetos es un factor a tener en cuenta en la interpretación de los resultados y en el estudio de déficit atencionales (y cognitivos en general) en este trastorno.

En conclusión, los resultados de este trabajo confirman la presencia de déficit en la atención sostenida en participantes con esquizofrenia en diferentes modalidades de CPT con independencia de la mayoría de las características clínicas de los participantes y metodológicas de los estudios analizadas. El TE medio se sitúa en torno a una desviación típica por debajo del rendimiento de controles normales.



**CAPÍTULO 7. RENDIMIENTO EN TAREAS CPT EN ESQUIZOFRENIA Y GRUPOS CONTROL  
CLÍNICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS (ESTUDIO 2)**



## **CAPÍTULO 7. RENDIMIENTO EN TAREAS CPT EN ESQUIZOFRENIA Y GRUPOS CONTROL CLÍNICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS (ESTUDIO 2)**

### **7.1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

El principal objetivo de este segundo estudio fue comparar el rendimiento en tareas CPT en personas con diagnóstico de esquizofrenia con el de otros grupos clínicos con diagnóstico psiquiátrico no perteneciente al espectro de los trastornos esquizofrénicos. El empleo de controles clínicos resulta de relevancia para explorar uno de los requisitos que definen los marcadores estables de vulnerabilidad y endofenotipos: su especificidad (Chan y Gottesman, 2008).

Los objetivos específicos fueron los siguientes:

*Objetivo 1.* Estudiar la magnitud de los déficit en tareas CPT en participantes con esquizofrenia en comparación con controles clínicos no pertenecientes al espectro de los trastornos esquizofrénicos.

Déficit en el funcionamiento cognitivo también están presentes en los trastornos afectivos. Revisiones con meta-análisis han mostrado que personas con trastorno bipolar tienen un rendimiento peor que la población normal en diversos dominios cognitivos (incluyendo la atención), tanto en las fases agudas del trastorno como de remisión (Bora, Yucel y Pantelis, 2009a; Mann-Wrobel, Carreno y Dickinson, 2011; Torres, Boudreau y Yatham, 2007). En comparación con personas con esquizofrenia, su funcionamiento cognitivo es mejor, por lo que algunos autores se han planteado que ambos grupos diagnósticos se caracterizan por la presencia de déficit cognitivos y que las diferencias en estos déficit son cuantitativas y no cualitativas (Krabbendam, Arts, Os y Aleman, 2005; Quraishi y Frangou, 2002; Stefanopoulou et al., 2009).

En esta línea, varios estudios han mostrado que personas con trastorno bipolar tienen un rendimiento deficitario en tareas CPT en comparación con los controles normales, aunque es mejor en

comparación con los participantes con esquizofrenia (Addington y Addington, 1997; Argyelan et al., 2014). No obstante, otros estudios no han encontrado diferencias en la atención sostenida entre participantes con esquizofrenia y con trastorno bipolar (p.ej., Schretlen et al., 2007).

Estudios de revisión también ha confirmado que personas con depresión mayor muestran déficit cognitivos en diversas áreas, incluyendo la atención, en comparación con controles normales (Bora, Harrison, Yücel y Pantelis, 2013; Hasselbalch, Knorr y Kessing, 2011; Lee, Hermens, Porter y Redoblado-Hodge, 2012). Estudios con CPT han encontrado un peor rendimiento en participantes con esquizofrenia que con depresión (Cornblatt, Lenzenweger y Erlenmeyer-Kimling, 1989; Nelson, Sax y Strakowski, 1998; van den Bosch, Rombouts y van Asma, 1996), y se ha sugerido que estos déficit no son un marcador estable para la depresión (Liu et al., 2002).

*Objetivo 2.* Analizar la sensibilidad de diferentes modalidades de CPT para detectar déficit atencionales en la esquizofrenia en comparación con controles clínicos.

Como hemos revisado previamente, aunque todas las modalidades de CPT ponen de manifiesto un peor rendimiento en la esquizofrenia, éste es peor para aquéllas que requieren de mayores demandas cognitivas (resultados del Estudio 1 de este trabajo).

*Objetivo 3.* Analizar la influencia de características socio-demográficas y clínicas de los participantes y de los estudios en la magnitud global del TE.

Hasta la fecha, ningún estudio de meta-análisis ha analizado exclusivamente el rendimiento en tareas CPT en la esquizofrenia en comparación con otros grupos clínicos.

Las hipótesis planteadas fueron las siguientes:

*Hipótesis 1.* Los participantes con esquizofrenia tendrán peor rendimiento que otros grupos clínicos en las tareas CPT.

*Hipótesis 2.* En las modalidades de CPT que requieren mayor carga cognitiva (CPT-DS, CPT-IP, CPT-AX) la magnitud de la diferencia entre los grupos de participantes será mayor que en las

modalidades más sencillas (p.ej., CPT-X). Además, parámetros de las tareas, como la duración de los estímulos o el porcentaje de estímulos diana, influirán en el TE medio.

*Hipótesis 3.* La magnitud del TE no estará influida por factores como:

H.3.a. El tipo de grupo control clínico.

H.3.b. La presencia de rasgos psicóticos en los controles clínicos.

H.3.c. El sexo, edad y nivel de educación de los participantes.

H.3.d. La edad de inicio o duración del trastorno en los participantes con esquizofrenia. En el caso de los controles clínicos, dada la ausencia de datos previos, se explorarán diferencias sin hipótesis específicas.

H.3.d. Las características extrínsecas de los estudios, como el año de publicación y la región geográfica en la que se desarrolló el estudio.

De forma exploratoria, se analizará si la equivalencia de los grupos en variables socio-demográficas y clínicas (i.e., edad de inicio y duración del trastorno, régimen de tratamiento, estado clínico y estar recibiendo medicación en el momento del estudio), influyen en el TE. En este sentido, tampoco hemos planteado una hipótesis específica.

## **7.2. METODOLOGÍA**

### **7.2.1. Resultados de la búsqueda de la literatura**

Como se describió en la Figura 12, un subgrupo de estudios localizados a través de la búsqueda general de la literatura, incluyó grupos control clínicos en el estudio de la atención sostenida en participantes con esquizofrenia. En total 25 publicaciones reunieron los criterios de inclusión, comparando el rendimiento en tareas CPT en la variable dependiente Índice de Sensibilidad. La muestra resultante fue de 1.222 participantes con esquizofrenia y de 811 participantes con otros diagnósticos psiquiátricos.

Al igual que en el Estudio 1, cuando una publicación incluyó más de un grupo control clínico y/o más de una modalidad de CPT, únicamente se codificó la información para el grupo control clínico o para la modalidad para los que menos casos hubiera en el estudio. En 5 publicaciones que estudiaron el rendimiento en CPT en dos grupos controles clínicos (i.e. trastorno bipolar y depresión), codificamos únicamente las puntuaciones del grupo control con diagnóstico de depresión, al haber menos estudios para esta categoría clínica (Kumar et al., 2010; Liu et al., 2002; Morisano et al., 2013; Seidman et al., 1998; van den Bosch et al., 1996). En las publicaciones de Seidman et al. (1998) y Straube et al. (2002) se utilizó más de una modalidad de CPT. En estos casos se codificaron las puntuaciones de la modalidad CPT-DS, pues para éstas había menos estudios. En el Anexo 4 se describen las características codificadas en cada uno de los estudios incluidos en este meta-análisis.

### **7.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**

#### **7.3.1. Características de los estudios y de los participantes**

La mayor parte de los estudios fueron publicados en los años 1997 y 2007 (12% respectivamente; media = 2004; DT = 5,8; rango: 1994-2014), en Norteamérica (k = 12; 48%) y Europa (k = 11; 44%). El tamaño muestral medio de los estudios fue de 81,3 participantes (DT = 61,5), siendo mayor en el grupo de participantes con esquizofrenia (media = 49,5; DT = 39,8) que en el grupo control clínico (media = 31,8; DT = 24,4).

En ambos grupos, la mayoría de los participantes fueron hombres (65,7% con esquizofrenia y 50,2% con otros diagnósticos psiquiátricos), cuya edad media fue de 36,7 años y con 11,47 años de educación (Tabla 24 y Anexos 4.1 y 4.2).

Los participantes no fueron equivalentes en las variables socio-demográficas analizadas. El ratio de hombres fue mayor en el grupo de esquizofrenia [odds ratio = 1,76; IC (95%) = 1,20 a 2,58; z = 2,91; p = 0,004]; su edad fue ligeramente menor que la del grupo control clínico, aunque la magnitud de la diferencia es pequeña [g = -0,21; IC (95%) = -0,41 a -0,01; z = -2,11; p = 0,03], y también fue menor los años de educación formal [g = -0,51; IC (95%) = -0,71 a -0,31; z = -5,06; p < 0,05].

Tabla 24. Características socio-demográficas y clínicas de los participantes en los estudios

Características socio-demográficas	Participantes con esquizofrenia			Controles clínicos		
	k	Media (DT) <sup>a</sup>	Rango	k	Media (DT)	Rango
% Hombres	25	65,7 (15,5)	[23,3-100]	25	50,2 (18,7)	[25-100]
Edad (años)	25	36 (6,4)	[19,2-45]	25	37,8 (7,2)	[17,8-49,8]
Años de educación	18	12,4 (0,9)	[10,4-14,1]	18	13,6 (1,2)	[10,1-15,3]
<b>Diagnóstico clínico</b>						
Esquizofrenia	20	<i>n/a</i>		-		
Esquizofrenia y trastornos del espectro	5	<i>n/a</i>		-		
Trastorno Bipolar	-	<i>n/a</i>		9	<i>n/a</i>	
Depresión	-	<i>n/a</i>		10	<i>n/a</i>	
Trastornos de Personalidad	-	<i>n/a</i>		2	<i>n/a</i>	
Trastornos Afectivos	-	<i>n/a</i>		1	<i>n/a</i>	
Trastorno Obsesivo-Compulsivo	-	<i>n/a</i>		1	<i>n/a</i>	
Trastornos de Atención	-	<i>n/a</i>		1	<i>n/a</i>	
Varios diagnósticos	-	<i>n/a</i>		1	<i>n/a</i>	
<b>Otras características clínicas</b>						
Participantes con rasgos psicóticos	25	<i>n/a</i>	-	3	<i>n/a</i>	
Edad de inicio del trastorno	17	23 (2,7)	[19,2-29,4]	14	27,2 (6,5)	[17,8-42,2]
Duración del trastorno	16	13,6 (5,1)	[5,4-24,4]	13	11,5 (6,9)	[1,8-25,6]
Estado clínico	25	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	25	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>
Grave	0			1		
Estable	9			10		
No informa	16			14		
Régimen de tratamiento	25	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	25	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>
Ambulatorio	7			10		
Hospitalización	6			2		
Ambos	5			2		
No informa	6			11		
Con medicación	25	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	25	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>
Sí	22			20		
No	0			2		
No informa	3			3		

k = nº de estudios; DT = desviación típica; <sup>a</sup> = Puntuaciones medias ponderadas por el tamaño muestral para todas las características socio-demográficas y clínicas; n/a = no aplica.

En cuanto a las características clínicas, los participantes del grupo con esquizofrenia, en su mayoría (k = 20), tuvieron únicamente diagnóstico de esquizofrenia; en el grupo control clínico, los diagnósticos más frecuentes fueron depresión (k = 10) y trastorno bipolar (k = 9). La edad de inicio del trastorno en el grupo de participantes con esquizofrenia fue menor que en los controles clínicos, aunque la magnitud de la diferencia fue pequeña [g = -0,27; IC (95%) = -0,49 a -0,06; z = -2,5; p = 0,01]. También los participantes con esquizofrenia tuvieron mayor duración del trastorno, aunque en este caso, el estadístico Z no fue significativo [g = 0,34; IC (95%) = -0,003 a 0,687; z = 1,94; p = 0,05].

El estado clínico de los participantes fue informado en pocos estudios (k ≤ 10) y cuando se hizo, éstos estaban en remisión o estables. El régimen de tratamiento fue más heterogéneo en el grupo con diagnóstico de esquizofrenia (ambulatorio y hospitalario) que en el grupo control clínico (con mayor

frecuencia fue ambulatorio), aunque un alto número de estudios no proporcionó información de esta variable. Finalmente, en la mayoría de los estudios los participantes de ambos grupos recibían medicación en el momento de realización de las tareas CPT.

Los participantes fueron equivalentes en sexo y edad en la mayor parte de los estudios. En las variables clínicas, cabe destacar el elevado número de estudios que no proporcionaron información suficiente para analizar su equivalencia (Tabla 25). En cuanto a las puntuaciones en la escala de Calidad, la puntuación media fue 5,36 (DT = 1,35; rango: 4-8) – Anexo 4.3.

Tabla 25. Características metodológicas de los estudios: Equivalencia de los grupos de participantes en variables socio-demográficas y clínicas, y procedimiento de selección del grupo control clínico

Características	Sí (k)	No (k)	No Informa (k)
<b>Grupos equivalentes en:</b>			
Sexo (% de hombres)	14	11	-
Edad	14	10	1
Años de educación	12	9	4
Edad inicio del trastorno	6	4	15
Duración del trastorno	7	6	12
Régimen de tratamiento	11	3	11
Estado clínico	11	0	14
Medicación	17	4	4
<b>Selección del GCC</b>			
Exclusión si Hª familiar de ESZ	0	0	25
Exclusión si Hª personal de ESZ	3	0	22
Procedimiento diagnóstico	24	1	0

Nota: k = número de estudios; GCC = grupo control clínico; ESZ = esquizofrenia.

### 7.3.2. Características de las tareas CPT

Las tareas CPT utilizadas en los estudios reúnen los requisitos prototipo de tareas CPT en este ámbito de investigación, siendo el CPT-DS la más utilizada en los estudios incluidos en este meta-análisis (k = 10) – Tablas 26 y 27 (Anexo 4.4).

Tabla 26. Características generales de las tareas de CPT utilizadas en los 25 estudios incluidos

Características generales de las tareas CPT	k	Mediana	Rango
<b>Parámetros</b>			
Duración de estímulos señal (en ms.)	21	60 ms.	[28-250 ms.]
Tipo de Estímulos			
Verbales (dígitos/letras)	24	-	-
Verbales y no verbales	1	-	-
% de estímulos señal	24	25%	[8%-90%]
Duración ISI (en ms.)	18	1.000 ms.	[800 – 3.000 ms.]

k = nº de estudios; ISI = Intervalo Inter-estimular.

Tabla 27. Descripción de los principales parámetros de las tareas CPT según la modalidad empleada

Parámetros de la tarea	CPT de Conners	CPT-DS	CPT-AX	CPT AX 70	CPT-IP
	(k=4)	(k=10)	(k=5)	(k=2)	(k=4)
Tipo de Estímulos					
Dígitos	-	10	5	-	4
Letras	4	-	-	2	-
Dígitos y Formas	-	-	-	-	-
Duración media de los Estímulos	250 ms. (k=4)	46,1 ms. (k=8)	160,5 ms. (k=4)	250 ms. (k=1)	50 ms. (k=4)
Porcentaje medio de estímulos señal	90% (k=4)	24,6% (k=10)	28,7% (k=4)	74,5% (k=2)	20% (k=4)
Duración media del ISI	Variable	1.015 ms. (k=10)	1.418 ms. (k=3)	3.000 ms. (k=1)	950 ms. (k=4)

k = Nº de estudios; ISI: Intervalo Inter-estimular.

## 7.4. RESULTADOS

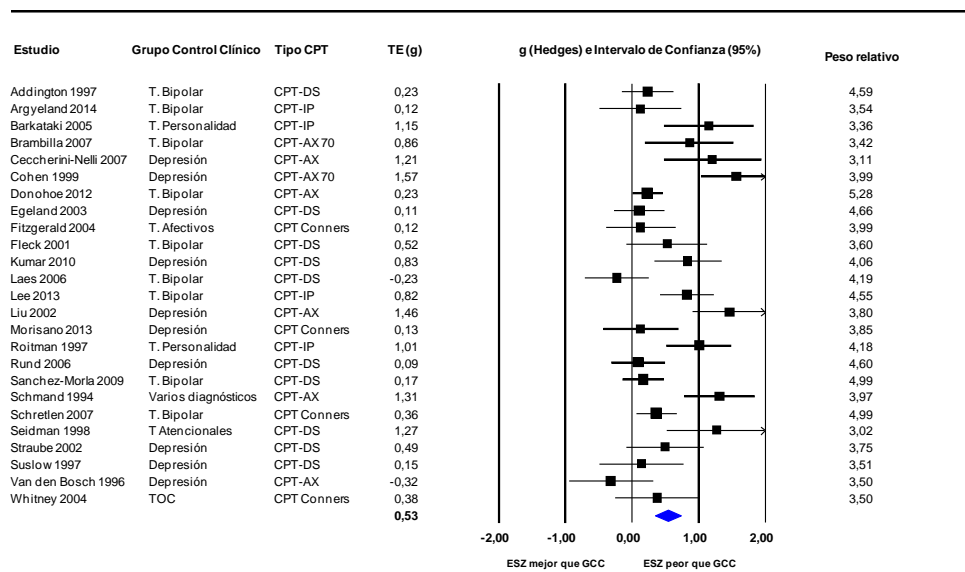
### 7.4.1. Estimación del tamaño del efecto medio (combinado)

El TE medio fue 0,53 [IC (95%) = 0,34 - 0,72;  $z = 5,43$ ;  $p < 0,05$ ] indicando que la magnitud de la diferencia en la variable dependiente Índice de Sensibilidad entre ambos grupos es moderada (Cohen, 1988) y un peor rendimiento del grupo de participantes con esquizofrenia en las tareas CPT.

El TE de los estudios varió entre 1,57 (Cohen, Barch, Carter, y Servan-Schreiber, 1999) y -0,32 (van den Bosch, et al., 1996), no habiendo datos atípicos ( $g > 3,0$ ) en este trabajo. El TE individual tuvo un valor positivo, a excepción de 2 estudios (Laes y Sponheim, 2006; van den Bosch et al., 1996) en los que fue negativo (indicando que los participantes con esquizofrenia tuvieron un mejor rendimiento que los

controles clínicos), aunque el estadístico Z no fue significativo en ninguno de los dos ( $p > 0,05$ ). En 13 estudios el estadístico Z no fue significativo (Figura 14; Anexo 4.5).

Figura 14. Forest Plot del rendimiento en tareas CPT (Índice de Sensibilidad) de participantes con esquizofrenia vs. controles clínicos



El análisis de sensibilidad no mostró diferencias ni en la magnitud ni en la dirección del TE medio.

Los estadísticos de homogeneidad revelaron la existencia de heterogeneidad significativa entre los resultados de los diferentes estudios ( $Q_{24} = 95,36$ ;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 74,83$ ).

## 7.4.2. Análisis de variables moderadoras

### 7.4.2.1. Características de las tareas CPT

En cuanto a la Modalidad de CPT, el análisis de subgrupos a través del ANOVA meta-analítico, asumiendo un Modelo de Efectos Aleatorios Mixtos, mostró que en las modalidades que comprometen procesos de memoria de trabajo para su realización (i.e. CPT-AX, CPT-AX 70 y CPT-IP) la magnitud de la

diferencia fue grande, mientras que para las modalidades CPT de Conner y CPT-DS, fue pequeño, aunque el estadístico Z para el CPT de Conner no fue significativo (Tabla 28).

Tabla 28. Cálculo de los TE medios para cada categoría de la variable Modalidad de CPT, de sus intervalos de confianza y de los estadísticos de homogeneidad

Características de la tarea	Participantes			Tamaño del Efecto (g de Hedges)			Homogeneidad		
	k	N ESZ	N GCC	TE	IC 95%	Z <sup>a</sup>	Q <sub>w</sub>	I <sup>2</sup>	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup>
<b>Modalidad de CPT</b>	25	1.222	811	0,53	0,35 a 0,70	5,85	-	-	
CPT de Conner	4	260	111	0,25	-0,18 a 0,69	1,13 <sup>n.s.</sup>	0,97	0	
CPT-DS	10	413	341	0,31	0,04 a 0,59	2,25	18,38	51,05	
CPT-AX	5	352	183	0,73	0,33 a 1,13	3,60	34,75*	88,48	<b>10,55*</b>
CPT-IP	4	120	136	0,78	0,33 a 1,25	3,42	6,15	51,23	
CPT-AX-70	2	77	40	1,24	0,58 a 1,90	3,70	2,67	62,61	

k = nº de estudios; ESZ: Esquizofrenia; GCC: Grupo Control Clínico; TE: Tamaño del Efecto; IC: Intervalo de Confianza; Q<sub>w</sub>: homogeneidad intra-categoría; I<sup>2</sup> = Índice de heterogeneidad; Q<sub>B</sub><sup>EA</sup> = homogeneidad inter-categoría; <sup>a</sup>: Significativo para todos los valores según  $\alpha = 0,05$ . \*p = significativa, para nivel crítico de significación.

El estadístico de contraste Q<sub>B</sub><sup>EA</sup> fue significativo ( $p < 0,05$ ), rechazándose la hipótesis nula de que los 5 TE son homogéneos. Los estadísticos Q<sub>w</sub> para cada una de las categorías de la variable Modalidad de CPT no fueron significativos (a excepción del estadístico de homogeneidad intra-categoría para la modalidad CPT-AX) mostrando que los TE de cada modalidad de CPT son homogéneos en torno al TE medio.

El análisis de comparaciones múltiples *a posteriori* mostró que existían diferencias significativas entre los TE de la modalidad CPT de Conner y las modalidades CPT-AX 70 y CPT-IP. Asimismo, el TE del CPT-DS fue significativamente inferior en comparación con la modalidad CPT-AX 70. Para el resto de comparaciones, no se hallaron diferencias significativas entre los tipos de CPT (Tabla 29).

Tabla 29. Resultados de las comparaciones múltiples *a posteriori* para la variable Modalidad de CPT con el método de Scheffé

	CPT Conner	CPT-AX	CPT-AX 70	CPT-DS	CPT-IP
CPT de Conner	-	$Q_B^{EA} = 1,70$ ( $p = 0,19$ )	$Q_B^{EA} = 17,44^*$ ( $p < 0,0001$ )	$Q_B^{EA} = 0,01$ ( $p = 0,906$ )	$Q_B^{EA} = 7,20^*$ ( $p = 0,007$ )
CPT-AX	-	-	$Q_B^{EA} = 0,58$ ( $p = 0,445$ )	$Q_B^{EA} = 2,30$ ( $p = 0,129$ )	$Q_B^{EA} = 0,003$ ( $p = 0,958$ )
CPT-AX 70	-	-	-	$Q_B^{EA} = 10,08^*$ ( $p = 0,001$ )	$Q_B^{EA} = 1,57$ ( $p = 0,210$ )
CPT-DS	-	-	-	-	$Q_B^{EA} = 5,13$ ( $p = 0,023$ )
CPT-IP	-	-	-	-	-

\* Diferencia significativa para el nivel crítico de significación  $p \leq 0,0125$ .

Al igual que en el Estudio 1, se analizó la influencia de parámetros relevantes de las tareas CPT mediante modelos de meta-regresión simples. La única variable que mostró una influencia significativa sobre el TE medio fue la duración del Intervalo Inter-estimular (Tabla 30).

Tabla 30. Resultados de los análisis de meta-regresión simple para variables moderadoras asumiendo un modelo de efectos mixtos (Método de momentos de DerSimonian y Laird, 1986)

Variable	k	Pendiente	IC Inf.	IC Sup.	Z	p
Duración de los estímulos	21	0,0001	-0,0021	0,0024	0,1546	0,8771
Ratio de estímulos señal	24	0,0012	-0,0054	0,0079	0,3616	0,7176
Duración del Intervalo Inter-estimular (ISI)	18	0,0005	0,0002	0,0008	3,2873	<b>0,0010*</b>

k = nº de estudios; IC Inf = Intervalo de confianza, límite inferior (95%); IC Sup. = Intervalo de confianza, límite superior.

#### 7.4.2.2. Características de los participantes

Los ANOVA meta-analíticos, asumiendo un Modelo de Efectos Aleatorios Mixtos, no mostraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables analizadas (Tabla 31).

Tabla 31. Cálculo de los TE medios para cada categoría de las variables moderadoras clínicas, de sus intervalos de confianza y de los estadísticos de homogeneidad

Características clínicas <sup>b</sup>	Participantes			Tamaño del Efecto (g Hedges)			Homogeneidad		
	K	N ESZ	N GCC	TE	IC 95%	Z <sup>a</sup>	Q <sub>w</sub>	I <sup>2</sup>	Q <sub>b</sub> <sup>EA</sup>
<b>Participantes con Esquizofrenia</b>	25	1.222	811	0,53	0,34 - 0,72	5,52	-	-	1,00
Espectro	5	246	97	0,73	0,30 - 1,15	3,33	24,03*	83,35	
Esquizofrenia	20	976	714	0,48	0,27- 0,69	4,51	64,5*	70,54	
<b>Diagnóstico</b>	25	1.222	811	0,53	0,34 - 0,72	5,65	-	-	4,46
<b>Controles Clínicos</b>									
Depresión	10	382	246	0,55	0,26 - 0,85	3,67	48,78*	81,55	
T. Bipolar	9	585	454	0,33	0,03 - 0,62	2,20	15,70*	49,03	
Varios diagnósticos	6	255	111	0,86	0,46 - 1,25	4,26	14,37*	65,21	
<b>Controles con rasgos psicóticos</b>	25	1.222	811	0,54	0,34 - 0,73	5,39	-	-	1,01
Sí	3	90	57	0,25	-0,33 - 0,83	0,85 <sup>n.s.</sup>	1,11	0	
No	22	1.132	754	0,57	0,36 - 0,77	5,42	92,84*	77,38	

k = nº de estudios; ESZ = esquizofrenia; GCC = grupo control clínico; TE = tamaño del efecto; IC = intervalo de confianza; Q<sub>w</sub> = homogeneidad intra-categoría; I<sup>2</sup> = índice de heterogeneidad; Q<sub>b</sub><sup>EA</sup> = homogeneidad inter-categoría; <sup>a</sup>= significativo para todos los valores según  $\alpha = 0,05$ . \*p = significativa, para nivel crítico de significación.

Los análisis de meta-regresión simple sólo revelaron la influencia significativa sobre la estimación del TE medio de la variable Edad de inicio del trastorno en los controles clínicos, no hallándose una relación significativa para el resto de variables estudiadas (Tabla 32).

Tabla 32. Resultados de los análisis de meta-regresión simple para variables moderadoras socio-demográficas y clínicas asumiendo modelo de efectos mixtos (Método de momentos de DerSimonian y Laird, 1986)

Variable	k	Pendiente	IC Inf.	IC Sup.	Z	p
Edad (ESZ)	25	-0,0021	-0,0341	0,0298	-0,1335	0,8937
Edad (GCC)	25	-0,0090	-0,0366	0,0185	-0,6458	0,5183
% Hombres (ESZ)	25	-0,0054	-0,0184	0,0075	-0,8165	0,4141
% Hombres (GCC)	25	0,0029	-0,0079	0,0138	0,5293	0,5965
Años de educación (ESZ)	18	-0,0377	-0,2726	0,1972	-0,3147	0,7529
Años d educación (GCC)	18	0,8203	-0,0862	0,2503	0,9554	0,3393
Edad inicio trastorno (ESZ)	17	-0,057	-0,1417	0,0277	-1,3187	0,1872
Edad inicio trastorno (GCC)	14	0,0365	0,0011	0,0719	2,0233	<b>0,0430*</b>
Duración trastorno (ESZ)	18	-0,0176	-0,0647	0,0294	-0,7340	0,4629
Duración trastorno (GCC)	14	-0,0285	-0,0617	0,0047	-1,6825	0,0924

k = nº de estudios; IC Inf. = Intervalo de confianza, límite inferior (95%); IC Sup. = Intervalo de confianza, límite superior (95%); ESZ = esquizofrenia; GCC = grupo control clínico.

### 7.4.2.3. Análisis de las características de los estudios

Ninguna de las características de los estudios analizadas mostró un efecto moderador sobre el TE medio (Tabla 33). Los resultados de los análisis de meta-regresión simple mostraron que ni el año de publicación del estudio (Beta = -0,02; IC (95%) = -0,05-0,01; p = 0,19) ni la calidad de los estudios (Beta = -0,03; IC = -0,16-0,9; p = 0,62) tuvieron influencia alguna sobre el TE medio.

Tabla 33. Cálculo de los TE medio para cada categoría de las variables relacionadas con las características de los estudios, de los participantes, de los intervalos de confianza y de los estadísticos de homogeneidad

Características	Participantes			Tamaño del Efecto (g Hedges)			Homogeneidad		
	k	N ESZ	N GCC	TE	IC 95%	Z <sup>a</sup>	Q <sub>w</sub> <sup>b</sup>	I <sup>2</sup>	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup>
<b>Región</b>	25	1.222	811	0,54	0,34 - 0,72	5,52	-	-	
Norteamérica	12	513	355	0,57	0,28 - 0,85	3,93	41,12*	73,25	0,67
Europa	11	616	416	0,46	0,16 - 0,74	3,05	36,68*	72,74	
Asia	2	93	40	0,79	0,07 - 1,47	2,17	11,34*	91,18	
<b>Equivalencia de los participantes</b>									
<b>Sexo</b>	23	1.184	773	0,55	0,34 - 0,76	5,22	-	-	
Sí	12	409	261	0,57	0,27 - 0,86	3,76	41,12*	73,25	0,02
No	11	775	512	0,53	0,24 - 0,82	3,64	50,63*	80,25	
<b>Edad</b>	24	1.202	791	0,53	0,34 - 0,72	5,47	-	-	
Sí	14	574	367	0,67	0,42 - 0,93	5,16	52,37*	75,17	2,64
No	10	628	424	0,35	0,07 - 0,64	2,43	29,91*	69,91	
<b>Años de educación</b>	21	1.113	734	0,57	0,36 - 0,79	5,18	-	-	
Sí	12	525	346	0,50	0,20 - 0,79	3,33	48,60*	77,36	0,66
No	9	588	388	0,68	0,35 - 1,00	4,05	36,35*	78	
<b>Régimen de tratamiento</b>	14	618	426	0,53	0,26 - 0,81	2,90	-	-	
Sí	11	482	329	0,44	0,12 - 0,75	2,71	37,63*	73,42	1,64
No	3	136	97	0,87	0,28 - 0,47	2,90	13,60*	85,30	
<b>Medicación</b>	21	1.079	731	0,52	0,34 - 0,71	5,46	-	-	
Sí	17	927	671	0,45	0,42 - 1,37	4,35	58,50*	72,65	2,86
No	4	152	60	0,90	0,25 - 0,66	3,72	4,07	26,40	
<b>Edad de inicio del trastorno</b>	10	663	476	0,67	0,34 - 0,99	4,03	-	-	
Sí	6	437	300	0,57	0,29 - 1,31	2,67	14,26*	64,96	0,47
No	4	226	176	0,80	0,15 - 0,99	3,10	32,37*	90,73	
<b>Duración del trastorno</b>	13	757	540	0,56	0,31 - 0,81	4,45	-	-	
Sí	7	512	385	0,40	0,07 - 0,73	2,40	13,93*	53,93	2,03
No	6	245	155	0,76	0,39 - 1,14	4	29,76*	83,20	

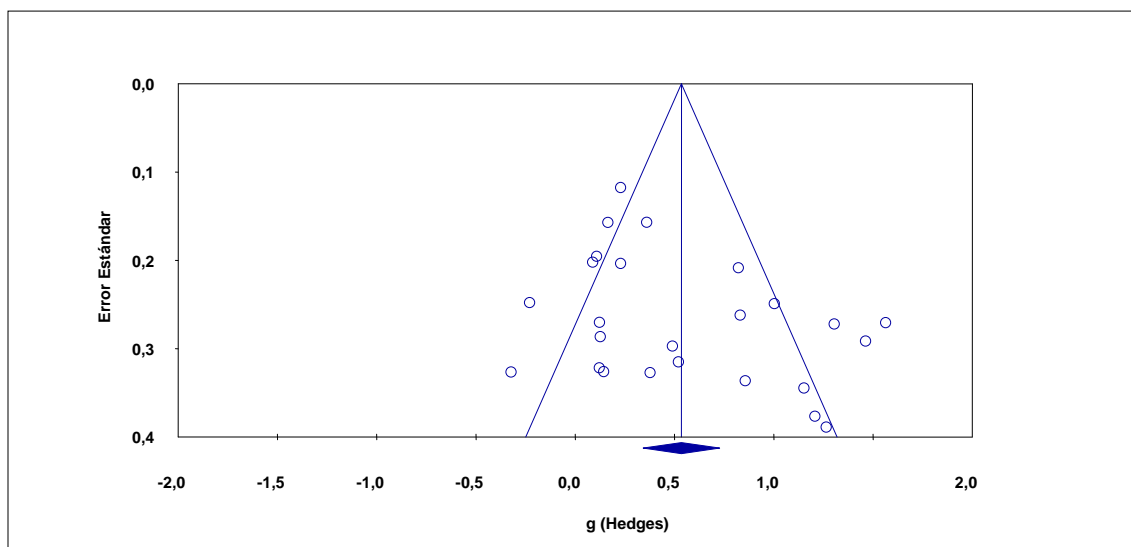
k = nº de estudios; ESZ = esquizofrenia; GCC = grupo Control Clínico; TE = tamaño del efecto; IC = intervalo de confianza; Q<sub>w</sub>: homogeneidad intra-categoría; I<sup>2</sup> = índice de heterogeneidad; Q<sub>B</sub><sup>EA</sup> = homogeneidad inter-categoría; <sup>a</sup> = significativo para todos los valores según  $\alpha = 0,05$ . \*p = significativa, para nivel crítico de significación.

### 7.4.3. Análisis del sesgo de publicación

El índice de tolerancia a resultados nulos (*fail-safe number*) de Orwin indicó que serían necesarios 31 estudios para reducir el tamaño del efecto obtenido al nivel de no significación o de magnitud casi

nula ( $TE = 0,20$ ). El análisis visual del gráfico de embudo (Figura 15) muestra una distribución asimétrica de los estudios en torno al TE medio, lo que indicaría también la presencia de un sesgo de publicación en este estudio. De igual forma, el test de Egger se mostró significativo ( $p < 0,05$ ), no pudiéndose rechazar la hipótesis nula de ausencia de sesgo de publicación.

Figura 15. Funnel plot para el Tamaño del Efecto y Error Estándar del meta-análisis de 25 estudios con tareas CPT en la variable “Índice de Sensibilidad”



## 7.5. DISCUSIÓN

En este estudio, se integraron los resultados de 25 estudios primarios publicados entre 1994 y 2014 que compararon el rendimiento en tareas CPT en la variable dependiente Índice de Sensibilidad de 1.222 personas con diagnóstico de esquizofrenia y 811 controles con otros diagnósticos psiquiátricos no pertenecientes al espectro de los trastornos esquizofrénicos.

Al igual que en el Estudio 1, éste es el primer meta-análisis sobre atención sostenida que compara el rendimiento en tareas CPT de personas con diagnóstico de esquizofrenia con el de otros grupos control clínicos, explorando de forma específica la magnitud de los déficits atencionales en estas tareas para la variable dependiente Índice de Sensibilidad.

Nuestros resultados confirmaron la primera hipótesis planteada, esto es, los participantes con esquizofrenia tienen un peor rendimiento atencional que otros grupos clínicos, siendo el TE moderado

[ $g = 0,54$ ; IC (95%) = 0,34-0,72]. Este valor es inferior al hallado en meta-análisis que han empleado grupos control normales, como por ejemplo, en el Estudio 1 de este trabajo ( $g = 0,89$ ), lo cual confirmaría que los déficit en tareas de atención sostenida también estarían presentes en otros grupos clínicos, aunque con una magnitud menor. La comparación con los resultados de otros meta-análisis que hayan estudiado el rendimiento en tareas CPT de personas con diagnóstico de esquizofrenia y de otros grupos clínicos es limitada, dada la ausencia de trabajos publicados hasta la fecha.

En la interpretación de los resultados se ha de tener en cuenta que en 13 de los estudios incluidos, no pudimos confirmar que la magnitud de la diferencia entre los grupos fuera significativa (el valor  $p$  para el estadístico  $Z$  no fue significativo), lo cual sugiere que diferencias en las características de los estudios y de los participantes estuvieran influyendo en los resultados como analizamos posteriormente.

En apoyo de este argumento, hallamos una heterogeneidad significativa ( $Q = 95,36$ ;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 74,83$ ). Cuando exploramos posibles fuentes de variabilidad que estuvieran influyendo en el TE medio, sólo 3 variables tuvieron un efecto significativo: la modalidad de CPT, la duración del Intervalo Inter-estimular y la edad de inicio del trastorno en los controles clínicos.

Así pues, confirmamos nuestra segunda hipótesis: las modalidades de CPT mostraron una sensibilidad diferente para detectar déficit atencionales en comparación con otros grupos clínicos. El TE para versiones más sencillas, como el CPT de Conners, fue menor ( $g = 0,25$ ) y no significativo. Además, esta versión fue menos sensible para detectar déficit atencionales que las modalidades que implican a la memoria de trabajo, como el CPT-IP, y procesos relacionados con el mantenimiento de claves de contexto para su realización (CPT-AX 70). Estas dos últimas versiones y la modalidad CPT-AX mostraron TE mayores.

No obstante, y en contra de nuestra hipótesis, la versión CPT-DS, aún requiriendo mayor demanda perceptiva para su realización que las versiones más sencillas, detectó diferencias en el rendimiento atencional entre los grupos de magnitud pequeña ( $g = 0,31$ ). Este valor fue únicamente diferente y significativo en comparación con el obtenido en la versión CPT-AX 70 ( $g = 1,24$ ).

Estos resultados ponen de manifiesto que en tareas más sencillas de evaluación de la atención sostenida, en las que están implicados mecanismos de control de inhibición de respuesta (CPT de Conners) y procesos perceptivos (CPT-DS), los participantes con esquizofrenia tienen un rendimiento similar al de otros grupos clínicos, y que la diferencia entre ellos, en términos de magnitud del efecto, es pequeña. Cabe destacar que los estudios revisados no incluyeron modalidades sencillas de CPT (i.e. CPT-X), por lo que no se pudo analizar si también ésta es menos sensible para detectar diferencias entre los grupos. Por otro lado, tareas que además implican mecanismos de memoria de trabajo y de mantenimiento de claves contextuales fueron más sensibles para detectar diferencias en el rendimiento atencional entre ambos grupos. No obstante, esta conclusión se ha de tomar con cautela dado el bajo número de estudios incluidos para cada una de las modalidades (inferior a 10 estudios en todas ellas).

El hecho de que la duración del Intervalo Inter-estimular tuviera un efecto significativo sobre la estimación del TE pensamos que ha de interpretarse en el contexto de las modalidades de CPT empleadas, ya que este parámetro covaría con ellas, especialmente en la versión CPT-AX 70 en la que se aumenta significativamente su duración, a diferencia de las otras modalidades estudiadas, para las que el TE también se ha mostrado de mayor magnitud.

Nuestros resultados también confirmaron la Hipótesis 3. La magnitud del TE no estuvo influida por el tipo de grupo control clínico estudiado. Aunque el valor del TE en el grupo de participantes con diagnóstico de trastorno bipolar ( $g = 0,33$ ) fue menor que para el resto de los grupos ( $g = 0,55$  en participantes con depresión; y  $g = 0,86$  cuando se agruparon los estudios con diferentes diagnósticos clínicos), las diferencias en sus valores no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,10$ ). Este tipo de resultados estaría en consonancia con estudios que han mostrado déficit en el funcionamiento cognitivo en trastornos afectivos y los que plantean que el trastorno bipolar también se caracteriza por déficit cognitivos (p.ej., Mann-Wrobel et al., 2011; Stefanopoulou et al., 2009).

La presencia de rasgos psicóticos en los grupos controles clínicos tampoco afectó significativamente, aunque estos resultados pueden estar influidos por el bajo número de estudios incluidos con participantes con rasgos psicóticos ( $k=3$ ). En otros trabajos se han observado déficit

cognitivos en las psicosis afectivas planteándose que las diferencias en el funcionamiento cognitivo con la esquizofrenia son mínimas (Bora et al., 2009b).

Los resultados de este estudio también confirmaron la Hipótesis 3: ni las variables socio-demográficas (sexo, edad y años de educación) ni las clínicas (i.e. diagnóstico de los participantes con esquizofrenia, edad de inicio y duración del trastorno) influyeron en el TE medio, a excepción de la edad de inicio del trastorno en el grupo control clínico ( $p < 0,05$ ), que mostró una relación positiva con el TE medio.

Igualmente, características metodológicas relacionadas con la equivalencia de los grupos tampoco resultaron significativas, como tampoco lo fue la calidad de los estudios. El TE fue de igual magnitud, con independencia de que los grupos fueran o no equivalentes en sexo o en años de educación: los TE fueron moderados para ambas variables y el estadístico  $Q_B^{EA}$  no fue significativo. En relación a la edad, el TE fue de mayor magnitud ( $g = 0,67$ ) en los estudios en los que no hubo diferencia entre la edad de los participantes que en los que sí la hubo ( $g = 0,35$ ), aunque el estadístico Q tampoco mostró diferencias entre los tamaños del efecto ( $p > 0,05$ ).

En cuanto a la equivalencia de los grupos en variables clínicas, la magnitud del TE fue moderada-grande en los estudios en los que los participantes diferían significativamente en la edad de inicio ( $g = 0,80$ ) y en la duración del trastorno ( $g = 0,76$ ); mientras que ésta fue moderada-baja cuando no lo fueron en ambas variables ( $g = 0,57$ ; y  $g = 0,40$ , respectivamente). A pesar de esta tendencia, para ambas variables, el estadístico  $Q_B^{EA}$  no fue significativo, por lo que tampoco podemos afirmar que la no equivalencia de los participantes en estas variables influya en la magnitud del TE medio.

Esta misma tendencia fue observada en los estudios cuyos participantes fueron equivalentes en el régimen de tratamiento y en estar recibiendo medicación en el momento de realización de las tareas CPT. En ambos casos, la magnitud del tamaño del efecto fue pequeña ( $g = 0,44$  y  $g = 0,45$ , respectivamente). Por el contrario, cuando los participantes de ambos grupos tenían diferente régimen de tratamiento ( $g = 0,87$ ;  $k = 3$ ) o medicación ( $g = 0,90$ ;  $k = 4$ ) la magnitud fue grande. No obstante, nuevamente el estadístico  $Q_B^{EA}$  no fue significativo.

Finalmente, sí se confirmó que el TE medio no estaba influido ni por el año de publicación ni por la región en la que se había realizado el estudio, mostrando la independencia de los resultados obtenidos de factores culturales, de los grupos de investigación en este ámbito o de la cohorte de pacientes incluidos en los estudios, al igual que en el Estudio 1 de este trabajo.

La interpretación general de los resultados de este meta-análisis ha de tener en cuenta una serie de limitaciones específicas del mismo. En primer lugar, la influencia del sesgo significativo de publicación hallado. En segundo lugar, limitaciones relacionadas con la estrategia de búsqueda de la literatura. Este trabajo se planteó como un estudio secundario al estudio de déficit atencionales en la esquizofrenia en comparación con controles normales. Posiblemente, una estrategia de búsqueda que específicamente tratase de localizar estudios con CPT en otros grupos diagnósticos (como el trastorno bipolar), arrojaría un mayor número de estudios (en los que se empleasen como grupo control clínico participantes con esquizofrenia), permitiendo un análisis más específico de los objetivos planteados en este segundo meta-análisis.

Además, pensamos que es de interés explorar otras variables en mayor profundidad (como la gravedad clínica) para analizar el carácter estable o no de los déficit en tareas CPT en otros grupos diagnósticos (como la depresión o el trastorno bipolar) y profundizar en la alta heterogeneidad intracategoría observada en todas las variables exploradas. Finalmente, el hecho de haber incluido diferentes grupos clínicos pudiera estar enmascarando la magnitud del TE real, pues como hemos descrito, para diagnósticos como el trastorno bipolar la diferencia en el rendimiento en esta tarea en comparación con la esquizofrenia fue pequeña.

A pesar de estas limitaciones, los resultados de este estudio confirman que los déficits en la atención sostenida en la esquizofrenia son de mayor magnitud que en otros grupos clínicos, si bien en éstos, también se observa un patrón de deficitario de rendimiento, especialmente en el trastorno bipolar. Nuevamente, se comprobó que las modalidades de tareas CPT ponen de manifiesto déficit atencionales de diferente magnitud. A la luz de estos hallazgos, son necesarios estudios que exploren estos aspectos, poniendo en relación, además, las peculiaridades en el funcionamiento cognitivo de cada categoría diagnóstica con el déficit atencional resultante hallado en tareas como el CPT.



**CAPÍTULO 8. RENDIMIENTO EN TAREAS CPT EN FAMILIARES DE PERSONAS CON  
ESQUIZOFRENIA Y GRUPOS CONTROL NORMALES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS  
(ESTUDIO 3)**



## **CAPÍTULO 8. RENDIMIENTO EN TAREAS CPT EN FAMILIARES DE PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA Y GRUPOS CONTROL NORMALES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS (ESTUDIO 3)**

### **8.1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

El principal objetivo de esta revisión fue integrar cuantitativamente los resultados de estudios que comparan el rendimiento atencional en tareas CPT de familiares adultos de personas con diagnóstico de esquizofrenia con el de sujetos control sin patología. De esta forma, se aborda su potencial uso como marcador estable de vulnerabilidad de la esquizofrenia, y se estudia el quinto requisito de endofenotipo propuesto por Gottesman y Gould (2003), es decir, la presencia de déficit en la atención sostenida en familiares en mayor magnitud que en población general.

Los objetivos específicos fueron los siguientes:

*Objetivo 1.* Determinar el perfil y la magnitud de déficit en la atención sostenida evaluados con tareas CPT en familiares adultos en comparación con controles sin patología psiquiátrica, y estudiar la consistencia de los hallazgos.

Como se ha descrito anteriormente (Capítulo 2), los meta-análisis sobre funcionamiento cognitivo en familiares de primer grado, que han incluido algunos estudios con tareas CPT, han mostrado un peor rendimiento atencional de éstos en comparación con grupos control normales, siendo la magnitud de la diferencia moderada-baja (los TE variaron entre 0,60 y 0,27).

El primer meta-análisis realizado sobre funcionamiento cognitivo en familiares de primer grado (Sitskoorn et al., 2004) incluyó 11 estudios con tareas CPT de diferentes modalidades, mostrando un TE pequeño (TE = 0,33). Aunque el estadístico de heterogeneidad (Q) se mostró significativo, no se exploró la influencia de posibles variables moderadoras que pudieran dar cuenta de dicha variabilidad. Tampoco se analizó el rendimiento en diferentes modalidades de CPT, pese a que éstas pueden tener diferente

sensibilidad en la detección de déficit atencionales en grupos de alto riesgo a desarrollar esquizofrenia (Nuechterlein et al., 1994).

Posteriormente, Snitz et al. (2006) realizan un meta-análisis con mayor rigor metodológico que el anterior (p.ej., analizan características de los estudios que pudieran influir sobre el TE medio), y estudian de forma independiente el rendimiento en diferentes modalidades de CPT (8 estudios con la modalidad CPT-X y 8 con las modalidades CPT-AX o CPT-IP) y en diferentes variables de resultados de las tareas (i.e. Aciertos/Omisiones, Falsas Alarmas e Índice de Sensibilidad). Nuevamente, los resultados de este trabajo confirmaron que los familiares de primer grado tienen un peor rendimiento en las tareas CPT que los controles sin patología, siendo el TE pequeño-moderado (TE = 0,43 en la versión CPT-X; y TE = 0,53 en las versiones CPT-AX/CPT-IP). Tras excluir los estudios en los que los participantes no eran equivalentes en edad o que tenían criterios asimétricos de exclusión, de todas las tareas y dominios cognitivos estudiados (se estudian 43 variables agrupadas en 8 dominios cognitivos), las tareas CPT fueron las que mostraron mayor magnitud del TE en el Índice de Sensibilidad: el TE fue 0,60 en las modalidades CPT-AX y CPT-IP (k = 6 estudios) y 0,56 en el CPT-X (k = 5 estudios), confirmando así la sensibilidad de estas pruebas para detectar potenciales marcadores de vulnerabilidad a la esquizofrenia.

El meta-análisis de Agnew-Blais y Seidman (2013) estudia el funcionamiento cognitivo de familiares de primer grado menores de 30 años, con la idea de analizar la presencia de déficit cognitivos con anterioridad a la aparición del trastorno y evaluar así factores de riesgo con utilidad predictiva. En este trabajo, incluyeron 5 estudios con tareas CPT de la modalidad de Pares Idénticos (CPT-IP). El TE medio fue de 0,27 (TE = 0,28 en la versión con dígitos y TE = 0,26 en la versión con formas) mostrando igualmente que los familiares tienen un peor rendimiento que los controles sin patología en esta tarea, aunque la magnitud de la diferencia fue inferior que en el meta-análisis anterior, y fue el dominio cognitivo en el que el TE fue menor.

Recientemente, Bora et al. (2014) han comparado el funcionamiento cognitivo de controles sin patología con el de adolescentes y jóvenes familiares de primer grado de personas con diagnóstico de esquizofrenia (quienes tienen riesgo genético a desarrollar el trastorno) y con el de grupos con alto riesgo clínico a desarrollar el trastorno (definidos por la presencia de síntomas psicóticos). En este meta-

análisis los autores confirman la presencia de déficit cognitivos en todas las áreas exploradas en ambos grupos de riesgo. En el dominio atención sostenida/vigilancia, el TE fue moderado-bajo en los 12 estudios incluidos con tareas CPT (TE = 0,40 en muestras de alto riesgo clínico; y TE = 0,30 en muestras de alto riesgo genético). Al igual que en los meta-análisis previos, los autores hallaron heterogeneidad significativa en la estimación del TE medio en el grupo de estudios con familiares, si bien ésta no fue explorada.

Nuestro estudio, a diferencia de los meta-análisis citados, se centra en el análisis específico de la atención sostenida en tareas CPT en la variable dependiente Índice de Sensibilidad, ampliando el número de trabajos incluidos, con el fin de profundizar en su estudio y analizar la consistencia de los hallazgos.

*Objetivo 2.* Analizar la sensibilidad de diferentes modalidades de CPT para detectar déficit atencionales en familiares de primer grado en comparación con controles sin patología.

Los resultados de trabajos previos indican que modalidades que requieren de menor carga en el procesamiento de la información, como el CPT-X, tienen poca capacidad para detectar déficit en la atención sostenida en familiares (de hecho, esta modalidad ha sido menos utilizada en este ámbito de investigación), mientras que modalidades de la tarea más demandantes a nivel cognitivo, como el CPT-DS o el CPT-IP son más sensibles para detectar dichos déficit (Cornblatt y Keilp, 1994).

En este sentido, los estudios de meta-análisis revisados anteriormente no han explorado la diferente sensibilidad de las modalidades de CPT, hallándose incluso para un mismo tipo de CPT TE de diferente magnitud. Por ejemplo, en estudios con CPT-IP, Agnew-Blais y Seidman (2013) obtienen un TE= 0,27, mientras que en el trabajo de Snitz et al. (2006), el TE fue 0,60. En este tercer meta-análisis, al igual que en los Estudios 1 y 2, se explora en qué medida las versiones y características de las tareas CPT influyen en la detección de déficit atencionales en grupos de alto riesgo a desarrollar esquizofrenia en comparación con controles sin patología.

*Objetivo 3.* Estudiar la influencia de potenciales variables moderadoras relacionadas con las características de los participantes y de los estudios sobre la magnitud del TE.

Estudios que han comparado la ejecución de tareas CPT de familiares de primer grado con el de controles sin patología, han evidenciado que los primeros tienen un peor rendimiento (p.ej., Appels, Sitskoorn, Westers, Lems y Kahn, 2003; Barrantes-Vidal et al., 2007; Franke et al., 1994; Laurent et al., 1999). Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados contradictorios (p.ej., Cosway et al., 2002). Como se acaba de describir, los estudios de meta-análisis también han encontrado heterogeneidad significativa en la estimación del TE, sugiriendo la influencia de variables moderadoras sobre el mismo, aunque sólo el trabajo de Snitz et al. (2006) abordó su estudio.

En este trabajo, se analiza la consistencia de los hallazgos incluyendo el análisis de aspectos metodológicos de interés que puedan dar cuenta de la heterogeneidad hallada en los estudios y que ha sido escasamente explorado en meta-análisis previos sobre funcionamiento cognitivo en familiares.

En función de la literatura revisada, se plantearon las siguientes hipótesis:

*Hipótesis 1.* Los familiares de primer de personas con diagnóstico de esquizofrenia mostrarán un peor rendimiento en tareas CPT que los controles normales.

*Hipótesis 2.* Todas las modalidades de CPT serán sensibles para detectar déficit atencionales en familiares, aunque éstos serán de mayor magnitud en las versiones más demandantes de la tarea (i.e. CPT-AX, CPT-DS, CPT-IP). Otros parámetros de las tareas CPT, como la duración o la frecuencia de aparición de estímulos señal, influirán significativamente en la magnitud del TE.

*Hipótesis 3.* La magnitud del TE en tareas CPT estará influida por factores como:

H.3.a. El tipo de familiar estudiado. El TE entre familiares y controles será mayor en hijos y hermanos que en padres de personas con diagnóstico de esquizofrenia, ya que el riesgo a desarrollar el trastorno es diferente entre los familiares (Gottesman, 1991).

H.3.b. La presencia de psicopatología en familiares. El TE será mayor en estudios en los que los familiares tienen algún tipo de diagnóstico clínico que en estudios con familiares no afectados, especialmente si tienen rasgos o trastorno esquizotípico de la personalidad. La prevalencia de la esquizotipia en familiares de personas con esquizofrenia es alta frente a otros grupos de comparación (Kendler et al., 1993). Estudios previos han mostrado que sujetos con rasgos esquizotípicos de la

personalidad (en muestras clínicas y en población general) tienen un peor rendimiento en CPT que controles normales (Gooding, Matts, y Rollmann, 2006; Lenzenweger, Cornblatt y Putnick, 1991; Obiols, García-Domingo, de Trinchera y Doménech, 1993), al igual que familiares de personas con esquizofrenia con rasgos esquizotípicos (Chen et al., 1998b), si bien en el meta-análisis de Snitz et al. (2006), no encontraron esta relación.

H.3.c. Características metodológicas de los estudios relacionadas con la equivalencia de los grupos en variables como sexo, edad y años de educación. La magnitud de la diferencia entre familiares y controles será mayor en los estudios en que los grupos no sean equivalentes en estas variables (p.ej., Snitz, et al., 2006).

H.3.d. En este sentido, cada una de estas variables influirá en el TE: éste será mayor en los estudios con participantes de mayor edad, con menor número de hombres y con menor nivel de educativo.

H.3.e. En esta misma línea, la calidad de los estudios, evaluada en relación a los criterios de selección de los participantes y a su equivalencia en variables socio-demográficas, influirá en la estimación del TE, que será menor en los estudios con menor calidad.

H.3.f. Finalmente, características extrínsecas de los estudios, como el año de publicación y la región geográfica en la que se desarrolló el estudio, no influirán en la magnitud del TE (p.ej., Schaeffer et al., 2013).

## **8.2. METODOLOGÍA**

### **8.2.1. Resultados de la búsqueda de la literatura**

Un total de 41 publicaciones reunieron los criterios de inclusión para este estudio (Figura 12). En la publicación de Asarnow et al. (2002) codificamos dos estudios independientes, al incluir grupos de familiares y de controles diferentes (esto es, hombres y mujeres). Las publicaciones de Laurent et al. (1999) y Laurent et al. (2000) incluyeron la misma muestra de participantes, por lo que codificamos únicamente la última publicación.

Finalmente, fueron incluidos un total de 41 estudios independientes que compararon el rendimiento en tareas CPT de 2.517 familiares de primer grado de personas con diagnóstico de esquizofrenia con el de 3.092 controles sin patología. Con el mismo criterio que en los Estudios 1 y 2, en la codificación de estudios, se adoptaron las siguientes decisiones:

En los estudios de Avila et al. (2006) y Kumar et al. (2010), que informaron de más de un grupo familiares con y sin patología clínica, se incluyó únicamente el grupo de familiares sin diagnóstico clínico. En tres estudios que compararon el rendimiento del grupo control con el de dos grupos independientes de familiares (padres y hermanos) sólo se codificaron las puntuaciones del grupo de padres, al ser esta categoría menos numerosa en el total de estudios incluidos (Chen et al., 2004; Tsuang et al., 2006; Wang et al., 2007).

Igualmente, en los estudios que emplearon más de una modalidad de CPT, sólo codificamos aquéllas para las que menos estudios había. Así, en las publicaciones de Chen et al. (2004), Tsuang et al. (2006) y Wang et al. (2007), codificamos el rendimiento en la versión CPT-AX DS. En el estudio de Dragovic et al. (2005), sólo se codificó la modalidad CPT-IP al haber menos estudios con esta versión. En el estudio de Michie et al. (2000), sólo se incluyó la modalidad CPT-DS (al ser mayor el tamaño muestral para esta categoría).

### **8.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**

#### **8.3.1. Características de los estudios y de los participantes**

El tamaño muestral de los 41 estudios incluidos osciló entre 29 y 632 participantes. En su mayoría fueron publicados entre los años 2006 y 2010 (46,4%) por grupos de investigación de Europa (48,8%) y Norteamérica (34,1%) fundamentalmente, siendo menor el número de estudios incluidos realizados en Asia y Australia (12,2% y 4,9% respectivamente). En la Tabla 34 se describen las características de los estudios y de los participantes. En el Anexo 5, se describen las características codificadas para cada uno de ellos.

Tabla 34. Características de los estudios y de los participantes

Característica	Familiares de personas con esquizofrenia			Controles normales		
	k	Media (DT) <sup>a</sup>	Rango	K	Media (DT)	Rango
Año publicación	41	2004 (5,3)	[1991-2012]	-	-	-
Tamaño muestral	41	61,4 (48,9)	[8-183]	41	75,4 (94,1)	[14-452]
% Hombres	41	44,20 (17,8)	[0-100]	41	47,7 (17,3)	[0-100]
Edad (años) <sup>b</sup>	39	41,1 (11,5)	[17,5-5,9]	38	36,04 (9,9)	[16,9-57,6]
Años de educación <sup>c</sup>	27	11,5 (2,1)	[7,3-16,2]	27	11,2 (2,4)	[7,4-16,3]

Nota: k = nº de estudios; DT = desviación típica; <sup>a</sup>Puntuaciones medias ponderadas por el tamaño muestral para todas las características, a excepción del año de publicación y tamaño muestral; <sup>b</sup> En 2 estudios los autores informaron del rango de edad de los participantes; éste cumplía los criterios de inclusión; <sup>c</sup> En 14 estudios no se informó de esta variable o se empleó otro criterio (rango, etc.).

En todos los estudios se incluyeron predominantemente mujeres, con una media de edad (ponderada por el tamaño muestral) de 37,9 años y con 11,3 años de educación. Los grupos de familiares y controles sin patología no fueron equivalentes en las variables socio-demográficas analizadas<sup>9</sup>. El ratio de hombres fue significativamente mayor en los controles que en los familiares [odds ratio = 0,87; IC (95%) = 0,76 a 0,99; z = -2,15; p = 0,03]. Los controles fueron más jóvenes que los familiares [g = 0,48; IC (95%) = 0,27 a 0,69; z = 4,49; p < 0,0001]. También hubo diferencias entre los participantes en los años de educación: los familiares recibieron más años de educación formal que los controles, si bien el tamaño del efecto fue pequeño [g = -0,27; IC (95%) = -0,44 a -0,09; z = -2,98; p = 0,003].

En la mayoría de los estudios, el grupo de familiares estuvo compuesto únicamente por hermanos (39%). El 24,4% incluyeron en un mismo grupo diferentes tipos de familiares (hermanos, padres, hijos, etc.). Sólo en 8 estudios (19,5%) el grupo estuvo formado por padres y en 7 estudios (17,1%) no se especificó el tipo de familiar de primer grado (Anexo 5.1).

En la mayoría de los estudios (k = 29; 70,7%) los familiares no tenían diagnóstico psiquiátrico. En 8 estudios algunos familiares (menos del 40%) tuvieron diagnóstico clínico (Appels et al., 2003; Condray y Steinhauer, 1992; Egan et al., 2000; Finkelstein et al., 1997; Grove et al., 1991; Laurent et al., 2000; MacDonald, Pogue-Geile, Johnson y Carter, 2003; Sponheim, McGuire y Stanwyck, 2006), a excepción del estudio de Condray y Steinhauer (1992) en el que el 100% tuvieron diagnóstico de trastorno

<sup>9</sup>Los tamaños del efecto para las diferencias entre los grupos en las variables socio-demográficas fueron calculados a partir de la información proporcionada en los estudios primarios: puntuaciones medias y desviaciones típicas, en el caso de la edad y años de educación, y número de hombres.

esquizotípico de la personalidad. En todos los estudios el diagnóstico de los familiares afectados fue del espectro de los trastornos esquizofrénicos (fundamentalmente, esquizotipia) a excepción del estudio de Appels et al. (2003) en el que los diagnósticos fueron trastornos afectivos, en su mayoría depresión, y del estudio de Egan et al. (2000) en el que sólo el 4,7% de los familiares afectados tuvieron diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. En 4 estudios no se proporcionó información sobre la presencia o no de patología clínica psiquiátrica.

En relación a los familiares con esquizofrenia, la mayoría de los estudios (k=37; 90,2%) utilizaron criterios diagnósticos del DSM. En 32 estudios (78%) se incluyeron participantes con esquizofrenia (n = 1.917) y en 9 estudios (22%) participantes con esquizofrenia y con trastornos del espectro (n = 600).

En cuanto a la composición de los grupos, en el 90,2% de los estudios incluidos los participantes fueron equivalentes en el porcentaje de hombres, en el 56,1% en edad, y en el 53,6% en los años de educación (Tabla 35). Cuando no fueron equivalentes, los participantes del grupo de familiares tuvieron mayor edad, estuvo compuesto por más mujeres y tuvieron menos años de educación formal<sup>10</sup>.

Tabla 35. Características metodológicas de los estudios: Equivalencia de los grupos de participantes en variables socio-demográficas

Nº de estudios con grupos de participantes equivalentes en las variables:			
Grupos Equivalentes	Sexo (% de hombres)	Edad	Años de educación
Sí	37	23	22
No	4	14	13
No informa	-	2	6

En la selección de participantes del grupo control, en el 80,5% (k=33) de los estudios se realizó una evaluación para descartar la presencia de diagnóstico psiquiátrico; sólo en 2 estudios (Egan et al., 2000 y MacDonald et al., 2013) algunos de los participantes (< 25% del total del grupo) tuvieron algún diagnóstico clínico no perteneciente al espectro de los trastornos esquizofrénicos. En 30 estudios (73,2%) se informó de la ausencia de historia familiar de diagnóstico psiquiátrico.

<sup>10</sup> La equivalencia de los grupos se determinó a partir del índice del tamaño del efecto y del estadístico Z asociado (a un nivel de significación  $\alpha = 0,05$ ), calculados individualmente para cada uno de los estudios primarios y variables de interés.

La puntuación media en la escala de Calidad elaborada *ad hoc* (rango de puntuaciones de 0 a 7), fue de 5 (DT = 0,92; rango = 3-7) – Ver Anexo 5.2.

### 8.3.2. Características de las tareas CPT

En la mayoría de los estudios los estímulos de las tareas fueron verbales (generalmente dígitos). En general, en todos ellos los parámetros de las tareas CPT (i.e.: duración de los estímulos, porcentaje de estímulos señal, y duración y tipo de intervalo inter-estimular) responden al prototipo de los paradigmas CPT y de cada una de las versiones. En el Anexo 5.3 se describen las características de CPT codificadas para cada estudio.

Las modalidades de CPT que se utilizaron con mayor frecuencia fueron el CPT-DS empleado en el 34,1% de los estudios y la modalidad CPT-IP en el 31,7%. Sólo en un estudio (Chen et al., 2009) se informó del Índice de Sensibilidad en más de una modalidad de CPT de forma conjunta. Las Tablas 36 y 37 se resumen las características generales de los CPT para todos los estudios.

Tabla 36. Descripción de los principales parámetros de las tareas CPT según la modalidad empleada

Parámetros de la tarea	Modalidad de CPT						
	CPT-X (k=1)	CPT de Conners (k=3)	CPT-DS (k=14)	CPT-AX (k=3)	CPT AX 70 (k=3)	CPT-IP (k=13)	CPT-AX DS (k=3)
Tipo de Estímulos:							
Dígitos	1(100%)	-	14 (100%)	3 (100%)	-	1 (7,7%)	3 (100%)
Letras	-	3 (100%)	-	-	3 (100%)	-	-
Dígitos y Formas	-	-	-	-	-	11 (84,6%)	-
Duración de los Estímulos:Mediana	600 ms. (k=1)	250 ms. (k=3)	37,5 ms. (k=14)	200 ms. (k=3)	400 ms. (k=2)	50 ms. (k=13)	50 ms. (k=3)
% de Estímulos señal:	-	90%	25%	8,3%	70%	20%	10%
Mediana		(k=3)	(k=12)	(k=3)	(k=3)	(k=13)	(k=3)
Duración del ISI:		Variable	1.000 ms.	800 ms.	3.000 ms.	950 ms.	950 ms.
Mediana			(k=14)	(k=3)	(k=2)	(k=13)	(k=3)

k = Nº de estudios; ISI: Intervalo Inter-estimular.

Tabla 37. Características generales de las tareas de CPT utilizadas en los 41 estudios incluidos

Características generales de las tareas CPT	k (%)	Mediana	Rango
<b>Parámetros</b>			
Duración de los Estímulos señal (en ms.)	39 (95,1%)	50 ms.	28 ms. - 600 ms.
Tipo de Estímulos			
Verbales (dígitos/letras)	28(68,4%)	-	-
No verbales (formas)	1 (2,4%)	-	-
Verbales y no verbales	12(29,2%)	-	-
% EE señal	37 (90,2%)	20%	8% - 90%
Duración ISI (en ms.)	35 (85,4%)	950 ms.	800 ms. – 3.000 ms.

Nota: k = nº de estudios; ISI = Intervalo Inter-estimular.

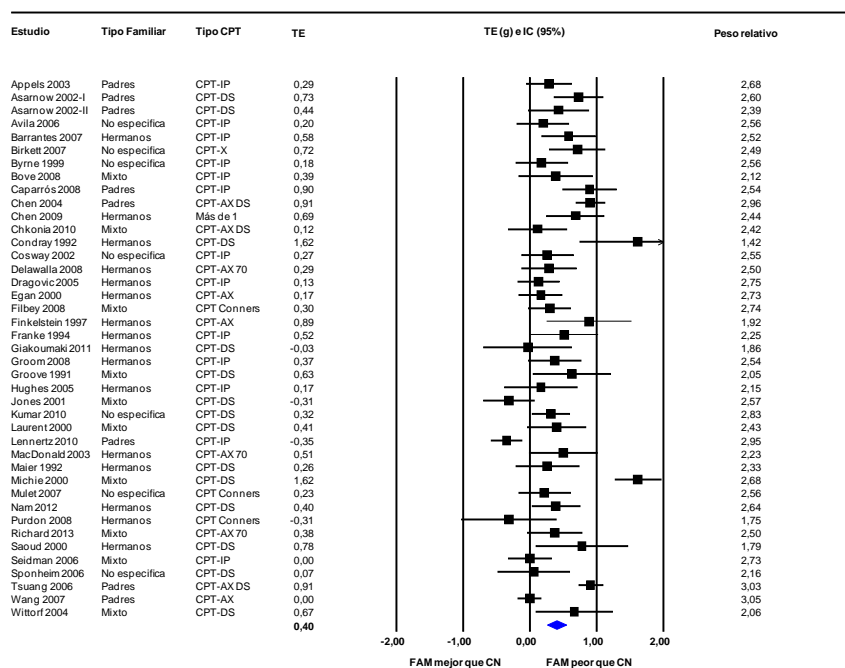
## 8.4. RESULTADOS

### 8.4.1. Estimación del tamaño del efecto medio (combinado)

El TE fue calculado individualmente para cada uno de los estudios a partir de las puntuaciones medias y estadísticos de dispersión (desviaciones típicas). En 4 estudios (Chkonia et al., 2010; Delawalla, Csernansky y Barch, 2008; Nam et al., 2009; Richard et al, 2013) se estimó a partir de estadísticos de contraste (F o t).

El TE medio para los 41 estudios incluidos que comparan puntuaciones en el Índice de Sensibilidad en tareas CPT entre familiares de personas con esquizofrenia y controles normales fue de 0,40 [IC (95%) = 0,26- 0,54], mostrando que los primeros tienen una menor sensibilidad perceptiva para discriminar estímulos señal en las tareas CPT que los controles, y que la magnitud de la diferencia es pequeña (Cohen, 1988) y estadísticamente significativa ( $Z = 5,66$ ;  $p < 0,0001$ ). Los estadísticos de homogeneidad indicaron la existencia de variabilidad significativa en el TE [ $Q(40) = 220,47$ ;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 81,86$ ] – Figura 16.

Figura 16. Funnel Plot del TE de los 41 estudios que comparan el rendimiento en tareas CPT en la variable “Índice de Sensibilidad” de familiares de primer grado de persona con diagnóstico de esquizofrenia con el de controles normales



El rango de los TE individuales de los estudios varió entre 1,62 (Michie et al., 2000) y -0,34 (Lennertz et al., 2010). En 4 estudios los TE tuvieron un valor negativo, sugiriendo que los familiares realizaron mejor las tareas CPT que los controles (Giakoumaki, Roussos, Pallis y Bitsios, 2011; Jones et al., 2001; Lennertz et al., 2010; Purdon, Valiakalayil, Hanstock, Seres y Tibbo, 2008), si bien sólo en uno de ellos el estadístico Z se mostró significativo (Lennertz et al., 2010). Cabe destacar que en 24 estudios el valor Z no fue significativo para la diferencia entre los grupos, rechazándose en estos casos la hipótesis de que el TE en estos estudios fuera diferente de 0 (Anexo 5.4).

En ninguno de los estudios el valor del TE fue atípico ( $g > 3,00$ ). Cuando se realizaron pruebas de sensibilidad, eliminando el estudio de Michie et al. (2000) del cómputo global del TE (pues fue el que obtuvo el valor más extremo), éste no varió en su magnitud ni en su dirección [ $g = 0,37$ ; IC (95%) = de 0,24 a 0,49]. De igual forma, la heterogeneidad apenas se redujo significativamente [ $Q_{(40)} = 169,83$ ;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 77,03\%$ ], por lo que se decidió su inclusión en el resto de los análisis, al no encontrarse

tampoco otras razones conceptuales (p.ej., objetivos del estudio) o metodológicas (p.ej., características de los participantes, de las tareas CPT empleadas, etc.) que nos sugirieran su exclusión.

## 8.4.2. Análisis de variables moderadoras

### 8.4.2.1. Características de las las tareas CPT

En relación a la Modalidad de CPT, se utilizó un ANOVA meta-analítico asumiendo un Modelo de Efectos Aleatorios Mixtos para explorar su influencia sobre el TE medio. El estadístico de contraste  $Q_B^{EA}$  nos llevó a aceptar la hipótesis nula de que los seis TE son homogéneos ( $p = 0,33$ ).

Las modalidades CPT-DS y CPT-AX DS tuvieron un TE de magnitud moderada, mientras que para el resto de las modalidades la magnitud del TE fue baja. En las versiones CPT IP, CPT DS y CPT-AX DS los intervalos de confianza en torno a sus TE fueron estadísticamente significativos (incluyeron el valor 0). Por el contrario, en los CPT de Conner, CPT-AX y CPT-AX 70 no se pudo rechazar la hipótesis nula de que el TE es distinto de 0 (Tabla 38). Los estadísticos  $Q_w$  para las categorías CPT-IP, CPT-DS, CPT-AX y CPT-AX DS, resultaron significativos, indicando que los TE de estas modalidades no son homogéneos en torno al TE medio, y que existen otras fuentes de heterogeneidad de los TE en los estudios incluidos en cada una de ellas.

Tabla 38. Cálculo de los TE medios para cada categoría de la variable Modalidad de CPT, de sus intervalos de confianza y de los estadísticos de homogeneidad

Características de la tarea	Participantes			Tamaño del Efecto (g Hedges)			Homogeneidad		
	k	N FAM	N CN	TE	IC 95%	Z <sup>a</sup>	Q <sub>w</sub>	I <sup>2</sup>	Q <sub>B</sub> <sup>EA</sup>
<b>Modalidad de CPT</b>	39	2.438	2.992	0,39	0,26 - 0,52	5,85	-	-	
CPT de Conner	3	180	114	0,13	-0,35 - 0,61	0,53 <sup>n.s.</sup>	2,35	14,76	
CPT-IP	13	831	791	0,27	0,05 - 0,49	2,37	40,75*	70,55	
CPT-AX	3	378	526	0,27	-0,19 - 0,72	1,16 <sup>n.s.</sup>	7,18*	72,15	5,76
CPT-AX-70	3	85	211	0,39	-0,09 - 0,86	1,60 <sup>n.s.</sup>	0,39	0	
CPT-DS	14	636	622	0,52	0,29 - 0,74	4,49	74,13*	82,46	
CPT-AX-DS	3	328	728	0,69	0,26 - 1,12	3,15	10,97*	81,76	

Nota: Se excluyeron del análisis los estudios de Birkett et al. (2009) y Chen et al. (2009) al representar un único estudio para las categorías CPT-X en el primer caso, y al informar de las puntuaciones conjuntas de más de una modalidad de CPT en el segundo. k = nº de estudios; FAM = familiares de personas con esquizofrenia; CN = controles normales; Q<sub>w</sub> = homogeneidad intra-categoría; Q<sub>B</sub><sup>EA</sup> = homogeneidad inter-categoría; I<sup>2</sup> = Índice de heterogeneidad; \*p = significativa, para nivel crítico de significación.

Al igual que en los Estudios 1 y 2, se analizó la influencia de parámetros relevantes de las tareas CPT en la evaluación de la atención sostenida mediante modelos de meta-regresión simples. En este estudio, ninguno de éstos mostró un efecto o influencia sobre el TE medio (Tabla 39).

Tabla 39. Resultados de los análisis de meta-regresión simple para variables moderadoras asumiendo un modelo de efectos mixtos (Método de momentos de DerSimonian y Laird, 1986)

Variable	k	Pendiente	IC Inf.	IC Sup.	Z	p
Duración de los estímulos	39	-0,00003	-0,0011	0,0011	-0,0505	0,9596
Ratio de estímulos señal	37	-0,0024	-0,0082	0,0033	-0,8383	0,4018
Duración del Intervalo Inter-estimular (ISI)	35	-0,00003	-0,00003	0,00003	-0,1980	0,8430

k = nº de estudios; IC Inf. = Intervalo de confianza, límite inferior (95%); IC Sup. = Intervalo de confianza, límite superior.

#### 8.4.2.2. Características de los participantes

Los resultados de los ANOVA realizados asumiendo un Modelo de Efectos Mixtos, mostraron que el estadístico  $Q_B^{EA}$  no fue estadísticamente significativo para ninguna de las comparaciones entre las categorías de las variables estudiadas, mientras que el estadístico  $Q_W$  resultó significativo para la mayoría de ellas. Estos resultados sugieren la existencia de variabilidad que no es explicada por ninguna de las variables estudiadas, y que habría variabilidad en los estudios incluidos en las categorías de cada una de ellas (Tabla 40).

Tabla 40. Análisis de las características de los participantes: cálculo de los TE medio para cada categoría de las variables, de sus intervalos de confianza y de los estadísticos de homogeneidad

Características	Participantes			Tamaño del Efecto (g Hedges)		Homogeneidad			$Q_B^{EA}$
	K	N FAM	N CN	TE	IC 95%	Z <sup>a</sup>	$Q_W$	I <sup>2</sup>	
<b>Diagnóstico del paciente de referencia</b>	41	2.517	3.092	0,40	0,26 - 0,54	5,63	-	-	0,53
Espectro	9	600	432	0,31	0,00 - 0,60	2,02	6,15	0	
Esquizofrenia	32	1.917	2.660	0,43	0,27 - 0,59	5,31	210,30*	85,26	
<b>Tipo de Familiar</b>	41	2.517	3.092	0,41	0,26 - 0,55	5,43	-	-	0,63
Padres	8	786	1.570	0,47	0,16 - 0,78	2,97	117,93*	94,06	
Hermanos	16	655	694	0,41	0,17 - 0,66	3,34	24,72	39,33	
Mixto	10	565	486	0,42	0,12 - 0,71	2,76	70,11*	87,16	
No especifica	7	511	342	0,29	-0,06 - 0,63	1,62 <sup>n.s.</sup>	5,29	0	
<b>Diagnóstico psiquiátrico en los familiares</b>	41	2.517	3.092	0,41	0,26 - 0,55	5,52	-	-	0,48
No	29	1.670	2.447	0,37	0,20 - 0,54	4,26	117,72*	76,21	
Sí	6	409	265	0,50	0,16 - 0,84	2,88	14,20*	50,70	
No informa	4	438	380	0,45	0,00 - 0,88	1,98	86,16*	96,51	

Nota: k = nº de estudios; FAM = familiares de personas con esquizofrenia; CN = controles normales; TE = tamaño del Efecto; IC = Intervalo de Confianza del TE para un nivel de significación 0,05;  $Q_W$  = estadístico de homogeneidad intracategoría o intragrupo; I<sup>2</sup> = Índice de heterogeneidad;  $Q_B^{EA}$  = estadístico de homogeneidad intercategorías o intergrupos asumiendo un Modelo de Efectos Aleatorios. <sup>a</sup>: Valor significativo para nivel de significación  $\alpha = 0,05$ ; \*p = significativa, para nivel crítico de significación.

### 8.4.2.3. Características de los estudios

Cuando se analizó el efecto potencial de variables relacionadas con las características de los estudios sobre el TE medio, ni los análisis de subgrupos ni los análisis de meta-regresión simple revelaron la influencia de ninguna de ellas (Tablas 41 y 42). Igualmente, se observó heterogeneidad intra-categoría significativa en todas ellas.

Tabla 41. Resultados de los análisis de meta-regresión simple para variables moderadoras asumiendo modelo de efectos mixtos (Método de momentos de DerSimonian y Laird, 1986)

Variable	k	Pendiente	IC Inf.	IC Sup.	Z	p
Año publicación	41	-0,026	-0,053	0,000	-1,900	0,059
Edad (FAM)	39	0,0016	-0,0108	0,0140	0,2665	0,7975
Edad (CN)	38	0,0017	-0,0120	0,0156	0,2543	0,7992
% Hombres (FAM)	41	0,0052	-0,0033	0,0137	1,1870	0,2351
% Hombres (CN)	41	0,0047	-0,0040	0,0134	1,0513	0,2931
Años educación (FAM)	26	-0,0364	-0,1214	0,0486	-0,8388	0,4015
Años educación (CN)	26	-0,0283	-0,1024	0,0458	-0,7476	0,4546
Calidad del estudio	41	-0,1054	-0,2502	0,0392	-1,4283	0,1531

Nota: k = nº de estudios; IC Inf. = Intervalo de confianza, límite inferior (95%); IC Sup. = Intervalo de confianza, límite superior; FAM = familiares de personas con esquizofrenia; CN = controles normales.

Tabla 42. Análisis de características de los estudios: cálculo de los TE medios para cada categoría de las variables, de sus intervalos de confianza y de los estadísticos de homogeneidad.

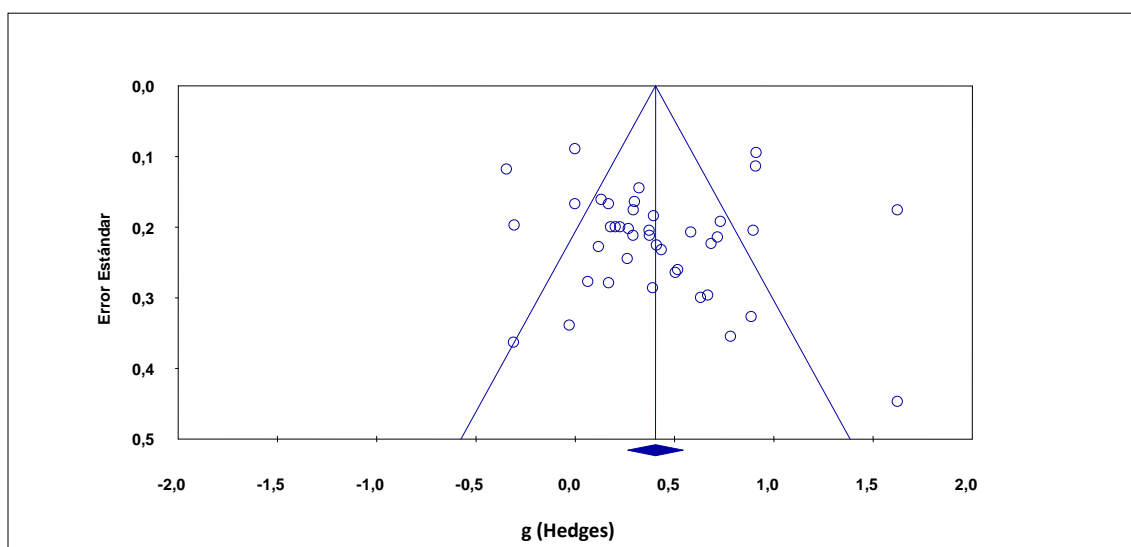
Características	Participantes			Tamaño del Efecto (g Hedges)			Homogeneidad		
	k	N FAM	N CN	TE	IC 95%	Z <sup>a</sup>	Q <sub>w</sub>	I <sup>2</sup>	Q <sub>b</sub>
<b>Región</b>	41	2.517	3.092	0,40	0,26 - 0,54	5,70	-	-	
Norteamérica	14	580	687	0,41	0,17 - 0,66	3,31	28,88*	54,6	3,16
Europa	20	1.143	995	0,32	0,12 - 0,52	3,16	58,30*	67,41	
Asia	5	552	1.280	0,48	0,11 - 0,85	2,55	66,18*	93,95	
Australia	2	242	130	0,86	0,27 - 1,46	2,85	39,05*	97,43	
<b>Evaluación clínica CN</b>	41	2.517	3.092	0,40	0,27 - 0,53	6,24	-	-	
No informa	8	554	968	0,59	0,31 - 0,87	4,12	24,17*	71,04	2,19
Sí	33	1.963	2.124	0,35	0,21 - 0,49	4,91	145,12*	77,95	
<b>Exclusión CN con Hª psiquiátrica</b>	40	2.478	3.016	0,42	0,28 - 0,56	5,86	-	-	
No informa	10	686	1.321	0,40	0,13 - 0,67	2,90	94,77*	90,50	0,03
Sí	30	1.792	1.695	0,43	0,26 - 0,60	5,09	109,39*	73,49	
<b>Equivalentes en Sexo</b>	41	2.517	3.092	0,40	0,26 - 0,54	5,60	-	-	
No	4	307	527	0,39	-0,04 - 0,83	1,74 <sup>n.s.</sup>	41,05*	92,69	0,003
Sí	37	2.210	2.565	0,41	0,25 - 0,55	5,32	171,41*	79	
<b>Equivalentes en Edad</b>	39	2.413	2.997	0,41	0,26 - 0,55	5,40	-	-	
No	15	1.436	2.037	0,38	0,15 - 0,61	3,29	182,44*	92,32	0,07
Sí	24	977	960	0,42	0,23 - 0,62	4,28	34,22	32,78	
<b>Equivalentes en Educación</b>	35	2.006	2.65	0,44	0,29 - 0,59	5,69	-	-	
No	13	752	1.121	0,53	0,28 - 0,77	4,20	84,52*	85,80	0,79
Sí	22	1.254	1.544	0,38	0,19 - 0,58	3,94	8,22*	75,92	

Nota: k = nº de estudios; FAM = familiares de personas con esquizofrenia; CN = controles normales; TE = tamaño del Efecto; IC = Intervalo de Confianza del TE para un nivel de significación 0,05; Q<sub>w</sub> = estadístico de homogeneidad intracategoría o intragrupo; I<sup>2</sup> = índice de heterogeneidad; Q<sub>b</sub><sup>EA</sup> = estadístico de homogeneidad intercategorías o intergrupos asumiendo un Modelo de Efectos Aleatorios. <sup>a</sup>:Valor significativo para nivel de significación  $\alpha = 0,05$ ; \*p = significativa, para nivel crítico de significación.

### 8.4.3. Análisis del sesgo de publicación

El test de Orwin indicó que serían necesarios 39 estudios con efectos nulos para que el TE medio no fuera significativo. El test de Egger no se mostró significativo ( $p = 0,34$ ). El análisis gráfico del sesgo de publicación muestra simetría entorno al TE medio, si bien algunos estudios muestran datos atípicos (Figura 17).

Figura 17. Funnel Plot para el Tamaño del Efecto y Error estándar del meta-análisis de 41 estudios con tareas CPT en la variable Índice de Sensibilidad.



## 8.5. DISCUSIÓN

### 8.5.1. Resumen de resultados y comparación con meta-análisis previos

En este meta-análisis se han integrado cuantitativamente los resultados de 41 estudios publicados entre 1980 y 2014 sobre alteraciones atencionales en tareas CPT en familiares de primer grado de personas con esquizofrenia ( $n = 2.517$ ), comparando su rendimiento con el de controles normales ( $n = 3.092$ ). El estudio se limitó a adultos, excluyéndose trabajos sobre grupos de riesgo que estudian déficit atencionales en familiares menores de 18 años. Por lo tanto, este trabajo se centra en el estudio de déficit atencionales que serían marcadores de vulnerabilidad no expresada a nivel clínico en familiares cuya edad media casi habría superado el periodo de riesgo de desarrollar el trastorno, en lugar de en marcadores de riesgo a desarrollar esquizofrenia; la media de edad de los familiares en este

meta-análisis fue de 41,1 años, mientras que el pico de riesgo de desarrollo del trastorno está aproximadamente, entre los 15 y 45 años de edad.

Los resultados de este estudio confirman la primera hipótesis planteada: los familiares tienen un rendimiento más deficitario en las tareas CPT que los controles sin patología, siendo la magnitud del tamaño del efecto pequeña ( $TE = 0,40$ ) – Cohen, 1988. El intervalo de confianza para el TE medio [IC (95%) = 0,26 a 0,54] excluyó el valor 0, rechazándose la hipótesis de que el TE tuviera un valor nulo. Estos resultados apoyan la idea de que los déficit en la atención sostenida evaluados con tareas CPT reúnen el cuarto criterio propuesto para endofenotipos cognitivos, esto es, su presencia en mayor magnitud en familiares que en población normal. Aunque para este valor del TE, el porcentaje de solapamiento en el Índice de Sensibilidad entre familiares de primer grado y controles es alto, en torno al 72,6% (Zakzanis, 2001).

En este sentido, cabe destacar que en 24 de los 41 estudios incluidos, los autores no hallaron diferencias estadísticamente significativas en la realización de las tareas entre familiares y controles (Figura 16). La ausencia de diferencias entre ambos grupos en los estudios primarios pudo deberse a diversos factores metodológicos como el tamaño muestral, el tipo de familiares estudiados, los criterios de selección de los controles o el tipo de CPT empleado. No obstante, en este trabajo, ninguno de estos factores influyó sobre el TE medio.

En comparación con los meta-análisis revisados, los resultados de nuestro estudio fueron similares, poniendo de manifiesto la presencia de los déficit en la atención sostenida en familiares de primer grado de personas con esquizofrenia, y que la magnitud de la diferencia entre éstos y los controles normales es pequeña. Así, y aunque el número de estudios que incluimos fue mayor que en los trabajos de Bora et al. (2014) o de Agnew-Blais y Seidman (2013), nuestros resultados son consistentes con la literatura publicada, si bien el TE medio en este estudio fue de magnitud inferior al hallado en el estudio de Snitz et al. (2006).

La segunda hipótesis propuesta fue parcialmente confirmada. En la modalidad CPT de Conner, menos demandante que las demás, el rendimiento de familiares y controles fue similar ( $TE = 0,13$  y  $p > 0,05$ ). Versiones con mayor carga cognitiva, como el CPT-IP, CPT-DS Y CPT-AX DS sí que fueron sensibles

para detectar déficit en la atención sostenida en familiares, con TE de mayor magnitud. En contra de lo esperado, en algunas modalidades que requieren de la memoria de trabajo y del procesamiento de claves de contexto (CPT-AX y CPT-AX DS), por tanto más demandantes, el estadístico Z no fue significativo ( $p > 0,05$ ). Posiblemente, el bajo número de estudios incluidos en cada una de ellas ( $k=3$ ) puede haber influido en este hallazgo.

A diferencia de otros meta-análisis, en este trabajo se han incluido más modalidades de CPT (p.ej., el CPT de Conners o el CPT-AX-DS) y analizamos, además, si había diferencias entre todas ellas en cuanto al TE. Aunque la magnitud de los TE fue pequeña en las versiones que demandan procesos de memoria de trabajo para su realización (TE = 0,27 en las versiones CPT-AX y CPT-IP, y TE = 0,39 en CPT-AX 70) y moderado en aquéllas que requieren de procesos perceptivos como el CPT-DS o el CPT-AX DS (TE = 0,52 y TE = 0,69 respectivamente), el análisis de subgrupos no reveló que hubiera diferencias significativas entre ellas ( $Q_B^{EA} = 5,76$ ;  $p = 0,33$ ). Así, tampoco pudimos confirmar la Hipótesis 2.

Comparando los resultados según modalidad de CPT (limitada, pues en meta-análisis previos apenas se ha explorado), el valor del TE en la versión CPT-IP en este trabajo fue de igual magnitud que el encontrado en el trabajo de Agnew-Blais y Seidman (2013), a pesar de que la edad de nuestra muestra de familiares fue mayor (no se limitó al estudio de familiares menores de 30 años). Sin embargo, el valor es inferior al hallado por Snitz et al. (2006) en el CPT-IP y en el CPT-AX (TE = 0,60). Posiblemente, esta diferencia sea debida al bajo número de estudios incluidos ( $k = 6$ ) en el meta-análisis de Snitz y colaboradores. En nuestro trabajo se incluyeron 13 estudios con la versión CPT-IP, entre los cuales, además, en 8 de ellos los autores informaron de la ausencia de diferencias en el rendimiento en las tareas CPT entre familiares y controles.

Estos resultados cuestionarían los hallados por estudios que plantean que sólo las modalidades con mayor demanda cognitiva son sensibles para detectar déficit atencionales en familiares, especialmente la modalidad CPT-IP (Cornblatt y Malhotra, 2001). En nuestro trabajo, son las modalidades con mayor carga perceptiva las que detectaron déficit de mayor magnitud, aunque el estadístico  $Q_B^{EA}$  no fue significativo.

Finalmente, ninguno de los parámetros de las tareas CPT estudiados (i.e. duración de los estímulos, porcentaje de estímulos señal, tipo de estímulos o duración del intervalo inter-estimular) tuvieron una influencia significativa en el TE medio. Este tipo de variables, que habitualmente influyen en los estudios de vigilancia, no pareció que afectaran el rendimiento en las tareas CPT de familiares y controles (y a diferencia del Estudio 1, en el que sí que se encontró relación entre el TE y la duración de los estímulos y el porcentaje o ratio de estímulos señal). Pensamos que estos resultados posiblemente no estén suficientemente estudiados y que covarían con la versión de CPT empleada.

### **8.5.2. Análisis de variables moderadoras**

Al igual que en los meta-análisis revisados, en este trabajo encontramos heterogeneidad significativa en la estimación del TE medio. Sin embargo, ninguna de las variables potencialmente moderadoras reveló un efecto significativo sobre el TE, por lo que no pudimos confirmar la Hipótesis 3.

El tipo de familiar no tuvo una influencia significativa en TE medio, no confirmándose nuestra hipótesis de que aquéllos familiares con mayor proximidad genética muestran mayores déficit atencionales. Es más, y al igual que en el trabajo de Snitz et al. (2006), el orden en la magnitud del TE fue inverso al esperado: fue mayor en los padres (TE = 0,47) que en los hermanos (TE = 0,41). No obstante, la ausencia de estudios incluidos en este trabajo con hijos de personas con esquizofrenia limitaría el estudio de esta hipótesis de forma más extensa.

Un resultado de interés fue que no hubo diferencias significativas entre los TE de los estudios en los que los familiares no tenían diagnóstico (TE = 0,37) y de los estudios en que sí lo tuvieron (TE = 0,50), siendo fundamentalmente trastornos del espectro de la esquizofrenia (esquizotipia en su mayoría). No obstante, estos resultados se han de interpretar teniendo en cuenta que sólo en uno de los trabajos (Condray et al., 1992) el 100% de los familiares tuvieron diagnóstico clínico (trastorno esquizotípico de la personalidad), mientras que en los 7 estudios restantes, el porcentaje de familiares con diagnóstico clínico fue minoritario (inferior siempre al 40% del total del grupo). En cualquier caso, estos resultados indican que, con independencia de la presencia de sintomatología, los familiares tienen un rendimiento atencional deficitario limitado, según los resultados de nuestro estudio, a las versiones CPT-DS, CPT-IP y

CPT-AX DS. Estudios de meta-análisis que específicamente comparen familiares afectados y no afectados podrán analizar con mayor robustez nuestros resultados, y plantear si los déficit en la atención sostenida en familiares son específicos de un mayor riesgo a desarrollar esquizofrenia o si son marcadores de riesgo y compartidos para la psicosis en general.

En relación al estudio de la esquizotipia en familiares, nuestros resultados son similares a los obtenidos por Snitz et al. (2006), quienes tampoco encontraron que la presencia de rasgos esquizotípicos o trastorno esquizotípico de personalidad en los familiares tuviera un efecto significativo en el TE en las pruebas cognitivas estudiadas (aunque no se estudió específicamente en los estudios con CPT). Igualmente, futuros estudios de meta-análisis que exploren la relación entre la esquizotipia (y sus diferentes dimensiones) en familiares en comparación con controles normales, permitirán estudiar este aspecto en mayor profundidad.

Nuevamente, al igual que en los Estudios 1 y 2 realizados en este trabajo, ni la edad, el sexo, ni los años de educación tuvieron influencia alguna en el TE. La edad media de los participantes en este trabajo fue de 37,9 años. Como planteamos en el Estudio 1, es posible que en este rango de edad no se observe un declive en el funcionamiento cognitivo. Aunque sería esperable que estas variables influyesen en el rendimiento en las tareas en población general y en personas con esquizofrenia (Chen, et al., 1998; Rapisarda et al., 2014), no pudimos confirmar esta hipótesis. Así, nos planteamos que los déficits observados estén relacionados con otros factores (i.e. la vulnerabilidad) más que con variables sociodemográficas.

La selección de controles en estudios sobre marcadores de vulnerabilidad y marcadores genéticos ha sido debatida en trabajos previos (Kendler, 1990; Tsuang, Fleming, Kendler y Gruenberg, 1988). En este trabajo, si bien los criterios de inclusión fueron que los controles no tuvieran ningún trastorno psiquiátrico, no se adoptó un criterio restrictivo, incluyéndose 2 estudios (Egan et al., 2000 y MacDonald et al., 2003) con un porcentaje mínimo de sujetos control con diagnóstico clínico no perteneciente al espectro de la esquizofrenia (27% en cada uno de ellos). En el estudio de marcadores de vulnerabilidad, el factor relevante es la asociación de déficit cognitivos (atencionales en este caso) con el riesgo a desarrollar el trastorno (esquizofrenia). Por tanto, la única diferencia realmente

importante entre ambos grupos es la presencia (en el grupo de familiares) y la ausencia (en el grupo control) de historia familiar de esquizofrenia. En este trabajo, la evaluación y/o exploración de historia familiar de esquizofrenia en el grupo control se tuvo en cuenta tanto en la valoración de la calidad de los estudios, como en el análisis de su influencia en el TE medio. Los resultados de este trabajo mostraron que no había diferencias entre los TE en los estudios que informaron o no de esta evaluación en el grupo control.

Al igual que en los Estudios 1 y 2, el diagnóstico de los familiares con esquizofrenia (diagnóstico únicamente de esquizofrenia o, además, diagnósticos del espectro como trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme) tampoco tuvo influencia en el TE medio. Igualmente, y aunque el número de estudios con participantes sólo con esquizofrenia fue mayor, nos volvemos a plantear que los déficits atencionales en las tareas CPT estén presentes también en personas con diagnóstico del espectro, cuestionándonos que éstos sean específicos de esta entidad diagnóstica. Tampoco el año de publicación del estudio ni la región en la que se realizó tuvieron influencia alguna en el TE medio, confirmándose así su independencia de factores culturales y de cohortes de participantes con esquizofrenia.

En definitiva, los resultados de este estudio confirman que los familiares de personas con esquizofrenia muestran déficit en la atención sostenida en comparación con controles normales, pudiéndose proponer que las versiones de CPT más demandantes a nivel cognitivo (y perceptivo) son marcador de vulnerabilidad al trastorno.

## **CAPÍTULO 9. DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES**



## **CAPÍTULO 9. DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES**

### **9.1. RESUMEN DE RESULTADOS**

En este trabajo hemos integrado cuantitativamente los resultados de décadas de investigación sobre el estudio de la atención sostenida en la esquizofrenia con tareas CPT. Hasta la fecha, y como se ha subrayado a lo largo de este trabajo, ningún meta-análisis ha abordado su estudio, siendo ésta una de las principales novedades del trabajo realizado. El empleo de las técnicas de meta-análisis nos ha permitido profundizar en su análisis, organizar y sintetizar una gran cantidad de estudios publicados en las últimas décadas con el rigor científico basado en una metodología sistemática, rigurosa y objetiva, exenta de los sesgos propios de las revisiones narrativas.

En los tres estudios realizados hemos explorado algunos de los criterios propuestos que caracterizan su uso como marcador de vulnerabilidad o endofenotipo cognitivo, confirmándose en su mayoría las principales hipótesis planteadas en el Capítulo 4:

- Están presentes en personas con esquizofrenia en mayor magnitud que en población general (Estudio 1).
- Son estables e independientes de variables clínicas (Estudio 1), si bien la gravedad clínica, la sintomatología positiva y la dosis de medicación influyeron en el TE medio.
- En comparación con otros grupos clínicos psiquiátricos, su magnitud es mayor (Estudio 2).
- Están presentes en familiares de primer grado de personas con esquizofrenia en mayor magnitud que en la población general (Estudio 3).

Los principales resultados de los 3 estudios realizados en este trabajo se resumen en la Tabla 43.

Tabla 43. Resumen de los resultados de los 3 estudios de meta-análisis realizados sobre estudios con tareas CPT (variable dependiente: Índice de Sensibilidad)

Estudios de meta-análisis	k	Tamaño del Efecto		Homogeneidad		Sesgo de Publicación	
		g (Hedges)	IC (95%)	Q	I <sup>2</sup>	Orwin	Egger
Esquizofrenia vs. Controles normales (Estudio 1)	152	0,89	0,81 - 0,96	*	76,24	508	n.s.
Esquizofrenia vs. Controles clínicos (Estudio 2)	25	0,53	0,34 - 0,72	*	74,83	31	*
Familiares vs. Controles normales (Estudio 3)	41	0,40	0,26 - 0,54	*	81,86	39	n.s.

Nota: k = nº de estudios; IC = Intervalo de Confianza; Q = estadístico de homogeneidad; I<sup>2</sup> = Índice de heterogeneidad \* = estadísticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ); n.s. = no significativo.

En los dos primeros meta-análisis realizados, nuestros resultados confirmaron la presencia de déficit atencionales en las tareas CPT en la esquizofrenia en comparación con controles normales y controles clínicos. La magnitud de la diferencia en ambos estudios fue grande (Cohen, 1988), aunque el TE fue menor en el Estudio 2. También los familiares tuvieron un peor rendimiento en el CPT que los controles normales, aunque en este estudio la magnitud de la diferencia fue pequeña e inferior a la encontrada en los Estudios 1 y 2.

La heterogeneidad en los TE en los meta-análisis sobre funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia es frecuente (p.ej., Fioravanti et al. 2012, Heinrichs y Zakkanis, 1998; Schaeffer et al., 2013; Forbes et al. 2009). Uno de los aspectos más relevantes de este trabajo ha sido el análisis pormenorizado de un conjunto variables moderadoras que pudieran influir en la heterogeneidad observada en los 3 estudios realizados, relacionadas con aspectos metodológicos de los estudios, de las tareas CPT utilizadas y de los participantes. Los resultados de estos análisis se resumen en la Tabla 44.

Tabla 44. Resumen de resultados de la influencia de variables moderadoras sobre el TE en los tres meta-análisis realizados.

Variables moderadoras	Estudio 1 Esquizofrenia vs. Controles normales	Estudio 2 Esquizofrenia vs. Controles clínicos	Estudio 3 Familiares vs. Controles normales
<b>Características extrínsecas de los estudios</b>			
Región			
Año publicación			
<b>Características del CPT</b>			
Tipo de CPT	*	*	
Duración de los estímulos	*		
Ratio de estímulos señal	*		
Duración del Intervalo Inter-estimular		*	
<b>Características socio-demográficas de los participantes</b>			
Edad (ESQ/FAM)			
Edad (GC)			
Porcentaje de hombres (ESQ/FAM)	*		
Porcentaje de hombres (GC)			
Años de educación (ESQ/FAM)			
Años de educación (GC)			
<b>Características clínicas de los participantes</b>			
Diagnóstico (ESQ)			
Diagnóstico (GCC)	n/a		n/a
Controles clínicos con rasgos psicóticos	n/a		n/a
Primer episodio		n/a	n/a
Cronicidad del trastorno			n/a
Edad de inicio del trastorno (ESQ)			n/a
Edad de inicio del trastorno (GCC)		*	n/a
Duración del trastorno (ESQ)			n/a
Duración del trastorno (GCC)			n/a
Régimen de tratamiento		n/a	n/a
Estado clínico		n/a	n/a
Medicación		n/a	n/a
Tipo de antipsicóticos		n/a	n/a
Dosis de medicación equivalente en clorpromacina	*	n/a	n/a
Gravedad clínica: BPRS		n/a	n/a
Gravedad clínica: PANSS	*	n/a	n/a
Gravedad clínica: PANSS Positiva		n/a	n/a
Gravedad clínica: PANSS Negativa		n/a	n/a
Gravedad clínica: SAPS	*	n/a	n/a
Gravedad clínica: SANS		n/a	n/a
Nivel de funcionamiento (EEAG)		n/a	n/a
Tipo de familiar	n/a	n/a	n/a
Diagnóstico psiquiátrico en los familiares	n/a	n/a	n/a
<b>Características metodológicas</b>			
Criterios diagnósticos de esquizofrenia			
Procedimiento diagnóstico empleado			n/a
<b>Selección de controles</b>			
Evaluación clínica			
Exclusión si historia personal esquizofrenia			
Exclusión si historia familiar esquizofrenia			
<b>Equivalencia de los participantes</b>			
Sexo			
Edad			
Años de educación			
Régimen de tratamiento	n/a		n/a
Medicación	n/a		n/a
Edad de inicio del trastorno	n/a		n/a
Duración del trastorno	n/a		n/a
<b>Calidad del estudio</b>			

Nota: \* = influencia significativa; En blanco = no significativo; n/a = no aplica; esta variable no se ha analizado en el estudio; ESQ = participantes con esquizofrenia; FAM = familiares de personas con esquizofrenia; GC = controles normales; GCC = controles clínicos.

Nuestro trabajo es meramente descriptivo, por lo que no podemos extraer conclusiones sobre la causalidad de las variables estudiadas y los déficit observados en las tareas CPT. No obstante, los resultados de estos análisis y de la heterogeneidad hallada también en cada una de las categorías de las variables moderadoras analizadas, nos lleva a plantear la importancia de la variabilidad intra-sujetos, de la estrecha y compleja relación entre diferentes variables y cuestionar, por ejemplo, si todos los participantes con diagnóstico de esquizofrenia realmente responden a la clasificación categorial propuesta desde los sistemas clásicos como el DSM o la CIE, basada, como ya describimos en el Capítulo 1, únicamente en agrupaciones clínicas sintomáticas.

En esta línea, se han propuesto subtipos de esquizofrenia basados en el perfil de funcionamiento cognitivo, es decir, en base a características neurocognitivas que puedan tener mayor validez que las conceptualizaciones categoriales basadas en síntomas y mayor utilidad en la práctica clínica y en la investigación sobre la esquizofrenia. Estos estudios plantean la existencia de varios subtipos, que varían desde personas con esquizofrenia que tendrían un funcionamiento cognitivo normal, con funcionamiento cognitivo moderadamente deficitario, hasta un subgrupo con mayores déficit cognitivos (Dawes, Jeste y Palmer, 2011; Palmer, Dawes y Heaton, 2009; Rangel et al., 2015).

A la luz de los resultados obtenidos y de su discusión en cada uno de los estudios, nos surgen una serie de consideraciones conceptuales y metodológicas con implicaciones en investigaciones futuras en este ámbito de estudio.

## **9.2. CONSIDERACIONES E IMPLICACIONES CONCEPTUALES Y METODOLÓGICAS**

### **9.2.1. Los CPT como marcador de vulnerabilidad o endofenotipo de la esquizofrenia**

#### **9.2.1.1. Presencia e independencia de variables clínicas**

En primer lugar, nuestros resultados (Estudio 1) confirmaron no sólo la presencia de déficit atencionales en la esquizofrenia, sino también su independencia de casi la totalidad de las variables clínicas moderadoras analizadas (y también de las sociodemográficas y metodológicas), fortaleciendo los hallazgos de estudios primarios y de meta-análisis previos (revisados en el Capítulo 2). En este sentido,

los dos primeros requisitos de los endofenotipos o marcadores estables de vulnerabilidad serían confirmados por nuestros resultados.

La influencia de la modalidad de la tarea CPT sobre la estimación del TE medio y, en cierta medida, la influencia de la gravedad clínica y de la sintomatología positiva, nos lleva a cuestionar si todas las modalidades de CPT pueden ser consideradas marcadores estables de vulnerabilidad, en la misma línea que trabajos previos, que propusieron que algunas de ellas (p.ej., CPT-AX con dígitos) serían marcadores episódicos o moderadores de vulnerabilidad, dado que la gravedad clínica de los pacientes influiría en su rendimiento en las tareas (Nuechterlein et al., 1992). En este trabajo no se ha abordado esta cuestión para cada una de las modalidades de CPT. Conforme a nuestros resultados, pensamos que ésta puede ser una línea de interés a desarrollar en futuros meta-análisis: explorar la influencia de variables potencialmente moderadoras en cada una de las diferentes versiones de CPT que habitualmente se utilizan en los estudios de vulnerabilidad a la esquizofrenia y discriminar cuáles de ellas (si no todas) son marcadores estables o mediadores de vulnerabilidad.

#### **9.2.1.2. La especificidad de los déficit atencionales en el CPT**

Un aspecto controvertido y de interés es el estudio de la especificidad de los déficit cognitivos en la esquizofrenia, dada su relevancia en cuanto a su validez como características nucleares y patognomónicas de la esquizofrenia y su uso como endofenotipos. De hecho, su no especificidad fue precisamente la razón por la que finalmente las alteraciones cognitivas no fueron incluidas en los criterios diagnósticos de la esquizofrenia en la reciente revisión del DSM-5 (APA, 2013). Si bien los resultados del Estudio 2 se han interpretar teniendo en cuenta las limitaciones discutidas (i.e. sesgo de publicación, agrupación de diferentes trastornos, etc.), nos permiten reflexionar sobre una serie de aspectos de cierto calado conceptual y metodológico a tener en cuenta en futuras investigaciones.

En primer lugar, y en en base a nuestros resultados, los déficit atencionales en las tareas CPT no serían específicos de la esquizofrenia, sino que también estarían presentes en otros grupos clínicos ( $g = 0,53$ ) aunque en una magnitud menor que cuando se comparó su rendimiento con controles normales ( $g = 0,89$ , en el Estudio 1 de este trabajo). Cabe destacar que cuando se analizaron los diagnósticos

clínicos del grupo control, en el trastorno bipolar la magnitud de la diferencia fue pequeña ( $g = 0,33$ ), cuestionándose así el criterio de especificidad propuesto para los endofenotipos y marcadores estables de vulnerabilidad en la atención sostenida evaluada con el CPT. Estos resultados estarían en consonancia con los meta-análisis sobre funcionamiento cognitivo en el trastorno bipolar que también han hallado una afectación importante en el dominio de la atención sostenida (evaluado con CPT) en las personas con este diagnóstico en comparación con los controles normales (p.ej., Arts, Jabben, Krabbendam, y van Os, 2008; Bora, Yucel y Pantelis, 2009a).

En segundo lugar, este tipo de resultados abriría nuevamente el debate sobre la distinción que los sistemas diagnóstico categoriales establecen entre entidades nosológicas como la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Por ejemplo, para estos trastornos se ha propuesto que ambos formarían parte de un espectro de trastornos del neurodesarrollo y del humor (Craddock y Owen, 2010), cuestionándose la distinción clásica Kraepeliniana entre la demencia precoz y la psicosis maniaco-deprevisa.

Finalmente, y aunque los déficit en la atención sostenida estén presentes también en otros trastornos (como el mencionado trastorno bipolar) se requieren más estudios que exploren su conexión con otras variables cognitivas así como las áreas cerebrales y circuitos neuronales implicadas. En la esquizofrenia, Cornblatt y Keilp (1994) plantearon la existencia de anomalías cerebrales subyacentes a la disfunción atencional observada. En líneas generales, los estudios neurofuncionales con diferentes versiones de CPT han mostrado la activación en el córtex prefrontal y frontal, regiones temporoparietales, ganglios basales y el tálamo, dando cuenta de una compleja red funcional que implica conexiones frontoparietales y circuitos tálamo-córtico estriales. En el CPT-DS, hay una actividad menor en el córtex prefrontal y una reducción en la actividad hemisférica en las regiones temporoparietales (Buchsbaum et al., 1990). En el CPT-IP, se puso de manifiesto una falta de lateralización que podría estar relacionada con disfunciones metabólicas de regiones subcorticales (Keilp, Herrera, Stritzke y Cornblatt, 1997). Sin embargo, en el CPT-X no se encontró evidencia de una disminución de la activación del lóbulo frontal en personas con esquizofrenia (Berman y Weinberger, 1990).

La reciente revisión de Sepede et al. (2014) sobre estudios de resonancia magnética funcional con imágenes en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, mostró diferencias funcionales significativas en las regiones cerebrales relacionadas con la atención sostenida en ambos trastornos. En la esquizofrenia fueron más comunes las alteraciones en el córtex cingular y en el tálamo, mientras que en el trastorno bipolar lo fueron las disfunciones en la amígdala. Así, el estudio de correlatos neuronales de la atención sostenida podría analizar las diferencias y similitudes entre estas categorías diagnósticas. En este sentido, una posibilidad de interés es que los déficit en la atención sostenida sean un resultado final que pueda obedecer a vías causales relativamente distintas en diferentes trastornos, y que el análisis separado de los componentes del CPT y de la atención sostenida tengan un peso diferente en algunos trastornos.

#### **9.2.1.3. Déficit atencionales en familiares**

En relación al estudio de déficit en tareas CPT en familiares (Estudio 3) nuestros resultados también confirman su presencia, aunque la magnitud de la diferencia ( $TE = 0,40$ ) fue menor que en los Estudios 1 y 2. En la interpretación de estos resultados hemos de tener en cuenta que en nuestro trabajo se excluyeron participantes menores de 18 años, lo cual limitaría la generalización de los resultados a población con riesgo a desarrollar esquizofrenia. Futuros trabajos de meta-análisis que extiendan su análisis a muestras de alto riesgo clínico, a familiares menores que no han desarrollado el trastorno (por ejemplo, hijos de personas con esquizofrenia) o a personas con esquizotipia permitirán analizar en mayor profundidad la vulnerabilidad cognitiva a la esquizofrenia y trastornos del espectro.

Nuevamente, el hecho de que los TE entre participantes con esquizofrenia y controles clínicos, y entre familiares y controles fueran diferentes según la tarea CPT utilizada en los tres estudios realizados, abre líneas de investigación futuras que específicamente exploren qué modalidades de la tarea CPT, procesos cognitivos subyacentes y fases del procesamiento de la información están más comprometidas en la esquizofrenia en comparación con otros grupos clínicos y de riesgo, como pasamos a discutir a continuación.

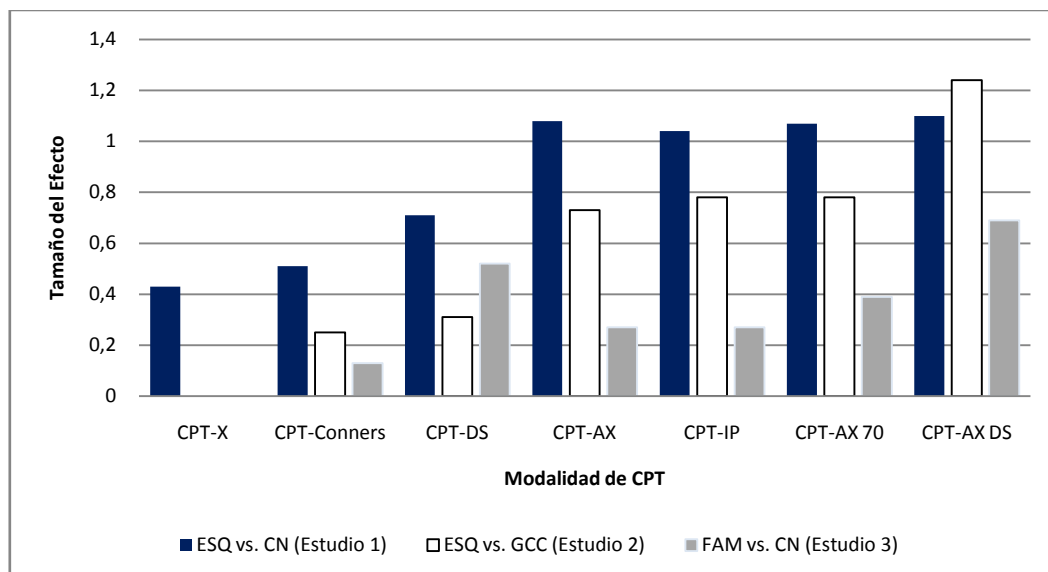
### 9.2.2. La evaluación de la atención sostenida con tareas CPT

Como hemos indicado, uno de los aspectos más novedosos de este trabajo ha sido el análisis específico de diferentes versiones de CPT para detectar déficit atencionales con técnicas de meta-análisis, planteándose la hipótesis de que la modalidad de la tarea sería una fuente potencial de heterogeneidad en la estimación del TE medio.

#### 9.2.2.1. Modalidades de CPT y procesos cognitivos subyacentes

En el Capítulo 2 se describió cómo el CPT se conceptualiza como tarea de evaluación de la atención sostenida/vigilancia, a pesar de ser más bien una medida atencional en la que también parecen ponerse en juego otros procesos cognitivos durante su realización, como la memoria de trabajo y procesos perceptivos en fases iniciales del procesamiento de la información. De hecho, en los tres estudios realizados todas las tareas CPT fueron sensibles para estudiar los déficit en la atención sostenida mostrando, sin embargo, TE diferentes según la modalidad empleada. Como se puede observar en la Figura 18, en los 3 meta-análisis realizados se muestra la tendencia de un mayor TE conforme se incrementa la complejidad o las demandas cognitivas en las diferentes modalidades de CPT, a excepción del Estudio 3 en el que los TE son mayores para las versiones que requieren de procesos perceptivos para su realización.

Figura 18. Resumen de resultados de los 3 meta-análisis para las modalidades de CPT



A pesar de la importancia de los déficit atencionales en la esquizofrenia, los procesos cognitivos básicos que contribuyen a dichas anomalías no están suficientemente esclarecidos. En primer lugar, uno de los problemas en su comprensión es el hecho de que el término “atención” se ha conceptualizado desde diferentes modelos (como se ha descrito en el Capítulo 2). En segundo lugar, en el ámbito de la psicología y psicopatología experimental es frecuente estudiar de forma aislada el funcionamiento de procesos cognitivos específicos, a pesar de que ninguno de ellos funciona de forma independiente, sino que están relacionados (p.ej., Everaert, Koster, y Derakshan, 2012). La atención, en general, modula y mejora el funcionamiento de otros procesos cognitivos y está estrechamente relacionada con otras funciones como la memoria de trabajo o el control ejecutivo, lo cual dificulta estudiar aisladamente las alteraciones atencionales de otras funciones cognitivas.

Por otro lado, el estudio de la atención sostenida se evalúa típicamente con tareas de vigilancia como los CPT y, a pesar de que los déficit en la atención sostenida en todas las modalidades de CPT parecen consistentes en los tres meta-análisis que hemos realizado, no está claro si estas alteraciones reflejan únicamente un déficit en la capacidad para mantener la atención a lo largo del tiempo. Así, nos cuestionamos que el aspecto crítico de estos déficit sea únicamente un déficit en la atención sostenida, en la misma línea que otros autores (Nuechterlein y Dawson, 1984; Cornblatt y Keilp 1994). En este sentido, en el estudio e interpretación de los resultados en los CPT se ha de tener en cuenta la relación de la atención sostenida con otros procesos cognitivos que, como hemos descrito, están estrechamente comprometidos en la ejecución de determinadas modalidades de estas tareas.

En los tres estudios realizados, los TE de las modalidades más sencillas (CPT-X, CPT de Conner) tuvieron menor magnitud que aquéllas que demandan más recursos cognitivos y perceptivos. De hecho, el estadístico Q de heterogeneidad confirmó las diferencias en los TE entre las diferentes categorías de las modalidades CPT en los Estudios 1 y 2. Además, en estos dos meta-análisis, el TE fue menor en el CPT-DS (con mayor carga perceptiva que otras modalidades) en comparación con las modalidades que requieren de la memoria de trabajo, reflejando probablemente anomalías en el procesamiento visual temprano de la información (en los 200-300 ms. iniciales) y que en nuestro trabajo fueron de magnitud moderada-grande (TE = 0,71 en el Estudio 1; TE = 0,52 en el Estudio 3) mientras que en el Estudio 2 su magnitud fue pequeña (TE = 0,31). Igualmente, en los tres estudios, las modalidades más demandantes,

que ponen en juego procesos de memoria y de retención de claves de contexto, fueron las que mayor tamaño del efecto mostraron (Figura 18).

Como hemos descrito en el Capítulo 2, las modalidades que requieren carga de memoria (como CPT-AX o CPT-IP) implican varios procesos cognitivos. La atención selectiva se ha de mantener en la modalidad sensorial (generalmente, visual) en la que se presentan los estímulos y están presentes estímulos distractores. Cada estímulo se ha de detectar rápidamente y codificarse como clave para identificar posteriormente el estímulo señal. Para una correcta realización de estas tareas, el flujo de procesamiento de la información ha de funcionar correctamente, en procesos tempranos automáticos (para la detección rápida de estímulos) y en procesos controlados (que permitan discriminar los estímulos señal y mantener las instrucciones de la tarea en la memoria de trabajo). Nuestros resultados sugieren que en la esquizofrenia, ambos procesos estarían alterados en la ejecución de tareas CPT. En el caso de la modalidad CPT-AX 70, estaría afectada la capacidad para mantener representaciones internas de la información de contexto en la memoria de trabajo (Cohen, Barch, Carter y Servan-Schreiber, 1999; Servan-Schreiber, Cohen y Steingard, 1996).

En definitiva, aunque todas las modalidades de CPT evalúan la atención sostenida, su correcta ejecución también requiere de la atención selectiva, la memoria de trabajo, la capacidad para inhibir información no relevante, y habilidades para representar y mantener información del contexto.

Se han propuesto explicaciones más específicas en relación a las tareas CPT y el estudio de la atención sostenida. Smid, de Witte, Homminga y van den Bosch (2006) plantean que la principal disfunción cognitiva en las tareas CPT sería un subcomponente de la memoria de trabajo: la capacidad para mantener y representar de forma adecuada información del contexto necesaria para guiar la conducta de forma correcta. Estos autores proponen categorizar las principales versiones de las tareas CPT en función de dos variables de la tarea que implican funciones cognitivas diferentes. La primera variable diferenciaría tareas que requieren de la atención sostenida a un estímulo único y tareas que requieren cambiar con frecuencia la atención a diferentes estímulos. En las primeras, los sujetos han de identificar un mismo estímulo que ha sido previamente definido entre todas las presentaciones estímulares durante la tarea. Las versiones CPT-X y CPT-DS se agruparían dentro de este criterio, y serían

“tareas de atención sostenida”. Por el contrario, en las modalidades CPT-AX y CPT-IP, en las que un estímulo proporciona la clave para determinar a qué estímulo se ha de atender después, serían tareas de “atención transitoria selectiva”. En este sentido, los resultados del presente trabajo sugerirían que los déficit atencionales en la esquizofrenia serían de mayor magnitud en las tarea de atención transitoria selectiva.

Otra propuesta de interés es la de Luck y Gold (2008), quienes plantean que casi cualquier tarea experimental pone de manifiesto la existencia de alteraciones en la atención sostenida en la esquizofrenia y que, para una mejor comprensión de los déficit atencionales en este trastorno, habría que distinguir dos constructos en el concepto de atención: la *selección de inputs*, esto es, la selección de los estímulos relevantes de la tarea para su posterior procesamiento, y la *selección de reglas*, es decir, la activación selectiva de reglas para realizar adecuadamente la tarea. Ambos constructos estarían estrechamente relacionados con la memoria de trabajo ya que los mecanismos de selección de inputs se utilizan para controlar la información que se procesa en la memoria de trabajo, y porque la memoria de trabajo almacena las reglas utilizadas por los mecanismos para su selección. Además, estos autores proponen que ambos constructos también están asociados a funciones ejecutivas que se requieren para guiar la selección de los inputs (aspecto típico de las funciones ejecutivas). Es más, dentro del constructo selección de inputs, distinguen entre: a) el control de la selección, que es el proceso que guía la atención hacia estímulos relevantes de la tarea, y b) la implementación de la selección, procesos que mejoran el procesamiento de los estímulos relevantes e inhiben los estímulos irrelevantes.

Teniendo en cuenta este planteamiento en el estudio de la atención, las tareas CPT pondrían de manifiesto la existencia de déficit atencionales tanto en la selección de inputs como en la selección de reglas. Aunque en las modalidades más sencillas de las tareas CPT, como el CPT-X y el CPT de Conners, la magnitud del TE fue menor que en el resto de modalidades en este trabajo, el pobre rendimiento hallado también aquí en participantes con esquizofrenia evidenciaría dificultades en el control de la selección de estímulos señal así como en la inhibición de estímulos irrelevantes, especialmente en la modalidad de CPT de Conners cuya realización requiere de la inhibición continua de las respuestas ante estímulos no señal, pues su tasa de aparición es alta.

En definitiva, más allá de confirmar que todas las modalidades de CPT ponen de manifiesto un déficit global o indiferenciado en la atención sostenida, la distinción teórica y metodológica que hemos planteado podría ayudar en la comprensión de los resultados y en explicar la heterogeneidad encontrada en los estudios.

#### **9.2.2.2. Heterogeneidad y estandarización de tareas**

En la interpretación de nuestros resultados también se ha de tener en cuenta la variabilidad atribuida a la manipulación de parámetros de las tareas dentro de una misma modalidad de CPT (p.ej., el porcentaje de degradación en diferentes estudios en la modalidad CPT-DS, la duración de los estímulos, la presencia de distractores durante la tarea, etc.). El análisis de la variabilidad en las tareas realizado en los tres meta-análisis de este trabajo (i.e.: modalidad de CPT y parámetros de las tareas) nos lleva a subrayar la importancia de emplear tareas CPT homogéneas, prototipo y estandarizadas como, por ejemplo, la Batería MATRICS (Kern et al., 2008; Rodríguez-Jimenez et al., 2012), que ayuden a reducir parte de la heterogeneidad que habitualmente se encuentra en estudios sobre funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia.

A este respecto, en este trabajo hemos explorado una de las limitaciones señaladas por Chapman y Chapman (1973, 1978) sobre la validez de la comparación de resultados entre diferentes tipos de tareas cognitivas. Estos autores observaron que los participantes con esquizofrenia siempre tienen puntuaciones inferiores que los controles sin patología en la mayoría de las pruebas de evaluación y plantearon que estos déficits no pueden ser analizados de forma precisa debido a la variabilidad de las propiedades psicométricas de las tareas de evaluación, proponiendo que para resolver el problema de la comparabilidad de los resultados entre diferentes tareas, éstas habrían de ser equivalentes en cuanto a niveles de dificultad. En relación a las tareas CPT, con diferentes demandas cognitivas para su realización (y diferente grado de dificultad), nuestros resultados ponen de manifiesto la necesidad de comparar y analizar el rendimiento de los sujetos según la modalidad de CPT empleada.

### 9.2.3. Fortalezas y limitaciones metodológicas

La interpretación de los resultados de los tres meta-análisis realizados se ha de realizar teniendo en cuenta las limitaciones propias de las técnicas de meta-análisis (descritas en el Capítulo 3) y cómo las hemos abordado.

La validez de los resultados de nuestros estudios no estaría afectada por el problema de la dependencia, ya que éste fue un aspecto que metodológicamente intentamos controlar en el planteamiento inicial del trabajo. Por un lado, seleccionamos una única variable dependiente (el Índice de Sensibilidad) para cada estudio. Además, se hizo un análisis minucioso de los grupos de participantes y de las condiciones experimentales de cada uno de los estudios, con el fin de calcular un único TE sobre una misma muestra de participantes y sobre una única tarea CPT para cada uno de los estudios incluidos en los tres meta-análisis.

La presencia del sesgo de publicación tampoco afectó los resultados obtenidos en los Estudios 1 y 3, aunque obviamente asumimos que no hemos incluido la totalidad de estudios desarrollados en este ámbito de investigación (publicados o no) y que, posiblemente, los estudios con resultados nulos no estén suficientemente representados.

Por otro lado, es probable que modificaciones en la estrategia de búsqueda de la literatura (por ejemplo, incluyendo descriptores como “neurocognition” o “high risk”) nos hubiesen permitido acceder a un mayor número de publicaciones que, potencialmente, cumplirían los criterios de inclusión. No obstante, los resultados en el test de Orwin y la prueba de Eggs en los Estudios 1 y 3 nos permitieron confirmar la robustez de nuestros resultados frente a la amenaza del sesgo de publicación.

Sin embargo, los resultados obtenidos en el Estudio 2 sí que parecen estar afectados por el sesgo de publicación de forma significativa. Como se expuso en el Capítulo 7, la principal razón fue que, realmente, este estudio fue secundario al planteamiento general del trabajo. Nuestra estrategia de búsqueda se centró fundamentalmente en la identificación de publicaciones con CPT en participantes con esquizofrenia (en el Estudio 1) y en familiares (en el Estudio 3). El hecho de identificar estudios que también incluyeron grupos control clínicos, nos motivó a realizar el Estudio 2, siendo conscientes de esta

limitación. Para el estudio de la especificidad de los déficit en tareas CPT en la esquizofrenia en comparación con otros grupos clínicos, futuros trabajos de meta-análisis en los que en los criterios de búsqueda incluyan otro tipo de descriptores como “bipolar disorders”, “depression”, etc., permitirán solventar esta limitación.

Finalmente, y en relación al sesgo en la selección e identificación de la literatura, cabe destacar la prácticamente nula inclusión de estudios publicados en otras lenguas diferentes al inglés. Pese a la importancia de este aspecto, pensamos que los resultados obtenidos son lo suficientemente robustos como para que esté afectados por el sesgo idiomático.

Otra de las limitaciones frecuentes en los meta-análisis es que su calidad está condicionada por la calidad de los estudios incluidos. En los tres estudios se analizó su influencia a través de variables de interés en la selección de los participantes y composición de los grupos, diseñando además escalas específicas para su evaluación. En ninguno de los estudios los aspectos de calidad afectaron en general la magnitud del TE. No obstante, no descartamos haber incluido estudios con baja calidad metodológica en otros aspectos no considerados en nuestro estudio que pudieran afectar la validez de los resultados, como el tipo de diseño de investigación, los criterios de selección y evaluación en el grupo control sin patología (por ejemplo, extender la evaluación del grupo control no únicamente a la presencia o no sintomatología clínica, sino también a su funcionamiento cognitivo).

Posiblemente, la principal limitación de los trabajos de meta-análisis está relacionada con la heterogeneidad encontrada en las variables de interés. Una de ellas, discutida anteriormente, es la referida a las tareas CPT utilizadas (las diferentes modalidades y la manipulación de condiciones experimentales). A pesar de los esfuerzos para cribar e incluir un grupo de estudios con tareas CPT lo más homogéneas posibles, la variabilidad en los paradigmas empleados para la evaluación de la atención sostenida puso de manifiesto su influencia en la magnitud del TE. No obstante, y a diferencia de otros estudios sobre funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia, la elección de una única tarea para la evaluación de la atención sostenida (i.e., el CPT) que, a pesar de diferir en las modalidades empleadas en los trabajos al menos comparte una serie de características comunes, nos permite confirmar la existencia de déficit en la atención sostenida en la esquizofrenia.

Además, la elección de una única medida de resultados (el Índice de Sensibilidad) reporta ventajas frente a la inclusión de medidas adicionales como, por ejemplo, los tiempos de reacción, ya que permite explorar con menor confusión conceptual los déficit atencionales. A diferencia de los meta-análisis previos revisados en este trabajo (Capítulo 2), en nuestros estudios sólo se incluyeron trabajos que informaran de la variable resultado Índice de Sensibilidad, excluyéndose una gran cantidad de trabajos que informaban de otras medidas de rendimiento en las tareas CPT, como el tiempo de reacción. Esta elección estuvo motivada por su extenso uso en los estudios de vigilancia y su propuesta como endofenotipo cognitivo de la esquizofrenia (p.ej., Gur et al., 2007; Greenwood et al., 2013).

No obstante, el Índice de Sensibilidad no está exento de limitaciones, vinculadas principalmente a su posible efecto techo, pudiendo dificultar la detección de déficit atencionales. De hecho, algunos estudios han propuesto el empleo de los tiempos de reacción en CPT como mejor indicador de endofenotipo para la esquizofrenia CPT (Fleck, Sax y Strakowski, 2001; Wang et al., 2007). En este sentido, el tiempo de reacción en tareas CPT podría estar relacionado con la velocidad del procesamiento de la información, cuya alteración ha sido propuesta como un déficit cognitivo clave en la esquizofrenia, que mediaría e influiría en otros procesos cognitivos (p.ej., Rodríguez-Sánchez, Crespo-Facorro, González-Blanch, Perez-Iglesias, y Vázquez-Barquero, 2007).

Por otro lado, y pese a haber homogeneizado las variables de interés a estudiar (se elaboró un Manual de Codificación en el que se describían cada una de ellas), en muchas ocasiones los estudios no proporcionaron información suficiente para poder explorar su influencia sobre la magnitud del TE. Además, la heterogeneidad intra-categoría hallada en los 3 estudios en prácticamente todos las variables moderadoras muestra la complejidad en el estudio de factores que estarían influyendo en el rendimiento atencional en la esquizofrenia. Las técnicas de meta-análisis se basan en las diferencias entre los grupos, siendo su capacidad limitada para explorar la variabilidad intra-grupo (p.ej., heterogeneidad en los perfiles de participantes con esquizofrenia).

Un aspecto importante es que en este trabajo no se ha analizado el nivel premórbido de funcionamiento cognitivo de los participantes ni tampoco su capacidad cognitiva global en el momento de realización de las tareas CPT. En la codificación de variables que potencialmente podrían afectar la

magnitud del tamaño del efecto global, no se incorporaron datos proporcionados en relación al cociente intelectual de los participantes. En los estudios revisados, su estudio se realizó a través de diversas medidas y escalas de evaluación (p.ej., subtests específicos del WAIS, NART, etc). En este sentido, los resultados de este trabajo no permiten discutir si los déficit atencionales observados en las tareas CPT son específicos o, por el contrario, se pueden atribuir a un funcionamiento cognitivo deficitario más generalizado (discutido en el Capítulo 2). En futuros trabajos, se podrá analizar esta cuestión de forma más específica.

No obstante, y a pesar de esta potencial limitación, la robustez de nuestros hallazgos es coherente con los hallazgos de trabajos previos y estaría además avalada por el amplio número de estudios incluidos en este trabajo que mitigarían dichas limitaciones (el análisis del sesgo de publicación confirmaría también la solidez de los resultados).

### **9.3. REFLEXIÓN FINAL SOBRE EL ESTUDIO DE LA VULNERABILIDAD Y ENDOFENOTIPOS**

Desde que el concepto de endofenotipo fuera introducido en el estudio de los trastornos mentales (Gottesman y Goudl, 2003), el interés por su estudio ha aumentado notablemente en los últimos años. La idea de utilizar esta estrategia para abordar los confusos y cuestionados trastornos psiquiátricos (definidos a través de sistemas categoriales) a través de sus componentes fisiopatológicos y genéticos como metodología de estudio de la vulnerabilidad (con influencia genética), ha cobrado gran relevancia en la investigación. De hecho, como describimos en el Capítulo 2, se han propuesto varios endofenotipos candidatos en la esquizofrenia, habiéndose hecho extensivo su estudio en otros trastornos como el trastorno bipolar (Ritsner y Gottesman, 2011).

Los déficit atencionales en tareas CPT son considerados endofenotipos de la esquizofrenia. Además de tener en cuenta la complejidad de los mecanismos cognitivos subyacentes (tal y como hemos descrito en este capítulo) y la complejidad del estudio de la atención como constructo unitario, no hemos de obviar que el discurso sobre su investigación se propone desde un modelo médico biologicista de los trastornos mentales.

Los estudios en este ámbito de investigación (como los revisados en este trabajo) se basan en asunciones que desde la Psicopatología han sido puestas en entredicho y revisadas críticamente (Bentall, 2011): la validez y significación de los diagnósticos psiquiátricos, el carácter genético de los trastornos mentales y su conceptualización como enfermedades del cerebro.

Sin desdeñar los avances que el estudio de marcadores de vulnerabilidad y endofenotipos suponen en la comprensión de la esquizofrenia (y de otros trastornos mentales), pensamos que su abordaje con modelos dimensionales, a través de la propuesta de los criterios RDoC que promueve el estudio de endofenotipos basados en modelos dimensionales (Cuthbert y Insel, 2010), e incluso a través de la comprensión de sus manifestaciones clínicas como los delirios o los déficit cognitivos (que, por otro lado, no son patognomónicos de la esquizofrenia), ayudarían a comprender en mayor profundidad las características y procesos subyacentes a los mismos, y diseñar estrategias de intervención específicas más efectivas. El desarrollo de las técnicas cognitivo-conductuales para el tratamiento de las alucinaciones y delirios, basadas en los estudios sobre sesgos cognitivos y emocionales desde la psicopatología experimental, son un buen ejemplo de ello, siendo en la actualidad tratamientos con evidencia empírica contrastada y recomendados en el tratamiento de la esquizofrenia por el *National Institute of Clinical Excellence* (NICE, 2014).

Además, no debemos olvidar que el objeto de estudio de la psicopatología son síntomas presentes de forma transversal en diferentes trastornos (preocupaciones, delirios, alucinaciones, tristeza, culpa, manía, etc.) que se presentan a lo largo de un continuo dimensional, y que la psicopatología tiene en cuenta estos fenómenos en el contexto del individuo (social, físico, etc.), por lo que concepciones sobre los trastornos mentales desde el modelo biomédico, como enfermedades del cerebro, resultarían reduccionistas al excluir los fenómenos psicológicos y contextuales de la persona.

En la agenda de evaluación futura en este ámbito de investigación, no sólo será interesante determinar qué marcadores de vulnerabilidad y endofenotipos son más específicos de uno u otro trastorno, sino su utilidad en la comprensión del trastorno, la utilidad de los sistemas categoriales de caracterización de los trastornos mentales frente a su estudio a partir de modelos dimensionales, y la utilidad de diversas metodologías que apoyan su conceptualización (Miller y Rockstroh, 2013).



## BIBLIOGRAFÍA <sup>11</sup>

- \*\*\* Addington, J., & Addington, D. (1997). Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 23(3), 197–204.
- \* Addington, J., Brooks, B. L., y Addington, D. (2003). Cognitive functioning in first episode psychosis: Initial presentation. *Schizophrenia Research*, 62(1-2), 59–64.
- Agnew-Blais, J., & Seidman, L. J. (2013). Neurocognition in youth and young adults under age 30 at familial risk for schizophrenia: A quantitative and qualitative review. *Cognitive Neuropsychiatry*, 18(1), 44–82.
- Aksaray, G., Oflu, S., Kaptanoğlu, C., & Bal, C. (2002). Neurocognitive deficits and quality of life in outpatients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26(6), 1217–1219.
- \* Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Scherer, J., Sobizack, N., Franz, U., ... Wahlheim, C. (1997). Are there gender differences in neuropsychological performance in patients with first-episode schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 28(1), 39–50.
- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E. H., & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1358–1366.
- Allen, A. J., Griss, M. E., Folley, B. S., Hawkins, K. A., & Pearlson, G. D. (2009). Endophenotypes in schizophrenia: A selective review. *Schizophrenia Research*, 109(1-3), 24–37.
- \* Ammari, N., Heinrichs, R. W., Pinnock, F., Miles, A. a, Muharib, E., & McDermid Vaz, S. (2014). Preserved, deteriorated, and premorbidly impaired patterns of intellectual ability in schizophrenia. *Neuropsychology*, 28(3), 353–358.
- Andreasen, N. C., & Flaum, M. (1991). Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 17(1), 27–49.
- \*\*\* Appels, M. C. M., Sitskoorn, M. M., Westers, P., Lems, E., & Kahn, R. S. (2003). Cognitive dysfunctions in parents of schizophrenic patients parallel the deficits found in patients. *Schizophrenia Research*, 63(3), 285–293.

---

<sup>11</sup> Se indican con asteriscos las publicaciones incluidas en los tres estudios de meta-análisis de este trabajo, según: \* Estudio 1; \*\* Estudio 2; \*\*\* Estudio 3.

- \*\*Argyelan, M., Ikuta, T., Derosse, P., Braga, R. J., Burdick, K. E., John, M., ... Szeszko, P. R. (2014). Resting-state fMRI connectivity impairment in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(1), 100–110.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological Medicine*, *38*(6), 771–785.
- Asarnow, R. F., & MacCrimmon, D. J. (1978). Residual performance deficit in clinically remitted schizophrenics: a marker of schizophrenia? *Journal of Abnormal Psychology*, *87*(6), 597–608.
- \*\*\*Asarnow, R. F., Nuechterlein, K. H., Subotnik, K. L., Fogelson, D. L., Torquato, R. D., Payne, D. L., ... Guthrie, D. (2002). Neurocognitive impairments in nonpsychotic parents of children with schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: the University of California, Los Angeles Family Study. *Archives of General Psychiatry*, *59*(11), 1053–1060.
- Asociación Americana de Psiquiatría (1980). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (3ª edición)*. Barcelona: Masson.
- Asociación Americana de Psiquiatría (APA). (1987). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (3ª edición revisada)*. Barcelona: Masson.
- Asociación Americana de Psiquiatría (APA). (1994). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (4ª edición)*. Barcelona: Masson.
- Asociación Americana de Psiquiatría (APA). (2000). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (4ª edición, texto revisado)*. Barcelona: Masson.
- Asociación Americana de Psiquiatría (APA). (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª edición)*. Arlington, VA: Asociación Americana de Psiquiatría.
- \*,\*\*\*Avila, M., Robles, O., Hong, L., Blaxton, T., Myers, C., Wonodi, I., ... Thaker, G. (2006). Deficits on the Continuous Performance Test within the schizophrenia spectrum and the mediating effects of family history of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *115*, 771–778.
- Ayesa-Arriola, R., Rodriguez-Sanchez, J. M., Gomez-Ruiz, E., Roiz-Santiañez, R., Reeves, L. L., & Crespo-Facorro, B. (2014). No sex differences in neuropsychological performance in first episode psychosis patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *48*(2014), 149–154.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science (New York, N.Y.)*, *255*(5044), 556–559.

- \*Baek, J. H., Kim, J. S., Ryu, S., Oh, S., Noh, J., Lee, W. K., ... Hong, K. S. (2012). Association of genetic variations in DTNBP1 with cognitive function in schizophrenia patients and healthy subjects. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 159B(7), 841–849.
- Baker, C. H. (1963). Signal Duration as a Factor in Vigilance Tasks. *Science*, 141(3586), 1196–1197.
- Ballard, J. C. (1996). Computerized assessment of sustained attention: a review of factors affecting vigilance performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18(6), 843–63.
- \*Barch, D. M., Carter, C. S., MacDonald III, A. W., Braver, T. S., & Cohen, J. D. (2003). Context-processing deficits in schizophrenia: Diagnostic specificity, 4-week course, and relationships to clinical symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 112(1), 132–143.
- \*,\*\* Barkataki, I., Kumari, V., Das, M., Hill, M., Morris, R., & Connell, P., ... Sharma, T. (2005). A neuropsychological investigation into violence and mental illness. *Schizophrenia Research*, 74(1), 1–13.
- \*Barr, R. S., Culhane, M. A., Jubelt, L. E., Mufti, R. S., Dyer, M. A., Weiss, A. P., Deckersbach, T., Kelly, J.F., Freudenreich, O., Goff, D.C. y Evins, A. E. (2008). The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(3), 480–490.
- \*,\*\*,\* Barrantes-Vidal, N., Aguilera, M., Campanera, S., Fatjó-Vilas, M., Guitart, M., Miret, S., ... Fañanás, L. (2007). Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 95(1-3), 70–75.
- \*Becker, H. E., Nieman, D. H., Wiltink, S., Dingemans, P. M., van de Fliert, J. R., Velthorst, E., de Haan, L., van Amelsvoort, T.A., y Linszen, D. H. (2010). Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration? *Psychological Medicine*, 40(10), 1599–1606.
- Bentall, R. (2011). *Medicalizar la mente*. Barcelona: Herder.
- Bentall, R., Jackson, H., & Pilgrim, D. (1988). Abandoning the concept of 'schizophrenia': Some implications of validity arguments for psychological research into psychotic phenomena. *British Journal of Clinical Psychology*, 27(4), 303–324.

- Berman, K. F., & Weinberger, D. R. (1990). Lateralisation of cortical function during cognitive tasks: regional cerebral blood flow studies of normal individuals and patients with schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *53*(2), 150–160.
- Berrios, G., Luque, R., & Villagrán, J. (2003). Schizophrenia: A Conceptual History. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, *3*(2), 111–140.
- \*,\*\* Birkett, P., Sigmundsson, T., Sharma, T., Touloupoulou, T., Griffiths, T. D., Reveley, A. y Murray, R. (2007). Reaction time and sustained attention in schizophrenia and its genetic predisposition. *Schizophrenia Research*, *95*(1-3), 76–85.
- Blackwood, N. J., Howard, R. J., Bentall, R. P., & Murray, R. M. (2001). Cognitive neuropsychiatric models of persecutory delusions. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(4), 527–539.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox of the group of schizophrenias*. New York: International University Press.
- Bokat, C. E., & Goldberg, T. E. (2003). Letter and category fluency in schizophrenic patients: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *64*(1), 73–78.
- Bora, E., Harrison, B. J., Yücel, M., & Pantelis, C. (2013). Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, *43*(10), 2017–2026.
- Bora, E., Lin, a., Wood, S. J., Yung, a. R., Mcgorry, P. D., & Pantelis, C. (2014). Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(1), 1–15.
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009a). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, *113*(1-2), 1–20.
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009b). Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: Meta-analytic study. *British Journal of Psychiatry*, *195*(6), 475–482.
- Borenstein, M., Hedges, L., Higgins, J., & Rothstein, H. (2005). *Comprehensive meta-analysis version 2.0*. Biostat.
- Borgaro, S., Pogge, D. L., DeLuca, V. a, Bilginer, L., Stokes, J., & Harvey, P. D. (2003). Convergence of different versions of the continuous performance test: clinical and scientific implications. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(2), 283–292.

- Botella, J., & Gambara, H. (2002). *Qué es el meta-análisis*. Madrid: Biblioteca Nueva.
- Botella, J., & Sánchez-Meca, J. (2015). *Meta-análisis en ciencias sociales y de la salud*. Madrid: Síntesis.
- \*\*\* Bove, E. (2008). Cognitive performance and basic symptoms in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Comprehensive Psychiatry*, *49*(4), 321–329.
- \* Bowen, L., Wallace, C., Glynn, S., Nuechterlein, K., Lutzker, J., & Kuehnel, T. (1994). Schizophrenic individuals' cognitive functioning and performance in interpersonal interactions and skills training procedures. *Journal of Psychiatric Research*, *28*(3), 289–301.
- 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.
- Bozikas, V. P., & Andreou, C. (2011). Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *45*(2), 93–108.
- Braff, D. L. (1993). Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *19*(2), 233–259.
- Braff, D. L., Greenwood, T. A., Swerdlow, N. L., Light, G. A., & Schork, N. J. (2008). Avances en la endotipificación de la esquizofrenia. *World Psychiatry*, *6*(1), 11–18.
- Braff, D. L., & Light, G. A. (2005). The use of neurophysiological endophenotypes to understand the genetic basis of schizophrenia, 125–135.
- Braff, D. L., Saccuzzo, D. P., & Geyer, M. A. (1991). Information processing dysfunctions in schizophrenia: studies of visual backward masking, sensorimotor gating, and habituation. In S. Steinhauer, J. Gruzelier, & J. Zubin (Eds.), *Handbook of Schizophrenia, vol 5: neuropsychology, psychophysiology, and information processing* (pp. 303–334). Amsterdam: Elsevier.
- \*\*\* Brambilla, P., Macdonald 3rd, A. W., Sassi, R. B., Johnson, M. K., Mallinger, A. G., Carter, C. S., & Soares, J. C. (2007). Context processing performance in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, *9*(3), 230–237.
- Bredgaard, R., & Glenthøj, B. Y. (2000). Information processing and attentional dysfunctions as vulnerability indicators in schizophrenia spectrum disorders. *World Journal of Biological Psychiatry*, *1*(1), 5–15.

- Brenner, H., Roder, V., & Hodel, B. (1994). *Integrated psychological therapy for schizophrenic patients*. (H. y Huber, Ed.). Seattle, WA.
- Broadbent, D. E. (1958). *Perception and communication*. New York: Pergamon Press.
- Broadbent, D. E. (1971). *Decision and stress*. London: Academic Press.
- \*Broerse, A., Holthausen, E. a E., Van den Bosch, R. J., & Den Boer, J. a. (2001). Does frontal normality exist in schizophrenia? A saccadic eye movement study. *Psychiatry Research*, *103*(2-3), 167–178.
- \*Bruder, G. E., Alschuler, D. M., Kroppmann, C. J., Fekri, S., Gil, R. B., Jarskog, L. F., ... Wexler, B. E. (2011). Heterogeneity of auditory verbal working memory in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *120*(1), 88–97.
- \*Buchanan, R. W., Strauss, M. E., Breier, A., Kirkpatrick, B., & Carpenter, W. T. (1997). Attentional impairments in deficit and nondeficit forms of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *154*(3), 363–370.
- \*Buchsbaum, M., Haier, R., Potkin, S., Nuechterlein, K., Bracha, H., Katz, M., Lohr, J., Lottenberg, S., Jerabek, P.A. y Bunney, W. (1992). Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, *49*(12), 935–942.
- \*Buchsbaum, M., Nuechterlein, K., Haier, R., Wu, J., Sicotte, N., Hazlett, E., ... Guich, S. (1990). Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the Continuous Performance Test assessed by positron emission tomography. *The British Journal of Psychiatry*, *156*(2), 216–227.
- Bunge, M. (1989). *La Ciencia, su método y su filosofía*. Buenos Aires: Ediciones Siglo XX.
- \*\*\*Byrne, M., Hodges, a, Grant, E., Owens, D. C., & Johnstone, E. C. (1999). Neuropsychological assessment of young people at high genetic risk for developing schizophrenia compared with controls: preliminary findings of the Edinburgh High Risk Study (EHRS). *Psychological Medicine*, *29*(5), 1161–1173.
- \*\*\*Caparrós, B., Barrantes-Vidal, N., Viñas, F., & Obiols, J. (2008). Attention, memory and verbal learning and their relation to schizotypal traits in unaffected parents of schizophrenic patients. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, *8*(1), 37–52.
- \*Carolus, A. M., Schubring, D., Popov, T. G., Popova, P., Miller, G. a., & Rockstroh, B. S. (2014). Functional cognitive and cortical abnormalities in chronic and first-admission schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *157*(1-3), 40–47.

- Cascaes, S., Valdivia, A., da Rosa, I., Barbosa, G., & da Silva, R. (2013). Escalas y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos. *Revista Cubana de Información en Ciencias de La Salud*, 24(3), 295–312.
- \*Casella, N. G., Testa, S. M., Meyer, S. M., Rao, V. a., Diaz-Asper, C. M., Pearlson, G. D., & Schretlen, D. J. (2008). Neuropsychological impairment in deficit vs. non-deficit schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 42(11), 930–937.
- Castillo, M. (2012). *La atención*. Madrid: Pirámide.
- \*\*\*Ceccherini-Nelli, A., Turpin-Crowther, K., & Crow, T. J. (2007). Schneider's first rank symptoms and continuous performance disturbance as indices of dysconnectivity of left- and right-hemispheric components of language in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 90(1-3), 203–213.
- Cella, M., Reeder, C., & Wykes, T. (2015). Cognitive remediation in schizophrenia—now it is really getting personal. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 4, 147–151.
- Centro Cochrane Iberoamericano. (2012). *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0*. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano.
- Chan, R. C. K., & Gottesman, I. I. (2008). Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(5), 957–971.
- Chapman, L. J., & Chapman, J. P. (1973). Problems in the measurement of cognitive deficit. *Psychological Bulletin*, 79(6), 380–385.
- Chapman, L. J., & Chapman, J. P. (1978). The measurement of differential deficit. *Journal of Psychiatric Research*, 14, 303–311.
- \*\*\*\*Chen, L., Rice, T., Thompson, P., Barch, D., & Csernansky, J. (2009). Familial aggregation of clinical and neurocognitive features in sibling pairs with and without schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 111(1-3), 159–166.
- \*\*\*\*Chen, W. J., Chang, C. H., Liu, S. K., Hwang, T. J., & Hwu, H. G. (2004). Sustained attention deficits in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: A recurrence risk ratio analysis. *Biological Psychiatry*, 55, 995–1000.
- Chen, W. J., & Faraone, S. V. (2000). Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 97(1), 52–57.

- Chen, W. J., Hsiao, C. K., Hsiao, L. L., & Hwu, H. G. (1998a). Performance of the Continuous Performance Test among community samples. *Schizophrenia Bulletin*, *24*(1), 163–174.
- Chen, W. J., Lui, S. K., Chang, C., Lien, Y., Chang, Y., & Hwu, H. (1998b). Sustained attention deficits and schizotypal personality features in the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, *155*(September), 1214–1220.
- <sup>\*,\*\*\*</sup> Chkonia, E., Roinishvili, M., Makhatadze, N., Tserava, L., Stroux, A., Neumann, K., ... Brand, A. (2010). The shine-through masking paradigm is a potential endophenotype of schizophrenia. *PLoS ONE*, *5*(12).
- <sup>\*</sup> Chung, Y. S., Mathews, J. R., & Barch, D. M. (2011). The effect of context processing on different aspects of social cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(5), 1048–1056.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for behavioral sciences* (2<sup>nd</sup> ed.). New York: Academic Press.
- <sup>\*\*\*</sup> Cohen, J. D., Barch, D. M., Carter, C., & Servan-Schreiber, D. (1999). Context-processing deficits in schizophrenia: converging evidence from three theoretically motivated cognitive tasks. *Journal of Abnormal Psychology*, *108*(1), 120–133.
- Cohen, J., & Servan-Schreiber, D. (1992). Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological Review*, *99*(1), 45-77.
- <sup>\*\*\*</sup> Condray, R., & Steinhauer, S. R. (1992). Schizotypal personality disorder in individuals with and without schizophrenic relatives: Similarities and contrasts in neurocognitive and clinical functioning. *Schizophrenia Research*, *7*(1), 33–41.
- Conners, C. K. (1994). *The Conners continuous performance test*. Toronto, Canada: Multi-Health Systems.
- Cook, D., Mulrow, C., & Haynes, R. (1997). Systematic Reviews Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions. *Annals of Internal Medicine*, *126*, 376–380.
- Cooper, H., & Hedges, L. (1994). *The Handbook or Research Synthesis*. New York: Russell Sage Foundation.
- Corbetta, M., & Shulman, G. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Review of Neuroscience*, *3*(3), 201–215.
- Cornblatt, B. A., & Keilp, J. G. (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *20*(1), 31–46.

- Cornblatt, B. A., Lenzenweger, M. F., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1989). The Continuous Performance Test, Identical Pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Research*, 29(1), 65–85.
- Cornblatt, B. A., Lenzenweger, M. F., Dworkin, R. H., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1985). Positive and negative schizophrenic symptoms, attention, and information processing. *Schizophrenia Bulletin*, 11(3), 397–408.
- Cornblatt, B. A., & Malhotra, A. K. (2001). Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, 105(1), 11–15.
- Cornblatt, B. A., Risch, N. J., Faris, G., Friedman, D., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1988). The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Research*, 26(2), 223–238.
- Cornblatt, B. A., Obuchowski, M., Roberts, S., Pollack, S., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology*, 11, 487–508.
- \*Cornblatt, B. A., Obuchowski, M., Schnur, D., & O'Brien, J. (1997). Attention and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatric Quarterly*, 68(4), 343–359.
- Corrigan, P. W. (1998). The impact of stigma on severe mental illness. *Cognitive and Behavioral Practice*, 5, 201–222.
- Corrigan, P., Wallace, C., & Green, M. (1992). Deficits in social schemata in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 8(2), 129–135.
- \*\*\*\* Cosway, R., Byrne, M., Clafferty, R., Hodges, A., Grant, E., Morris, J., ... Johnstone, E. C. (2002). Sustained attention in young people at high risk for schizophrenia. *Psychological Medicine*, 32, 277–286.
- Craddock, N., & Owen, M. J. (2010). The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 196(2), 92–95.
- Cuesta, M. J., Peralta, V., & Serrano, J. (2000). Nuevas perspectivas en la psicopatología de los trastornos esquizofrénicos. *ANALES Sis San Navarra*, 23, 37–50.
- Cuesta, M. J., Peralta, V., & Zarzuela, a. (2000). Neuropsicología y esquizofrenia Neuropsychology and schizophrenia. *ANALES Sis San Navarra*, 23(Supl. 1), 51–62.

- Cuthbert, B. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry, 13*, 28–35.
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2010). Toward new approaches to psychotic disorders: the NIMH Research Domain Criteria project. *Schizophrenia Bulletin, 36*(6), 1061–1062.
- Cutting, J., & Shepherd, M. (1987). *The clinical roots of the schizophrenia concept*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Davies, D., & Parasuraman, R. (1982). *The psychology of vigilance*. Academic Press.
- Dawes, S. E., Jeste, D. V., & Palmer, B. W. (2011). Cognitive profiles in persons with chronic schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 33*(8), 929–936.
- \*de Jong, J. S., De Gelder, B. B., y Hodiament, P. G. (2013). Sensory processing, neurocognition, and social cognition in schizophrenia: Towards a cohesive cognitive model. *Schizophrenia Research, 146*(1-3), 209–216.
- \*\*\*Delawalla, Z., Csernansky, J. G., & Barch, D. M. (2008). Prefrontal Cortex Function in Nonpsychotic Siblings of Individuals with Schizophrenia. *Biological Psychiatry, 63*(5), 490–497.
- Demakis, G. J. (2006). Meta-analysis in neuropsychology: basic approaches, findings, and applications. *The Clinical Neuropsychologist, 20*(1), 10–26.
- \*Dépatie, L., O’Driscoll, G. a., Holahan, A. L. V, Atkinson, V., Thavundayil, J. X., Kin, N. N. Y., y Lal, S. (2002). Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacology, 27*(6), 1056–1070.
- Dersimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-Analysis in Clinical Trials \*, *188*, 177–188.
- \*Dias, E. C., Butler, P. D., Hoptman, M. J., & Javitt, D. C. (2011). Early sensory contributions to contextual encoding deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 68*(7), 654–664.
- Dibben, C. R. M., Rice, C., Laws, K., & McKenna, P. J. (2009). Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis. *Psychological Medicine, 39*(3), 381–392.
- \*Dichter, G. S., van der Stelt, O., Boch, J. L., & Belger, A. (2006). Relations among intelligence, executive function, and P300 event related potentials in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 194*(3), 179–187.

- Dickersin, K., Higgins, K., & Meinert, C. L. (1990). Identification of meta-analyses. The need for standard terminology. *Controlled Clinical Trials*, *11*(1), 52–66.
- Dickinson, D., Ragland, J. D., Gold, J. M., & Gur, R. C. (2008). General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biological Psychiatry*, *64*(9), 823–827.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *64*(5), 532–542.
- \*Docherty, N. M. (2005). Cognitive impairments and disordered speech in schizophrenia: thought disorder, disorganization, and communication failure perspectives. *Journal of Abnormal Psychology*, *114*(2), 269–278.
- \*Dolan, S. L., Sacco, K. a., Termine, A., Seyal, A. a., Dudas, M. M., Vessicchio, J. C., ... George, T. P. (2004). Neuropsychological deficits are associated with smoking cessation treatment failure in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *70*(2-3), 263–275.
- Dominguez, M. D. G., Viechtbauer, W., Simons, C. J. P., van Os, J., & Krabbendam, L. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological Bulletin*, *135*(1), 157–171.
- \*,\*\* Donohoe, G., Duignan, A., Hargreaves, A., Morris, D. W., Rose, E., Robertson, D., ... Corvin, A. (2012). Social cognition in bipolar disorder versus schizophrenia: Comparability in mental state decoding deficits. *Bipolar Disorders*, *14*(7), 743–748.
- \*Docherty, N. M. (2005). Cognitive impairments and disordered speech in schizophrenia: thought disorder, disorganization, and communication failure perspectives. *Journal of Abnormal Psychology*, *114*(2), 269–278.
- \*,\*\*\* Dragovic, M., Hammond, G., Badcock, J. C., & Jablensky, A. (2005). Laterality phenotypes in patients with schizophrenia, their siblings and controls: Associations with clinical and cognitive variables. *British Journal of Psychiatry*, *187*, 221–228.
- \*Eack, S., Bahorik, A., McKnight, S., Hogarty, S., Greenwald, D., Newhill, C., Phillips, M.L., Keshavan, M.S. y Minshew, N.J. (2013). Commonalities in social and non-social cognitive impairments in adults with autism spectrum disorder and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *148*(1-3), 24–28.

- Earle-Boyer, E. A., Serper, M. R., Davidson, M., & Harvey, P. D. (1991). Continuous performance tests in schizophrenic patients: stimulus and medication effects on performance. *Psychiatry Research*, 37(1), 47–56.
- Eaton, W. W., Martins, S. S., Nestadt, G., Bienvenu, O. J., Clarke, D., & Alexandre, P. (2008). The burden of mental disorders. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 1–14.
- \*Egan, G. J., Hasenkamp, W., Wilcox, L., Green, A., Hsu, N., Boshoven, W., Lewinson, B., Keyes, M.D. y Duncan, E. (2011). Declarative memory and WCST-64 performance in subjects with schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry Research*, 188(2), 191–196.
- \*\*\*\*Egan, M. F., Goldberg, T. E., Gscheidle, T., Weirich, M., Bigelow, L. B., & Weinberger, D. R. (2000). Relative risk of attention deficits in siblings of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(13), 1309–1316.
- Egeland, J., & Kovalik-Gran, I. (2010). Measuring several aspects of attention in one test: the factor structure of Conners's Continuous Performance Test. *Journal of Attention Disorders*, 13(4), 339–346.
- \*\*\*Egeland, J., Rund, B. R., Sundet, K., Landrø, N. I., Asbjørnsen, A., Lund, A., Roness, A., Stordal, K.I. y Hugdahl, K. (2003). Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(4), 276–284.
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 315(7109), 629–634.
- Egger, M., & Smith, G. D. (1997). Meta-Analysis. Potentials and promise. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 315(7119), 1371–1374.
- Egger, M., Smith, G., & Phillips, A. (1997). Meta-analysis. Principles and procedures. *British Medical Journal*, 315(6), 1533–1537.
- \*Eifler, S., Rausch, F., Schirmbeck, F., Veckenstedt, R., Englisch, S., Meyer-Lindenberg, A., Kirsch, P. y Zink, M. (2014). Neurocognitive capabilities modulate the integration of evidence in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 219(1), 72–78.
- Ellevåg, B., & Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews in Neurobiology*, 14(1), 1–21.

- Elvevåg, B., Weinberger, D., Suter, J., & Goldberg, T. (2000). Continuous Performance Test and Schizophrenia : Memory , Response Readiness , or None of the Above ? *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*, (May), 772–780.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S. A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., ... Gottesman, I. I. (2000). Attention, Memory, and Motor Skills as Childhood Predictors of Schizophrenia-Related Psychoses: The New York High-Risk Project. *American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1416–1422.
- Everaert, J., Koster, E. H. W., & Derakshan, N. (2012). The combined cognitive bias hypothesis in depression. *Clinical Psychology Review*, 32(5), 413–424.
- Evidence-Based Medicine Working Group. (1992). Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 268(17), 2420–2425.
- \*Eyler, L. T., Olsen, R. K., Jeste, D. V., & Brown, G. G. (2004). Abnormal brain response of chronic schizophrenia patients despite normal performance during a visual vigilance task. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 130(3), 245–257.
- Eysenck, H. J. (1978). An exercise in mega-silliness. *American Psychologist*, 33(3), 517.
- Eysenck, H. J. (1994). Meta-analysis and its problems. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 309(6957), 789–792.
- Fallgatter, A. J., & Müller, T. J. (2001). Electrophysiological signs of reduced prefrontal response control in schizophrenic patients. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 107(1), 19–28.
- Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., Edman, G., & Farde, L. (2014). Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 158(1-3), 156–162.
- Fett, A. K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M. D. G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573–588.
- \*,\*\* Filbey, F., Touloupoulou, T., Morris, R., McDonald, C., Bramon, E., Walshe, M., & Murray, R. (2008). Selective attention deficits reflect increased genetic vulnerability to schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 101, 169–175.
- \*,\*\* Finkelstein, J. R., Cannon, T. D., Gur, R. E., Gur, R. C., & Moberg, P. (1997). Attentional dysfunctions in neuroleptic-naïve and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(2), 203–212.

- Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, *12*, 12–64.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review*, *15*(2), 73–95.
- <sup>\*,\*\*</sup> Fitzgerald, D., Lucas, S., Redoblado, M. A., Winter, V., Brennan, J., Anderson, J., y Harris, A. (2004). Cognitive functioning in young people with first episode psychosis: relationship to diagnosis and clinical characteristics. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *38*(7), 501–510.
- <sup>\*\*\*</sup> Fleck, D. E., Sax, K. W., & Strakowski, S. M. (2001). Reaction time measures of sustained attention differentiate bipolar disorder from schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *52*, 251–259.
- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, *39*(6), 889–905.
- Fowler, D., Garety, P., & Kuipers, E. (1995). *Cognitive behaviour therapy for psychosis: Theory and practice*. Chichester: Wiley.
- <sup>\*,\*\*\*</sup> Franke, P., Maier, W., Hardt, J., Hain, C., & Cornblatt, B. A. (1994). Attentional abilities and measures of schizotypy: their variation and covariation in schizophrenic patients, their siblings, and normal control subjects. *Psychiatry Research*, *54*(3), 259–272.
- Freedman, B., & Chapman, L. J. (1973). Early subjective experience in schizophrenic episodes. *Journal of Abnormal Psychology*, *82*(1), 46–54.
- Fusar, P., Perez, J., Broome, M., Borgwardt, S., Placentino, A., Caverzasi, E., ... McGuire, P. (2007). Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *31*(4), 465–484.
- Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A. R., Howes, O., ... Borgwardt, S. (2012). Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, *69*(6), 562–571.
- García-Sevilla, J. (1997). *Psicología de la Atención*. Madrid: Síntesis.
- Gejman, P. V., Sanders, A. R., & Duan, J. (2010). The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *The Psychiatric Clinics of North America*, *33*(1), 35–66.

- \*,\*\* Giakoumaki, S. G., Roussos, P., Pallis, E. G., & Bitsios, P. (2011). Sustained attention and working memory deficits follow a familial pattern in schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(7), 687–695.
- Gil, D., Bengohea, R., Arrieta, M., Fernández, M., Álvarez, A., Sánchez, R., ... Arce, A. (2009). Validez del factor cognitivo de la PANSS como medida de rendimiento cognitivo en esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría Y Salud Metal (Barc.)*, 2(4), 160–168.
- Gjerde, P. (1983). Attentional capacity dysfunction and arousal in schizophrenia. *Psychological Bulletin*, 93(1), 57–72.
- Glass, G. (1976). Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educational Researcher*, 5(10), 3–8.
- Goff, D. C., Hill, M., & Barch, D. (2011). The treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 99(2), 245–253.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Goodman, J. M., Koren, D., Lee, H., Weintraub, S., & Tsuang, M. T. (1998). Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia? *The American Journal of Psychiatry*, 155(10), 1358–1364.
- Gooding, D. C., Matts, C. W., & Rollmann, E. A. (2006). Sustained attention deficits in relation to psychometrically identified schizotypy: Evaluating a potential endophenotypic marker. *Schizophrenia Research*, 82(1), 27–37.
- Gordon, M. (1983). *The Gordon Diagnostic System*. DeWitt, NY: Gordon Systems.
- Gottesman, I. I. (1991). *Schizophrenia genesis: the origin of madness*. New York: Freeman.
- Gottesman, I. I. (2001). Psychopathology through a life span-genetic prism. *American Psychologists*, 56(11), 867–878.
- Gottesman, I. I., & Erlenmeyer-Kimling, L. (2001). Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 51(1), 93–102.
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636–645.
- Granholm, E., Asarnow, R., & Marder, S. (1996). Dual-task performance operating characteristics, resource limitations, and automatic processing in schizophrenia. *Neuropsychology*, 10(11-21).

- \*Gray, B., McMahon, R., & Gold, J. (2013). General intellectual ability does not explain the general deficit in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *147*(2-3), 315–319.
- Green, D. M., & Swets, J. A. (1966). *Signal Detection Theory and Psychophysics*. New York: Wiley.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, *153*(3), 321–330.
- 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). Backward masking performance as an indicator of vulnerability to schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, *395*, 34–40.
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, 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.
- Greenberg, L., & Kindschi, C. (1996). *TOVA Test of Variables of Attention: Clinical guide*. St. Paul, MN: TOVA Research Foundation.
- Greenwood, T. A., Swerdlow, N. R., Gur, R. E., Cadenhead, K. S., Calkins, M. E., Dobie, D. J., ... Braff, D. L. (2013). Genome-wide linkage analyses of 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *170*(5), 521–532.
- Grier, J. B. (1971). Nonparametric indexes for sensitivity and bias: computing formulas. *Psychological Bulletin*, *75*(6), 424–429.
- \*,\*\*\* Groom, M. J., Jackson, G. M., Calton, T. G., Andrews, H. K., Bates, a. T., Liddle, P. F., & Hollis, C. (2008). Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic siblings: A comparison with ADHD. *Schizophrenia Research*, *99*(1-3), 85–95.
- \*,\*\*\* Grove, W. M., Lebow, B. S., Clementz, B. a, Cerri, A., Medus, C., & Iacono, W. G. (1991). Familial prevalence and coaggregation of schizotypy indicators: a multitrait family study. *Journal of Abnormal Psychology*, *100*(2), 115–121.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fórum de Salut Mental, coordinación. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del

Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de Práctica Clínica: AATRM. Nº 2006/05-2.

\*Guich, S., Buchsbaum, M., Burgwald, L., Wu, J., Haier, R., Asarnow, R., Nuechterlein, K.H. y Potkin, S. (1989). Effect of attention on frontal distribution of delta activity and cerebral metabolic rate in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2(6), 439–448.

Gupta, S., & Kulhara, P. (2010). What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian Journal of Psychiatry*, 52(1), 21–27.

Gur, R. E., Calkins, M. E., Gur, R. C., Horan, W. P., Nuechterlein, K. H., Seidman, L. J., & Stone, W. S. (2007). The consortium on the genetics of schizophrenia: Neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 49–68.

Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., & Schünemann, H. J. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 336(7650), 924–926.

\*Hahn, E., Vollath, A., Ta, T. T. M., Hahn, C., Kuehl, L. K., Dettling, M., y Neuhaus, A. H. (2014). Assessing long-term test-retest reliability of the CPT-IP in schizophrenia. *PLoS ONE*, 9(1).

\*Hain, C., Maier, W., Klingler, T., & Franke, P. (1993). Positive/negative symptomatology and experimental measures of attention in schizophrenic patients. *Psychopathology*, 26(2), 62–68.

Harvey, P. D. (2014). What is the evidence for changes in cognition and functioning over the lifespan in patients with schizophrenia? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75 Suppl 2, 34–8.

\*Harvey, P. D., Keefe, R. S., Moskowitz, J., Putnam, K. M., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1990). Attentional markers of vulnerability to schizophrenia: performance of medicated and unmedicated patients and normals. *Psychiatry Research*, 33(2), 179–188.

\*Harvey, P. D., Moriarty, P. J., Serper, M. R., Schnur, E., & Lieber, D. (2000). Practice-related improvement in information processing with novel antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research*, 46(2-3), 139–148.

Harvey, P. D., & Sharma, T. (2002). Cognitive deficits as a core feature of schizophrenia. In P. Harvey & T. Sharma (Eds.), *Understanding and treating cognition in schizophrenia. A clinician handbook* (pp. 9–21). London: Martin Dunitz.

- \*Hasenkamp, W., Kelley, M., Egan, G., Green, A., Wilcox, L., Boshoven, W., Lewinson, B. y Duncan, E. (2011). Lack of relationship between acoustic startle and cognitive variables in schizophrenia and control subjects. *Psychiatry Research*, *187*(3), 324–328.
- Hasselbalch, B. J., Knorr, U., & Kessing, L. V. (2011). Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *134*(1-3), 20–31.
- \*Hazlett, E. A., Dawson, M. E., Schell, A. M., & Nuechterlein, K. H. (2008). Probing attentional dysfunctions in schizophrenia: Startle modification during a continuous performance test. *Psychophysiology*, *45*(2008), 632–642.
- Hedges, L., & Olkin, I. (1985). *Statistical methods for meta-analysis*. Academic Press.
- Heinrichs, R. W. (2001). *In search of madness: schizophrenia and neuroscience*. New York: Oxford University Press.
- 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.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognitive Neuropsychiatry*, *10*(1), 1–33.
- Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ : British Medical Journal*, *327*(7414), 557–560.
- \*Hoffman, R. E., Buchsbaum, M. S., Escobar, M. D., Makuch, R. W., Nuechterlein, K. H., y Guich, S. M. (1991). EEG coherence of prefrontal areas in normal and schizophrenic males during perceptual activation. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *3*(2), 169–175.
- \*Honey, G. D., Pomarol-Clotet, E., Corlett, P. R., Honey, R. a E., Mckenna, P. J., Bullmore, E. T., & Fletcher, P. C. (2005). Functional dysconnectivity in schizophrenia associated with attentional modulation of motor function. *Brain*, *128*(11), 2597–2611.
- Howes, O. D., & Murray, R. M. (2014). Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet (London, England)*, *383*(9929), 1677–1687.

- \*<sup>\*\*\*</sup> Hughes, C., Kumari, V., Das, M., Zachariah, E., Ettinger, U., Sumich, A., & Sharma, T. (2005). Cognitive functioning in siblings discordant for schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *111*(3), 185–192.
- Hyman, S., & Fenton, W. (2003). What Are the Right Targets for Psychopharmacology? *Science*, *299*(5605), 350–351.
- Ingram, R., & Luxton, D. (2005). Vulnerability-Stress models. In B. Hankin & J. Abela (Eds.), *Development and Psychopathology: A vulnerability-Stress Perspective*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
- \*Ishigaki, T., & Tanno, Y. (1999). The signal detection ability of patients with auditory hallucination: Analysis using the continuous performance test. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *53*(4), 471–476.
- \*Ito, M., Kanno, M., Mori, Y., & Niwa, S. I. (1997). Attention deficits assessed by Continuous Performance Test and Span of Apprehension Test in Japanese schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, *23*(3), 205–211.
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *12*(3), 271–287.
- Jadad, A., Moore, R., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D., Gavaghan, D., ... McQuay, D. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, *17*(1), 1–12.
- James, W. (1890). *The principles of psychology*. New York: Henry Holt.
- \*Javitt, D. C., Rabinowicz, E., Silipo, G., & Dias, E. C. (2007). Encoding vs. retention: Differential effects of cue manipulation on working memory performance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *91*(2007), 159–168.
- Jenkins, H. (1958). The Effect of Signal-Rate on Performance in Visual Monitoring. *The American Journal of Psychology*, *71*(4), 647–661.
- \*Johnson, M., McMahon, R., Robinson, B., Harvey, A., Hahn, B., Leonard, C., Luck, S.J. Gold, J. (2013). The relationship between working memory capacity and broad measures of cognitive ability in healthy adults and people with schizophrenia. *Neuropsychology*, *27*(2), 220–229.
- Johnson-Selfridge, M., & Zalewski, C. (2001). Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophrenia Bulletin*, *27*(2), 305–316.

- \*<sup>\*\*\*</sup>Jones, L. A., Cardno, a. G., Sanders, R. D., Owen, M. J., & Williams, J. (2001). Sustained and selective attention as measures of genetic liability to schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *48*(2-3), 263–272.
- \*Joober, R., Rouleau, G. a, Lal, S., Dixon, M., O'Driscoll, G., Palmour, R., ... Labelle, A. (2002). Neuropsychological impairments in neuroleptic-responder vs.-nonresponder schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophrenia Research*, *53*(3), 229–238.
- \*Kahn, P. V., Walker, T. M., Williams, T. S., Cornblatt, B. a., Mohs, R. C., & Keefe, R. S. E. (2012). Standardizing the use of the Continuous Performance Test in schizophrenia research: A validation study. *Schizophrenia Research*, *142*(1-3), 153–158.
- Kahneman, D. (1973). *Attention and effort*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall.
- Kallmann, F. J. (1994). The genetic theory of schizophrenia. An analysis of 691 schizophrenic twin index families. 1946. *The American Journal of Psychiatry*, *151*(6 Suppl), 188–198.
- Kavanagh, D. H., Tansey, K. E., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2015). Schizophrenia genetics: emerging themes for a complex disorder. *Molecular Psychiatry*, *20*(1), 72–76.
- Kay, S., Opler, L., & Fiszbein, A. (2000). *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)*. Toronto: Multi-Health Systems.
- Keefe, R. S. (1995). The contribution of neuropsychology to psychiatry. *The American Journal of Psychiatry*, *152*(1), 6–15.
- Keefe, R. S. (2008). Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *7*(1), 22–28.
- Keefe, R. S. E., Seidman, L. J., Christensen, B. K., Hamer, R. M., Sharma, T., Sitskoorn, M. M., ... Lieberman, J. A. (2006). Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. *Biological Psychiatry*, *59*(2), 97–105.
- Keefe, R. S., & Harvey, P. D. (2012). Cognitive impairment in schizophrenia. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (213), 11–37.
- Keefe, R., Sweeny, J., Gu, H., Hamer, R., Perkins, D., McEvoy, J., & Lieberman, J. (2007). Effects of Olanzapine, Qu etiapine, and Risperidone on Neurocognitive Function in Early Psychosis: A Randomized, Double-Blind 52-Week Comparison. *American Journal of Psychiatry*, *164*(7), 1061–1071.

- Keilp, J. G., Herrera, J., Stritzke, P., & Cornblatt, B. A. (1997). The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): III. Brain functioning during performance of numbers and shapes subtasks. *Psychiatry Research, 74*(1), 35–45.
- \*Kelemen, O., Nagy, O., Mátyássy, A., Bitter, I., Benedek, G., Vidnyánszky, Z., & Kéri, S. (2007). How well do patients with schizophrenia track multiple moving targets? *Neuropsychology, 21*(3), 319–325.
- Kendler, K. (1990). The Super-Normal Control Group in Psychiatric Genetics: Possible Artifactual Evidence for Coaggregation. *Psychiatric Genetics, 1*, 45–53.
- Kendler, K. S. (1983). Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry, 140*(11), 1413–1425.
- Kendler, K. S., McGuire, M., Gruenberg, A. M., O’Hare, A., Spellman, M., & Walsh, D. (1993). The Roscommon Family Study. III. Schizophrenia-related personality disorders in relatives. *Archives of General Psychiatry, 50*(10), 781–788.
- Kendler, K. S., McGuire, M., Gruenberg, A. M., & Walsh, D. (1994). An epidemiologic, clinical, and family study of simple schizophrenia in County Roscommon, Ireland. *The American Journal of Psychiatry, 151*(1), 27–34.
- \*Kéri, S., Kiss, I., Kelemen, O., Benedek, G., & Janka, Z. (2005). Anomalous visual experiences, negative symptoms, perceptual organization and the magnocellular pathway in schizophrenia: a shared construct? *Psychological Medicine, 35*(10), 1445–1455.
- Kern, R. S., Gold, J. M., Dickinson, D., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Baade, L. E., ... Marder, S. R. (2011). The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: Results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophrenia Research, 126*(1-3), 124–131.
- Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., & Deng, B. H. (2004). NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 72*(1), 11–19.
- Kern, R. S., Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Baade, L. E., Fenton, W. S., Gold, J. M., ... Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: Co-norming and standardization. *American Journal of Psychiatry, 165*(2), 214–220.
- Kety, S. S., Wender, P. H., Jacobsen, B., Ingraham, L. J., Jansson, L., Faber, B., & Kinney, D. K. (1994). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry, 51*(6), 442–55.

- Kietzman, M., Spring, B., & Zubin, J. (1983). Perception, cognition, and attention. In H. Kaplan, A. Freedman, & B. y B. J. S. Sadock (Eds.), *Comprehensive textbook of psychiatry / III*. Baltimore: Williams y Wilkins.
- \*Knott, V., Mahoney, C., Labelle, A., Ripley, C., Cavazzoni, P., & Jones, B. (1999). Event-related potentials in schizophrenic patients during a degraded stimulus version of the visual continuous performance task. *Schizophrenia Research*, *35*(3), 263–278.
- Knowles, E. E. M., David, A. S., & Reichenberg, A. (2010). Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(7), 828–835.
- Krabbendam, L., Arts, B., Os, J. van, & Aleman, A. (2005). Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophrenia Research*, *80*(23), 137–149.
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. Edimburgo: Livingstone.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R., & Tsuang, M. T. (2000). The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*(4), 743–752.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Pepple, J. R., Lyons, M. J., Tsuang, M. T., & Faraone, S. V. (1994). Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies. *Schizophrenia Bulletin*, *20*(1), 103–119.
- Krysta, K., Murawiec, S., Klasik, A., Wiglusz, M. S., & Krupka-Matuszczyk, I. (2013). Sex-specific differences in cognitive functioning among schizophrenic patients. *Psychiatria Danubina*, *25 Suppl 2*, S244–6.
- \*\*\*,\*\*\* Kumar, C. T. S., Christodoulou, T., Vyas, N. S., Kyriakopoulos, M., Corrigall, R., Reichenberg, A., & Frangou, S. (2010). Deficits in visual sustained attention differentiate genetic liability and disease expression for Schizophrenia from Bipolar Disorder. *Schizophrenia Research*, *124*(1-3), 152–160.
- Kurtz, M. (2005). Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia Research*, *74*(1), 15–26.
- Kurtz, M. M., Ragland, J. D., Bilker, W., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2001). Comparison of the continuous performance test with and without working memory demands in healthy controls and patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *48*(2-3), 307–316.
- LaBerge, D. (1995). *Attentional processing: The brain's art of mindfulness*. Harvard University Press.

- <sup>\*,\*\*</sup> Laes, J. R., & Sponheim, S. R. (2006). Does cognition predict community function only in schizophrenia?: A study of schizophrenia patients, bipolar affective disorder patients, and community control subjects. *Schizophrenia Research*, *84*(1), 121–131.
- Langner, R., & Eickhoff, S. (2013). Sustaining attention to simple tasks: A meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention. *Psychological Bulletin*, *139*(4), 870–900.
- <sup>\*</sup> Laurent, A., Biloa-Tang, M., Bougerol, T., Duly, D., Anchisi, A., Bosson, J., ... Dalery, J. (2000). Executive/attentional performance and measures of schizotypy in patients with schizophrenia and in their nonpsychotic first-degree relatives. *Schizophrenia Research*, *46*(2-3), 269–283.
- <sup>\*,\*\*\*</sup> Laurent, A., Saoud, M., Bougerol, T., D'Amato, T., Anchisi, A. M., Biloa-Tang, M., ... Rochet, T. (1999). Attentional deficits in patients with schizophrenia and in their non- psychotic first-degree relatives. *Psychiatry Research*, *89*(3), 147–159.
- Laws, K. R. (1999). A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: general intellectual deficit in disguise? *Cognitive Neuropsychiatry*, *4*(1), 1–30.
- <sup>\*</sup> Laywer, G., Nyman, H., Agartz, I., Arnborg, S., Jönsson, E. G., Sedvall, G. C., y Hall, H. (2006). Morphological correlates to cognitive dysfunction in schizophrenia as studied with Bayesian regression. *BMC Psychiatry*, *6*, 31.
- <sup>\*,\*\*</sup> Lee, J., Altshuler, L., Glahn, D., Miklowitz, D., Ochsner, K., y Green, M. (2013). Social and nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia: relative levels of impairment. *American Journal of Psychiatry*, *170*(3), 334–341.
- Lee, J., & Park, S. (2006). The role of stimulus salience in CPT-AX performance of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, *81*(2006), 191–197.
- <sup>\*</sup> Lee, K.-H., Tsoi, D. T., Khokhar, W. a., Swalli, J. S., Gee, K., Pluck, G., y Woodruff, P. W. R. (2012). Performance on the continuous performance test under parametric increase of working memory load in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *197*(3), 350–352.
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, *140*(2), 113–124.
- Lee, W., Bindman, J., Ford, T., Glozier, N., Moran, P., Stewart, R., & Hotopf, M. (2007). Bias in psychiatric case-control studies: literature survey. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *190*(3), 204–209.

- Lencz, T., Knowles, E., Davies, G., Guha, S., Liewald, D. C., Starr, J. M., ... Malhotra, A. K. (2014). Molecular genetic evidence for overlap between general cognitive ability and risk for schizophrenia: a report from the Cognitive Genomics consorTium (COGENT). *Molecular Psychiatry*, *19*(2), 168–174.
- \*\*\* Lennertz, L., Wagner, M., Frommann, I., Schulze-Rauschenbach, S., Schuhmacher, A., Kühn, K. U., ... Mössner, R. (2010). A coding variant of the novel serotonin receptor subunit 5-HT3E influences sustained attention in schizophrenia patients. *European Neuropsychopharmacology*, *20*(6), 414–420.
- Lenzenweger, M. F., Cornblatt, B. A., & Putnick, M. (1991). Schizotypy and sustained attention. *Journal of Abnormal Psychology*, *100*(1), 84–89.
- Lewis, R. (2004). Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *29*(2), 102–113.
- Li, C. S. R. (2004). Do schizophrenia patients make more perseverative than non-perseverative errors on the Wisconsin Card Sorting Test? A meta-analytic study. *Psychiatry Research*, *129*(2), 179–190.
- Li, C.-S. R. (2002). Impaired detection of visual motion in schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *26*, 929–934.
- Lim, J., & Dinges, D. (2008). Sleep deprivation and vigilant attention. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1129*(305-322).
- \* Lin, Y. T., Liu, C. M., Chiu, M. J., Liu, C. C., Chien, Y. L., Hwang, T. J., ... Hwu, H. G. (2012). Differentiation of schizophrenia patients from healthy subjects by mismatch negativity and neuropsychological tests. *PLoS ONE*, *7*(4).
- \*\* Liu, S., Chiu, C.-H., Chang, C.-J., Hwang, T.-J., Hwu, H.-G., & Chen, W. J. (2002). Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *The American Journal of Psychiatry*, *159*(6), 975–982.
- Liu, S. K., Chen, W. J., Chang, C. J., & Lin, H. N. (2000). Effects of atypical neuroleptics on sustained attention deficits in schizophrenia: a trial of risperidone versus haloperidol. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *22*(3), 311–319.
- Liu, S. K., Hwu, H. G., & Chen, W. J. (1997). Clinical symptom dimensions and deficits on the Continuous Performance Test in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *25*(3), 211–219.

- \*Liu, X., Lai, Y., Wang, X., Hao, C., Chen, L., Zhou, Z., Yu, X., y Hong, N. (2013). Reduced white matter integrity and cognitive deficit in never-medicated chronic schizophrenia: A diffusion tensor study using TBSS. *Behavioural Brain Research*, 252, 157–163.
- Luck, S. J., & Gold, J. M. (2008). The construct of attention in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(1), 34–39.
- \*Lystad, J. U., Falkum, E., Mohn, C., Haaland, V. Ø., Bull, H., Evensen, S., Bull, H., Evensen, S., Rund, B.R., y Ueland, T. (2014). The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Performance and functional correlates. *Psychiatry Research*, 220(3), 1094–1101.
- MacDonald, A., & Schulz, S. (2009). What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 493–508.
- MacDonald, A. W., & Carter, C. S. (2003). Event-related FMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 112(4), 689–697.
- \*\*\*\* MacDonald, A. W., Pogue-Geile, M. F., Johnson, M. K., & Carter, C. S. (2003). A specific deficit in context processing in the unaffected siblings of patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60, 57–65.
- Mackworth, N. H. (1948). The breakdown of vigilance during prolonged visual search. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 1(1), 6–21.
- \*\*\*\* Maier, W., Franke, P., Hain, C., Kopp, B., & Rist, F. (1992). Neuropsychological indicators of the vulnerability to schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 16(703-715).
- Malhotra, A.K. y Schooler, N.R. (2014). Cognitive Impairment in Schizophrenia Across the Course of Illness. Recuperado de: <http://cognition.currentpsychiatry.com/>
- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders*, 13(4), 334–42.
- \*Mass, R., Wolf, K., Wagner, M., & Haasen, C. (2000a). Differential sustained attention/vigilance changes over time in schizophrenics and controls during a degraded stimulus Continuous Performance Test. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250(1), 24–30.

- \*McCleery, A., Ventura, J., Kern, R. S., Subotnik, K. L., Gretchen-Doorly, D., Green, M. F., ... Nuechterlein, K. H. (2014). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophrenia Research*, *157*(1-3), 33–39.
- McGhie, A., & Chapman, J. (1961). Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British Journal of Medical Psychology*, *34*, 103–116.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*, *30*(1), 67–76.
- McGurk, S., Twamley, E., Sitzer, D., McHugo, G., & Mueser, K. (2007). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *164*(12), 1791–1802.
- Meehl, P. E. (1962). Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist*, *17*(2), 827–838.
- 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.
- Mesulam, M. (1990). Large scale neurocognitive networks and distributed processing for attention. *Annals of Neurology*, *28*(5), 597–613.
- \*,\*\* Michie, P. T., Kent, A., Stienstra, R., Castine, R., Johnston, J., Dedman, K., ... Jablensky, a. (2000). Phenotypic markers as risk factors in schizophrenia: neurocognitive functions. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *34 Suppl*, S74–S85.
- Miller, G. A., & Rockstroh, B. (2013). Endophenotypes in psychopathology research: where do we stand? *Annual Review of Clinical Psychology*, *9*, 177–213.
- Mirsky, A., & Duncan, C. (2001). A nosology of disorders of attention. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *931*, 17–32.
- Mirsky, A. F., & Duncan, C. C. (1986). Etiology and expression of schizophrenia: Neurobiological and psychosocial factors. *Annual Review of Psychology*, *37*, 291–319.
- \*Mirzakhani, H., Singh, F., Seeber, K., Shafer, K., & Cadenhead, K. (2013). A developmental look at the attentional system in the at risk and first episode of psychosis: Age related changes in attention along the psychosis spectrum. *Cognitive Neuropsychiatry*, *18*, 26–43.
- 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), 1206–27.

Moher, D. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), 264.

\*Montalvo, I., Gutiérrez-Zotes, A., Creus, M., Monseny, R., Ortega, L., Franch, J., Lawrie, S.M., Reynolds, R.M., Vilella, E., y Labad, J. (2014). Increased prolactin levels are associated with impaired processing speed in subjects with early psychosis. *PLoS ONE*, 9(2).

\*\*\*Morisano, D., Wing, V. C., Sacco, K. a., Arenovich, T., & George, T. P. (2013). Effects of tobacco smoking on neuropsychological function in schizophrenia in comparison to other psychiatric disorders and non-psychiatric controls. *American Journal on Addictions*, 22(1), 46–53.

\*Morrens, M., Hulstijn, W., Van Hecke, J., Peuskens, J., y Sabbe, B. G. C. (2006). Sensorimotor and cognitive slowing in schizophrenia as measured by the Symbol Digit Substitution Test. *Journal of Psychiatric Research*, 40(3), 200–206.

\*\*\*\*Mulet, B., Valero, J., Gutiérrez-Zotes, A., Montserrat, C., Cortés, M. J., Jarrod, M., ... Labad, A. (2007). Sustained and selective attention deficits as vulnerability markers to psychosis. *European Psychiatry*, 22(2007), 171–176.

Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal*, 295, 681–682.

Mussgay, L., & Hertwig, R. (1990). Signal detection indices in schizophrenics on a visual, auditory, and bimodal Continuous Performance Test. *Schizophrenia Research*, 3, 303–310.

\*Must, A., Janka, Z., Benedek, G., y Kéri, S. (2004). Reduced facilitation effect of collinear flankers on contrast detection reveals impaired lateral connectivity in the visual cortex of schizophrenia patients. *Neuroscience Letters*, 357(2), 131–134.

Myles-Worsley, M., Ord, L. M., Ngiralmu, H., Weaver, S., Blailles, F., & Faraone, S. V. (2007). The Palau Early Psychosis Study: Neurocognitive functioning in high-risk adolescents. *Schizophrenia Research*, 89(2007), 299–307.

\*\*\*\*Nam, H., Kim, N., Park, T., Oh, S., Jeon, H., Yoon, S., ... Hong, K. (2009). Cognitive profiles of healthy siblings of schizophrenia patients: application of the cognitive domains of the MATRICS consensus battery. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(4), 452–460.

National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. (2014). *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management*. National Institute for Health and Care Excellence.

- Neale, J., & Oltmanns, T. (1980). *Schizophrenia*. New York: Wiley.
- Neiderhiser, J. M. (2001). Understanding the roles of genome and envirome: methods in genetic epidemiology. *The British Journal of Psychiatry*, *178*(40), 12s–17.
- Nelson, E. B., Sax, K. W., & Strakowski, S. M. (1998). Attentional performance in patients with psychotic and nonpsychotic major depression and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *155*(1), 137–139.
- \*Nestor, P. G., Faux, S. F., McCarley, R. W., Shenton, M. E., y Sands, S. F. (1990). Measurement of visual sustained attention in schizophrenia using signal detection analysis and a newly developed computerized CPT task. *Schizophrenia Research*, *3*(5-6), 329–332.
- \*Ng, R. M. K. (2002). High-load Continuous Performance Tests and Psychosis-proneness in Hong Kong Chinese People, *12*(4), 6–13.
- \*Niendam, T. A., Lesh, T. A., Yoon, J., Westphal, A. J., Hutchison, N., Daniel Ragland, J., Solomon, M., Minzenberg, R., y Carter, C. S. (2014). Impaired context processing as a potential marker of psychosis risk state. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *221*(1), 13–20.
- \*Nienow, T. M., Docherty, N. M., Cohen, A. S., y Dinzeo, T. J. (2006). Attentional dysfunction, social perception, and social competence: what is the nature of the relationship? *Journal of Abnormal Psychology*, *115*, 408–417.
- 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.
- \*Noh, J., Kim, J. H., Hong, K. S., Kim, N., Nam, H. J., Lee, D., y Yoon, S. C. (2010). Factor structure of the neurocognitive tests: An application of the confirmative factor analysis in stabilized Schizophrenia patients. *Journal of Korean Medical Science*, *25*(2), 276–282.
- Nuechterlein, K. (1983). Signal detection in vigilance tasks and behavioral attributes among offspring of schizophrenic mothers and among hyperactive children. *Journal of Abnormal Psychology*, *92*, 4–28.
- Nuechterlein, K., & Dawson, M. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin*, *10*(2), 300–312.

- Nuechterlein, K. H. (1991). Vigilance in schizophrenia and related disorders. In *Handbook of Schizophrenia, Neuropsychology, Psychophysiology and Information Processing* (pp. 397–433). Amsterdam: Elsevier Sciences Publishers.
- 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., Dawson, M. E., Gitlin, M., Ventura, J., Goldstein, M. J., Snyder, K. S., ... Mintz, J. (1992). Developmental Processes in Schizophrenic Disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophrenia Bulletin*, *18*(3), 387–425.
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., & Green, M. F. (1994). Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, *384*, 71–79.
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., Ventura, J., Fogelson, D., Gitlin, M., & Mintz, J. (1991). Testing vulnerability models: Stability of potential vulnerability indicators across clinical state. In H. Häfner & W. F. Gattafz (Eds.), *Search for the causes of schizophrenia. Vol II* (pp. 177–191). Berlin: Springer-Verlag.
- Nuechterlein, K. H., Edell, W. S., Norris, M., & Dawson, M. E. (1986). Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, *12*(3), 408–426.
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., ... 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., Green, M. J., Calkins, M. E., Greenwood, T., Gur, R. E., Gur, R. C., ... Braff, D. L. (2015). Attention/vigilance in schizophrenia: Performance results from a large multi-site study of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophrenia Research*, *163* (1-3), 38-46.
- Nuechterlein, K. H., Parasuraman, R., & Jiang, Q. (1983). Visual sustained attention: image degradation produces rapid sensitivity decrement over time. *Science*, *220*(4594), 327–329.

- Nuechterlein, K. H., Subotnik, K. L., Green, M. F., Ventura, J., Asarnow, R. F., Gitlin, M. J., ... Mintz, J. (2011). Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *37 Suppl 2*, S33–40.
- \*Obiols, J., Clos, M., Garcia-Domingo, E., de Trinchera, I., y Domenech, E. (1992). Sustained attention deficit in young schizophrenic and schizotypic men. *Psychological Reports*, *71*(3), 1131–1136.
- Obiols, J., García-Domingo, M., de Trinchera, I., & Doménech, E. (1993). Psychometric schizotypy and sustained attention in young males. *Personality and Individual Differences*, *14*(2), 381–384.
- \*Ohi, K., Hashimoto, R., Yasuda, Y., Fukumoto, M., Nemoto, K., Ohnishi, T., ... Takeda, M. (2013). The AKT1 gene is associated with attention and brain morphology in schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *14*, 100–113.
- Oliva-Moreno, J., López-Bastida, J., Osuna-Guerrero, R., Montejo-González, A. L., & Duque-González, 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.
- Organización Mundial de la Salud Clasificación de la CIE-10 de los trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico (1992). Madrid: Meditor
- Orwin, R. G. (1983). A fail-safe N for effect size in meta-analysis. *Journal of Educational Statistics*, *8*, 157–159.
- Orzack, M. H., & Kornetsky, C. (1966). Attention dysfunction in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *14*(3), 323–326.
- Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychology Review*, *19*(3), 365–384.
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., ... Jeste, D. V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, *11*(3), 437–446.
- Pandurangi, A. K., Sax, K. W., Pelonero, A. L., & Goldberg, S. C. (1994). Sustained attention and positive formal thought disorder in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *13*(2), 109–116.
- Parasuraman, R. (1984). Sustained attention in detection and discrimination. In R. Parasuraman & D. Davies (Eds.), *Varieties of Attention* (pp. 243–271). New York: Academic Press.

- Parnas, J., Cannon, T. D., Jacobsen, B., Schulsinger, H., Schulsinger, F., & Mednick, S. A. (1993). Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in the offspring of schizophrenic mothers. Results from the Copenhagen High-Risk Study. *Archives of General Psychiatry*, *50*(9), 707–714.
- Pastor, A., Blanco, A., & Navarro, D. (2010). *Manual de rehabilitación del trastorno mental grave*. Madrid: Síntesis.
- Pelletier, M., Achim, A. M., Montoya, A., Lal, S., & Lepage, M. (2005). Cognitive and clinical moderators of recognition memory in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *74*(2-3), 233–252.
- \*Pérez-Iglesias, R., Tordesillas-Gutiérrez, D., McGuire, P. K., Barker, G. J., Roiz-Santiañez, R., Mata, I., de Lucas, E.M., Rodríguez-Sánchez, J.M., Ayesa-Arriola, R., Vázquez-Barquero, J.L., y Crespo-Facorro, B. (2010). White matter integrity and cognitive impairment in first-episode psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(4), 451–458.
- \*Pietrzak, R. H., Olver, J., Norman, T., Piskulic, D., Maruff, P., y Snyder, P. J. (2009). A comparison of the CogState Schizophrenia Battery and the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *31*(7), 848–859.
- Piskulic, D., Olver, J. S., Norman, T. R., & Maruff, P. (2007). Behavioural studies of spatial working memory dysfunction in schizophrenia: A quantitative literature review. *Psychiatry Research*, *150*(2), 111–121.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 25–42.
- \*Pukrop, R., Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., Bechdolf, A., ... Klosterkötter, J. (2006). Neurocognitive functioning in subjects at risk for a first episode of psychosis compared with first- and multiple-episode schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(8), 1388–1407.
- \*Pukrop, R., Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Bechdolf, A., Brockhaus-Dumke, A., y Klosterkötter, J. (2007). Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis: Comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis. *Schizophrenia Research*, *92*, 116–125.

- \*\*\* Purdon, S., Valiakalayil, A., Hanstock, C. C., Seres, P., & Tibbo, P. (2008). Elevated 3T proton MRS glutamate levels associated with poor Continuous Performance Test (CPT-0X) scores and genetic risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *99*(1-3), 218–224.
- Quraishi, S., & Frangou, S. (2002). Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of Affective Disorders*, *72*(3), 209–226.
- Rajji, T. K., Ismail, Z., & Mulsant, B. H. (2009). Age at onset and cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *195*(4), 286–293.
- \*Rajji, T., Voineskos, A., & Butters, M. (2013). Cognitive performance of individuals with schizophrenia across seven decades: a study using the MATRICS consensus cognitive battery. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *21*(2), 108–118.
- Rangel, A., Muñoz, C., Ocampo, M., Escobar, M., Botero, S., Marín, C., ... García, J. (2015). Subtipos neurocognitivos de esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *43*(3), 80–90.
- \*Rapisarda, A., Kraus, M., Tan, Y. W., Lam, M., Eng, G. K., Lee, J., ... Keefe, R. S. E. (2014). The Continuous Performance Test, Identical Pairs: norms, reliability and performance in healthy controls and patients with schizophrenia in Singapore. *Schizophrenia Research*, *156*(2-3), 233–240.
- Rawlings, D., & Goldberg, M. (2001). Correlating a measure of sustained attention with a multi-dimensional measure of schizotypal traits. *Personality and Individual Differences*, *31*(3), 421–431.
- Read, J., Mosher, L. R., & Bentall, R. P. (2006). *Modelos de Locura: Aproximaciones psicológicas, sociales y biológicas en la esquizofrenia*. Barcelona: Herder.
- \*Rentrop, M., Rodewald, K., Roth, A., Simon, J., Walther, S., Fiedler, P., Weisbrod, M., y Kaiser, S. (2010). Intra-individual variability in high-functioning patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *178*(1), 27–32.
- Riccio, C. A., Reynolds, C. R., & Lowe, P. (2001). *Clinical applications of Continuous Performance Tests. Measuring attention and impulsive responding in children and adults*. Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc.
- Riccio, C. A., Reynolds, C. R., Lowe, P., & Moore, J. J. (2002). The Continuous Performance Test: a window on the neural substrates for attention? *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *17*(3), 235–272.

- \*<sup>\*\*\*</sup>Richard, A. E., Carter, C. S., Cohen, J. D., & Cho, R. Y. (2013). Persistence, diagnostic specificity and genetic liability for context-processing deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *147*(1), 75–80.
- \*Riley, E. M., McGovern, D., Mockler, D., Doku, V. C., O'Ceallaigh, S., Fannon, D. G., Tennakoon, L., Santamaría, M., Soni, W., Morris, R.G., y Sharma, T. (2000). Neuropsychological functioning in first-episode psychosis--evidence of specific deficits. *Schizophrenia Research*, *43*(1), 47–55.
- \*Rissling, A. J., Park, S. H., Young, J. W., Rissling, M. B., Sugar, C. a., Sprock, J., ... Light, G. a. (2013). Demand and modality of directed attention modulate “pre-attentive” sensory processes in schizophrenia patients and nonpsychiatric controls. *Schizophrenia Research*, *146*(1-3), 326–335.
- Ritsner, M., & Gottesman, I. (2011). The schizophrenia construct after 100 years of challenges. In *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume I* (pp. 1–44). Springer Netherlands.
- Ritsner, M. S. (2007). Predicting quality of life impairment in chronic schizophrenia from cognitive variables. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, *16*(6), 929–937.
- Robertson, I., Manly, T., Andrade, J., Baddeley, B. T., & Yiend, J. (1997). Oops!': performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia*, *35*, 747–758.
- Rodríguez-Jimenez, R., Bagney, a., Garcia-Navarro, C., Aparicio, a. I., Lopez-Anton, R., Moreno-Ortega, M., ... Palomo, T. (2012). The MATRICS consensus Cognitive battery (MCCB): Co-norming and standardization in Spain. *Schizophrenia Research*, *134*(2-3), 279–284.
- Rodríguez-Sánchez, J. M., Crespo-Facorro, B., González-Blanch, C., Perez-Iglesias, R., & Vázquez-Barquero, J. L. (2007). Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: the processing speed hypothesis. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, *51*, s107–10.
- \*Roh, S., Hoepfner, S. S., Schoenfeld, D., Fullerton, C. a., Stoeckel, L. E., & Evins, a. E. (2014). Acute effects of mecamylamine and varenicline on cognitive performance in non-smokers with and without schizophrenia. *Psychopharmacology*, *231*(4), 765–775.
- \*<sup>\*\*</sup>Roitman, S. E., Cornblatt, B. A., Bergman, A., Obuchowski, M., Mitropoulou, V., Keefe, R. S. E., Silverman, J.L., y Siever, L. J. (1997). Attentional functioning in schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, *154*(5), 655–660.
- Rosenberg, M., Adams, D., & Gurevitch, J. (2000). MetaWin. Massachusetts: Sinauer, Sunderland.

- Rosenthal, D. (1970). *Genetic theory of abnormal behavior*. New York: McGraw-Hill.
- Rosenthal, R. (1979). The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological Bulletin*, *86*, 638–641.
- Rosenthal, R. (1994). Parametric measures of effect size. En H. Cooper y L. Hedges (Eds.), *The Handbook of Research Synthesis* (pp. 231–244). New York: Russell Sage Foundation.
- Rosenthal, R. (1995). Writing meta-analytic reviews. *Psychological Bulletin*, *118*(2), 183–192.
- Rosenthal, R., & DiMatteo, M. R. (2001). Meta-analysis: recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Annual Review of Psychology*, *52*, 59–82.
- Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome, E. D., & Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, *20*(5), 343–350.
- Ruiz-Vargas, J. (1987). *Esquizofrenia: Un enfoque cognitivo*. Madrid: Alianza Editorial.
- Ruiz-Vargas, J. M. (1991). Psicología cognitiva y esquizofrenia: Una aproximación teórica. In C. Castilla del Pino, J. M. Ruiz-Vargas, P. Adarraga, M. Belinchón, & M. Vizcarro (Eds.), *Aspectos cognitivos de la esquizofrenia* (pp. 57–69). Madrid: Editorial Trotta.
- Ruiz-Vargas, J. M., & Botella, J. (1987). Atención. In J. M. Ruiz-Vargas (Ed.), *Esquizofrenia: Un enfoque cognitivo*. Madrid: Alianza Editorial.
- Rund, B. R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, *24*(3), 425–435.
- \*\*\*Rund, B. R., Sundet, K., Asbjørnsen, A., Egeland, J., Landrø, N. I., Lund, A., Roness, A., Stordal, K.L., y Hugdahl, K. (2006). Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *113*(4), 350–359.
- Rund, B. R., & Borg, N. E. (1999). Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *100*(2), 85–95.
- Rutschmann, J., Cornblatt, B. A., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1977). Sustained Attention in Children at Risk for Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *34*, 571–575.
- \*Sacco, K., Termine, A., Seyal, A., Dudas, M. M., Vessicchio, J. C., Krishnan-Sarin, S., Jatlow, P.I., Wexler, B.E., y George, T. P. (2005). Effects of Cigarette Smoking on Spatial Working Memory and Attentional Deficits in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *62*(June), 649–659.

- Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. A., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *312*(7023), 71–72.
- Sackett, D., Richardson, W., Rosenberg, W., & Haynes, R. (1997). *Medicina Basada en La Evidencia: cómo ejercer y enseñar la MBE*. Madrid: Churchill Livingstone.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, *2*(5), e141.
- \*Salgado-Pineda, P., Baeza, I., Pérez-Gómez, M., Vendrell, P., Junqué, C., Bargalló, N., y Bernardo, M. (2003). Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *NeuroImage*, *19*(2), 365–375.
- \*Salgado-Pineda, P., Junqué, C., Vendrell, P., Baeza, I., Bargalló, N., Falcón, C., & Bernardo, M. (2004). Decreased cerebral activation during CPT performance: Structural and functional deficits in schizophrenic patients. *NeuroImage*, *21*(3), 840–847.
- Sánchez Meca, J. (2010). Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis \*. *Aula Abierta*, *38*(2), 53–64.
- Sánchez-Meca, J. (2008). Meta-análisis de la investigación. In M. Verdugo, M. Crespo, M. Arias, M. Baída, & (Coords.) (Eds.), *Metodología en la investigación sobre discapacidad* (pp. 121–139). Salamanca: Publicación del INICO.
- Sánchez-Meca, J., & Botella, J. (2010). Revisiones sistemáticas y meta-análisis: Herramientas para la práctica profesional. *Papeles Del Psicólogo*, *31*(1), 7–17.
- \*\*\* Sánchez-Morla, E. M., Barabash, A., Martínez-Vizcaíno, V., Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Cabranes-Díaz, J. A., Baca-Baldomero, E., y Gómez, J. L. S. (2009). Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, *169*(3), 220–228.
- Sandford, J., & Turner, A. (1995). *Manual for the Integrated Visual and Auditory (IVA) Continuous Performance Test*. Richmond, VA: Brain Train.
- Sanislow, C., Pine, D., Quinn, K., Kozak, M., Garvey, J., Heinssen, R., ... Cuthbert, B. (2010). Developing constructs for psychopathology research: research domain criteria. *Journal of Abnormal Psychology*, *119*(4), 631–639.
- \*Sanz, J. C., Gómez, V., Vargas, M. L., & Marín, J. J. (2012). Dimensions of attention impairment and negative symptoms in schizophrenia: a multidimensional approach using the Conners continuous

performance test in a Spanish population. *Cognitive and Behavioral Neurology : Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 25(2), 63–71.

<sup>\*,\*\*\*</sup> Saoud, M., D'Amato, T., Gutknecht, C., Triboulet, P., Bertaud, J. P., Marie-Cardine, M., ... Rochet, T. (2000). Neuropsychological deficit in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 26(4), 893–902.

Sarter, M., Givens, B., & Bruno, J. (2001). The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Research Reviews*, 35, 146–160.

<sup>\*</sup>Sax, K. W., Strakowski, S. M., & Keck, P. E. (1998). Attentional improvement following quetiapine fumarate treatment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 33, 151–155.

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.

Schatz, J. (1998). Cognitive processing efficiency in schizophrenia: Generalized vs domain specific deficits. *Schizophrenia Research*, 30(1), 41–49.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427.

<sup>\*\*</sup>Schmand, B., Kuipers, T., Van der Gaag, M., Bosveld, J., Bulthuis, F., & Jellema, M. (1994). Cognitive disorders and negative symptoms as correlates of motivational deficits in psychotic patients. *Psychological Medicine*, 24(4), 869–884.

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. (1997). *Psicopatología Clínica*. Madrid: Triacastela.

Schneider, W., & Shiffrin, R. (1977). Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological Review*, 84, 1–66.

<sup>\*,\*\*</sup> Schretlen, D. J., Cascella, N. G., Meyer, S. M., Kingery, L. R., Testa, S. M., Munro, C. A., ... Pearlson, G. D. (2007). Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 62(2), 179–186.

- Schwartz, S., & Susser, E. (2011). The use of well controls: an unhealthy practice in psychiatric research. *Psychological Medicine, 41*(6), 1127–1131.
- Schweizer, K. (2010). The Relationship of Attention and Intelligence. In A. Gruszka, G. Matthews, & B. Szymura (Eds.), *Handbook of Individual Differences in Cognition. Attention, Memory and Executive Control* (pp. 247–262). New York: Springer.
- \*\*\*Seidman, L. J., Giuliano, A. J., Smith, C. W., Stone, W. S., Glatt, S. J., Meyer, E., ... Cornblatt, B. (2006). Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: Results from the harvard and hillside adolescent high risk studies. *Schizophrenia Bulletin, 32*(3), 507–524.
- Seidman, L. J., Kremen, W. S., Koren, D., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., & Tsuang, M. T. (2002). A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses. *Schizophrenia Research, 53*, 31–44.
- \*\*\*Seidman, L. J., Van Manen, K. J., Turner, W. M., Gamsler, D. M., Faraone, S. V., Goldstein, J. M., & Tsuang, M. T. (1998). The effects of increasing resource demand on vigilance performance in adults with schizophrenia or developmental attentional/learning disorders: A preliminary study. *Schizophrenia Research, 34*(1-2), 101–112.
- Sepede, G., Spano, M. C., Lorusso, M., De Berardis, D., Salerno, R. M., Di Giannantonio, M., & Gambi, F. (2014). Sustained attention in psychosis: Neuroimaging findings. *World Journal of Radiology, 6*(6), 261–273.
- Serper, M. R., Bergman, R. L., & Harvey, P. D. (1990). Medication may be required for the development of automatic information processing in schizophrenia. *Psychiatry Research, 32*(3), 281–288.
- Servan-Schreiber, D., Cohen, J. D., & Steingard, S. (1996). Schizophrenic deficits in the processing of context. A test of a theoretical model. *Archives of General Psychiatry, 53*(12), 1105–1112.
- \*Sevy, S., Burdick, K. E., Visweswarajah, H., Abdelmessih, S., Lukin, M., Yechiam, E., & Bechara, A. (2007). Iowa Gambling Task in schizophrenia: A review and new data in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorders. *Schizophrenia Research, 92*(1-3), 74–84.
- Shadish, W., & Haddock, C. (1994). Combining estimates of effect size. In H. Cooper & L. Hedges (Eds.), *The Handbook of Research Synthesis* (pp. 261–285). New York: Russel Sage Foundation.
- Shakow, D. (1962). Segmental set: a theory of the formal psychological deficit in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 6*, 1–17.

- \*Shan, J. C., Liu, C. M., Chiu, M. J., Liu, C. C., Chien, Y. L., Hwang, T. J., ... Hwu, H. G. (2013). A Diagnostic Model Incorporating P50 Sensory Gating and Neuropsychological Tests for Schizophrenia. *PLoS ONE*, *8*(2), 1–7.
- Sharpe, D. (1997). Of apples and oranges, file drawers and garbage: Why validity issues in meta-analysis will not go away. *Clinical Psychology Review*, *17*(8), 881–901.
- \*Sheffield, J. M., Gold, J. M., Strauss, M. E., Carter, C. S., MacDonald, A. W., Ragland, J. D., Silverstein, S.M., y Barch, D. M. (2014). Common and specific cognitive deficits in schizophrenia: relationships to function. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *14*(1), 161–174.
- \*Shen, C., Popescu, F. C., Hahn, E., Ta, T. T. M., Dettling, M., & Neuhaus, A. H. (2014). Neurocognitive pattern analysis reveals classificatory hierarchy of attention deficits in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(4), 878–885.
- \*Sherr, J. D., Myers, C., Avila, M. T., Elliott, A., Blaxton, T. a., & Thaker, G. K. (2002). The effects of nicotine on specific eye tracking measures in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *52*(7), 721–728.
- Shiffrin, R., & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending, and a general theory. *Psychological Review*, *84*, 127–190.
- \*Siegel, B. V., Nuechterlein, K. H., Abel, L., Wu, J. C., & Buchsbaum, M. S. (1995). Glucose metabolic correlates of continuous performance test performance in adults with a history of infantile autism, schizophrenics, and controls. *Schizophrenia Research*, *17*(1), 85–94.
- Silverstein, S., Light, G., & Palumbo, D. (1998). The Sustained Attention Test: a measure of attentional disturbance. *Computers in Human Behavior*, *14*(3), 463–475.
- Simon, A. E., Cattapan-Ludewig, K., Zmilacher, S., Arbach, D., Gruber, K., Dvorsky, D. N., ... Umbricht, D. (2007). Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(3), 761–771.
- Sitskoorn, M. M., Aleman, A., Ebisch, S. J. H., Appels, M. C. M., & Kahn, R. S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *71*(2-3), 285–295.
- Smid, H. G. O. M., de Witte, M. R., Homminga, I., & van den Bosch, R. J. (2006). Sustained and transient attention in the continuous performance task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(6), 859–883.

- \*Smith, G. L., Large, M. M., Kavanagh, D. J., Karayanidis, F., Barrett, N. a, Michie, P. T., y O'Sullivan, B. T. (1998). Further evidence for a deficit in switching attention in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 107*(3), 390–398.
- Smith, M., & Glass, G. (1977). Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context. *American Psychologist, 32*, 752–760.
- Snitz, B. E., MacDonald, A. W., & Carter, C. S. (2006). Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin, 32*(1), 179–194.
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1989). *Introduction to cognitive rehabilitation. Theory & Practice*. New York: The Guilford Press.
- Spagna, A., Dong, Y., Mackie, M.-A., Li, M., Harvey, P. D., Tian, Y., ... Fan, J. (2015). Clozapine improves the orienting of attention in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 168*(1-2), 285-291.
- Spitzer, R. L. (1978). Research Diagnostic Criteria. *Archives of General Psychiatry, 35*(6), 773.
- \*,\*\*\* Sponheim, S. R., McGuire, K. a., & Stanwyck, J. J. (2006). Neural Anomalies During Sustained Attention in First-Degree Biological Relatives of Schizophrenia Patients. *Biological Psychiatry, 60*, 242–252.
- Stefanopoulou, E., Manoharan, A., Landau, S., Geddes, J. R., Goodwin, G., & Frangou, S. (2009). Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *International Review of Psychiatry, 21*(4), 336–356.
- Sternberg, R. J. (2008). *Cognitive Psychology*. Cengage Learning.
- \*Stirling, J. D., Hellewell, J. S. E., y Ndlovu, D. (2001). Self-monitoring dysfunction and the positive symptoms of schizophrenia. *Psychopathology, 34*, 198–202.
- \*Stratta, P., Daneluzzo, E., Bustini, M., Prosperini, P., & Rossi, A. (2000). Processing of context information in schizophrenia: Relation to clinical symptoms and WCST performance. *Schizophrenia Research, 44*(1), 57–67.
- \*,\*\*\* Straube, E. R., Bischoff, N., Nisch, C., Sauer, H., & Volz, H. P. (2002). Input dysfunction and beyond - An evaluation of CPT components. *Schizophrenia Research, 54*, 131–139.

- \*Strauss, M. E., McLouth, C. J., Barch, D. M., Carter, C. S., Gold, J. M., Luck, S. J., ... Silverstein, S. M. (2014). Temporal stability and moderating effects of age and sex on CNTRaCS task performance. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(4), 835–844.
- Stroup, D., Berlin, J., Morton, S., Olkin, I., Williamson, D., Rennie, D., ... Group, for the M. O. O. S. in E. (MOOSE). (2000). Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology. A Proposal for Reporting. *JAMA*, *283*(15), 2008–2012.
- Sullivan, P. F. (2005). The genetics of schizophrenia. *PLoS Medicine*, *2*(7), e212.
- \*\*\*Suslow, T., & Arolt, V. (1997). Paranoid schizophrenia: non-specificity of neuropsychological vulnerability markers. *Psychiatry Research*, *72*(2), 103–114.
- Szöke, A., Schürhoff, F., Mathieu, F., Meary, A., Ionescu, S., & Leboyer, M. (2005). Tests of executive functions in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, *35*(6), 771–782.
- Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M.-E., Méary, A., Schürhoff, F., & Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *192*(4), 248–257.
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., ... Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*, *150*(1), 3–10.
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*, *102*(1-3), 1–18.
- Tanner, W., & Swets, J. (1954). A decision-making theory of visual detection. *Psychological Review*, *61*(6), 401–409.
- Tarrier, N., Beckett, R., Harwood, S., Baker, A., Yusupoff, L., & Ugarteburu, I. (1993). A trial of two cognitive-behavioural methods of treating drug-resistant residual psychotic symptoms in schizophrenic patients: I. Outcome. *The British Journal of Psychiatry: He Journal of Mental Science*, *162*, 524–532.
- The European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Interactions (EU-GEI) Gene-Environment. (2008). Schizophrenia aetiology: Do gene-environment interactions hold the key? *Schizophrenia Research*, *102*, 21–26.

- Thornicroft, G., Brohan, E., Rose, D., Sartorius, N., & Leese, M. (2009). Global pattern of experienced and anticipated discrimination against people with schizophrenia: a cross-sectional survey. *Lancet*, 373(9661), 408–415.
- Tienari, P. J., & Wynne, L. C. (1994). Adoption studies of schizophrenia. *Annals of Medicine*, 26(4), 233–237.
- Tolman, A., & Kurtz, M. (2012). Neurocognitive predictors of objective and subjective quality of life in individuals with schizophrenia: a meta-analytic investigation. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 304–315.
- Toomey, R., Seidman, L. J., Lyons, M. J., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (1999). Poor perception of nonverbal social-emotional cues in relatives of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 40(2), 121–130.
- \*Torgalsbøen, A. K., Mohn, C., & Rund, B. (2014). Neurocognitive predictors of remission of symptoms and social and role functioning in the early course of first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, 216(1), 1–5.
- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (434), 17–26.
- Trandafir, A., Méary, A., Schürhoff, F., Leboyer, M., & Szöke, A. (2006). Memory tests in first-degree adult relatives of schizophrenic patients: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 81(2-3), 217–226.
- \*Tsuang, H. C., Chen, W. J., Lin, S. H., Chen, T. Y., Chang, Y. L., Huang, K. H., y Lane, H. Y. (2013). Impaired impulse control is associated with a 5-HT2A receptor polymorphism in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 208(2), 105–110.
- \*\*\*Tsuang, H. C., Lin, S. H., Liu, S. K., Hsieh, M. H., Hwang, T. J., Liu, C. M., ... Chen, W. J. (2006). More severe sustained attention deficits in nonpsychotic siblings of multiplex schizophrenia families than in those of simplex ones. *Schizophrenia Research*, 87(1-3), 172–180.
- Tsuang, M. T., Fleming, J. A., Kendler, K. S., & Gruenberg, A. S. (1988). Selection of controls for family studies. Biases and implications. *Archives of General Psychiatry*, 45(11), 1006–1008.
- \*Van Beilen, M., Withaar, F. K., van Zomeren, E. H., van den Bosch, R. J., y Bouma, A. (2006). Deviant strategy on The Modified Six Elements Test in patients with schizophrenia. *The Clinical Neuropsychologist*, 20, 469–479.

- <sup>\*\*\*</sup>Van den Bosch, R. J., Rombouts, R. P., & van Asma, M. J. (1996). What determines continuous performance task performance? *Schizophrenia Bulletin*, *22*(4), 643–651.
- Van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *The Lancet*, *374*(9690), 635–645.
- Van Os, J., Rutten, B. P., & Poulton, R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(6), 1066–1082.
- Van Zomeren, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical Neuropsychology of Attention*. New York: Oxford University Press.
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveise, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., ... Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(4), 661–671.
- Vazquez, C. (1990). Revisiones cuantitativas de la literatura: el meta-análisis. *Evaluacion Psicológica*, *6*(3), 261–288.
- Vazquez, C., & Nieto, M. (2003). Psicología (clínica) basada en la evidencia (PBE): Una revisión conceptual y metodológica. In J. L. Romero (Ed.), *Psicópolis: Paradigmas actuales y alternativos en la psicología contemporánea*. Barcelona: Kairos.
- Vazquez, C., López-Luengo, B., & Florit, A. (1996). Procesamiento de la información y esquizofrenia: hallazgos empíricos y bases teóricas para la rehabilitación. en *Esquizofrenia: fundamentos psicológicos y psiquiátricos de la rehabilitación* (pp. 23–56). Madrid: Siglo Veintiuno de España Editores, S.A.
- <sup>\*</sup>Vázquez, C., Nieto-Moreno, M., Cerviño, M. J., & Fuentenebro, F. (2006). Efectos del incremento de la demanda cognitiva en tareas de atención sostenida en los trastornos esquizofrénicos y la esquizotipia. *Psicothema*, *18*, 221–227.
- <sup>\*</sup>Volz, H., Gaser, C., Häger, F., Rzanny, R., Pönisch, J., Mentzel, H., ... Sauer, H. (1999). Decreased frontal activation in schizophrenics during stimulation with the continuous performance test—a functional magnetic resonance imaging study. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *14*(1), 17–24.
- Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2008). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [STROBE] statement: guidelines for reporting observational studies. *Gaceta Sanitaria*, *22*(2), 144–150.

- Wagener, D. K., Hogarty, G. E., Goldstein, M. J., Asarnow, R. F., & Browne, a. (1986). Information processing and communication deviance in schizophrenic patients and their mothers. *Psychiatry Research, 18*(4), 365–377.
- \*Walters, J. T. R., Rujescu, D., Franke, B., Giegling, I., Vásquez, A. A., Hargreaves, A., ... Owen, M. J. (2013). The role of the major histocompatibility complex region in cognition and brain structure: A schizophrenia GWAS follow-up. *American Journal of Psychiatry, 170*(8), 877–885.
- \*,\*\* Wang, Q., Chan, R., Sun, J., Yao, J., Deng, W., Sun, X., ... Li, T. (2007a). Reaction time of the Continuous Performance Test is an endophenotypic marker for schizophrenia: A study of first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia, their non-psychotic first-degree relatives and healthy population controls. *Schizophrenia Research, 89*(1-3), 293–298.
- Wang, Y., Cui, J., Chan, R., Deng, Y., Shi, H., Hong, X., ... Shum, D. (2009). Meta-analysis of prospective memory in schizophrenia: Nature, extent, and correlates. *Schizophrenia Research, 114*(1-3), 64–70.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 44*(7), 660.
- Wells, G., Shea, B., O’Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Al, E. (2009). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Recuperado de [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm)
- Wesnes, K., & Warburton, D. (1983). Effects of smoking on rapid information processing performance. *Neuropsychobiology, 9*, 223–229.
- West, S., King, V., Carey, T., Lohr, K., McKoy, N., Sutton, S., & Lux, L. (2002). Systems to Rate the Strength Of Scientific Evidence. *Health Services/Technology Assessment Text, National Library of Medicine. AHRQ Publication. N, N° 02-E016.*
- \*Wexler, B., Zhu, H., Bell, M., Nicholls, S., Fullbright, R., Gore, J., ... Peterson, B. (2009). Neuropsychological near normality and brain structure abnormality in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 166*(2), 189–195.
- White, L., Harvey, P. D., Opler, L., & Lindenmayer, J. P. (1997). Empirical Assessment of the Factorial Structure of Clinical Symptoms in Schizophrenia. *Psychopathology, 30*(5), 263–274.

- Whiteford, H. a., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., ... Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, *382*(9904), 1575–1586.
- \*\*Whitney, K. A., Fastenau, P. S., Evans, J. D., y Lysaker, P. H. (2004). Comparative neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder and schizophrenia with and without obsessive-compulsive symptoms. *Schizophrenia Research*, *69*(1), 75–83.
- Wilder-Willis, K. E., Sax, K. W., Rosenberg, H. L., Fleck, D. E., Shear, P. K., & Strakowski, S. M. (2001). Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *3*(2), 58–62.
- Wilk, C. M., Gold, J. M., McMahon, R. P., Humber, K., Iannone, V. N., & Buchanan, R. W. (2005). No, it is not possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal. *Neuropsychology*, *19*(6), 778–786.
- \*Wing, V. C., Bacher, I., Sacco, K. A., & George, T. P. (2011). Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. *Psychiatry Research*, *188*(3), 320–326.
- \*\*\*\*Wittorf, A., Klingberg, S., y Wiedemann, G. (2004). Secondary verbal memory: A potential endophenotype of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *38*, 601–612.
- Wohlberg, G. W., & Kornetsky, C. (1973). Sustained attention in remitted schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, *28*(4), 533–537.
- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). OPremorbid IQ in Schizophrenia : A Meta-Analytic Review. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(5), 579–587.
- World Health Organization. (1977). *International Classification of Diseases* (9th ed.). Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO).
- World Health Organization. (1990). *International Classification of Diseases* (10th ed.). Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO).
- 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), 472–85.
- Zakzanis, K. K. (2001). Statistics to tell the truth, the whole truth, and nothing but the truth. Formulae, illustrative numerical examples, and heuristic interpretation of effect size analyses for neuropsychological researchers. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *16*(7), 653–667.

Zaytseva, Y., Korsakova, N., Agius, M., & Gurovich, I. (2013). Neurocognitive functioning in schizophrenia and during the early phases of psychosis: Targeting cognitive remediation interventions. *BioMed Research International*, 2013.

Zubin, J., & Spring, B. (1977). Vulnerability--a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86(2), 103–126.



## **ANEXOS**



## **ANEXO 1. MANUAL DE CODIFICACIÓN**

**LA ATENCIÓN SOSTENIDA COMO MARCADOR DE VULNERABILIDAD DE LA ESQUIZOFRENIA:**

**UNA SERIE DE META-ANÁLISIS DE ESTUDIOS CON TEST DE EJECUCIÓN CONTINUA (CPT)**

## **PAUTAS GENERALES PARA LA CODIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS PRIMARIOS**

- Para cada uno de los estudios primarios incluidos en las revisiones se codificará la información sobre un conjunto de variables que se definen a continuación.
- Para la codificación de la información, se emplea el Protocolo de Registro informatizado diseñado para tal fin.
- Se han de tener en cuenta las siguientes claves para la codificación de la información:
  - Si la información no está disponible, se deja en blanco en el caso de variables cuantitativas continuas (p. ej., Edad) o se indica “No Informa” (NI) en el caso de variables cualitativas (p.ej., Sexo)
  - Si la información no es aplicable, se codifica N/A.

A continuación, se describen las variables codificadas para cada uno de los tres estudios agrupadas según la clasificación: Extrínsecas, Sustantivas y Metodológicas.

### **ESTUDIO 1. ESQUIZOFRENIA VS. CONTROLES NORMALES**

---

#### **I. CARACTERÍSTICAS EXTRÍNSECAS**

##### **Referencia.-**

Autores, año y fuente de publicación del estudio primario.

##### **Identificación del estudio primario.-**

Apellido del primer autor y año de publicación.

\* En una misma publicación se puede identificar y codificar más de un estudio primario cuando se analiza el rendimiento en tareas CPT en más de un grupo independiente de participantes con esquizofrenia que se diferencian por características específicas y se compara con el rendimiento de más de un grupo control que igualmente se diferencian en estas mismas características (ej. participantes con esquizofrenia fumadores y no fumadores vs. controles fumadores y no fumadores). En estos casos, cada uno de los estudios es tratado de forma independiente, y en la identificación del estudio primario se añade un número romano de forma correlativa. Por ejemplo, si la publicación Barch 2010 contiene dos estudios, cada uno de ellos será identificados como “Barch 2010 I” y “Barch 2010 II”.

### **Año de publicación.-**

### **Zona geográfica de publicación del estudio.-**

Se codifica según la procedencia de los autores de las publicaciones; en caso de que éstos procedan de diferentes zonas geográficas, se codifica la región de procedencia de los participantes en el estudio.

- *África*
- *Asia*
- *Europa*
- *Norteamérica*
- *Oceanía*
- *Sudamérica-Centroamérica*
- *Más de una zona geográfica.*

## **II. CARACTERÍSTICAS SUSTANTIVAS RELACIONADAS CON LA TAREA CPT**

### **Modalidad de CPT.-**

Se codifica el tipo de CPT que se ha empleado en el experimento/estudio, diferenciándose:

- *CPT-X*. En esta modalidad, series de estímulos (generalmente letras, pero también puede ser dígitos) se presentan brevemente de uno en uno, en una secuencia continua; el participante ha de identificar cada vez que el estímulo señal (previamente designado) aparezca en la pantalla del ordenador (i.e. estímulo señal X).
- *CPT de Conner*. En esta modalidad, los participantes han de identificar y presionar la tecla del ordenador siempre que no aparezca un estímulo predeterminado (p.ej., la letra X).
- *CPT-AX*. En esta versión, un carácter o un número precede otro. Los participantes han de pulsar la tecla de ordenador únicamente cada vez que un estímulo (p.ej., letra X) ha sido precedido por otro estímulo definido también previamente (p.ej., letra A). Los estímulos señal pueden ser letras o números (p.ej., secuencia A-X, secuencia 3-7).
- *CPT-AX 70*. Esta versión es similar a la versión CPT-AX, pero se incrementa el porcentaje de estímulos señal. Responde al paradigma de estudio propuesto por Cohen y Servan-Schreiber (1992). La tarea está compuesta por ensayos AY, AX, BY y BX.
- *CPT-DS. CPT con estímulos degradados*. Esta modalidad es similar a *CPT-X*, pero los estímulos tienen cierta degradación; aparecen superpuestos en un fondo de pantalla que contiene puntos o píxeles aleatorios.
- *CPT-IP*. Esta modalidad es similar a la *CPT-AX* pero los estímulos señal no son definidos previamente, sino que es cualquier estímulo de la serie idéntico al que le precede.
- *CPT-AX DS*. Modalidad de CPT-AX en la que se presentan estímulos degradados.
- *Más de un CPT*. Se codifica esta categoría cuando en el estudio se han empleado más de un tipo de CPT.

### **Autores y versión de la tarea CPT.-**

Se codifican la versión y los autores de la modalidad de CPT que se emplea en el estudio. Igualmente, se codifica la referencia de la publicación en la que se describe la modalidad o versión de CPT utilizada.

### **Estímulos.-**

Se codifican en función de las características de los estímulos empleados en la tarea CPT:

- *Dígitos*
- *Letras*
- *Formas*
- *Más de un tipo*, en el caso de que se empleen CPT con diferentes tipos de estímulos (p. ej. versiones de CPT-IP que emplean dígitos y formas).

### **Duración estimular.-**

Se refiere al tiempo de presentación de los estímulos durante la tarea en términos de duración media expresada en milisegundos.

\* Cuando el estudio contiene condiciones experimentales en las que varía la duración de la presentación de los estímulos, en cada una de ellas se computa la puntuación media. Por ejemplo, si en un estudio en la condición experimental A, la duración de los estímulos es de 30 ms. y en la condición experimental B la duración es de 50 ms., se codifica Duración de los estímulos = 40 ms.

### **Densidad estimular.-**

Se refiere al porcentaje de estímulos señal sobre el total de estímulos presentados en la tarea.

\* Si el estudio no informa directamente de esta variable pero proporciona información suficiente para su cálculo (esto es, informa del número total de estímulos y del número total de estímulos señal), se computa según la fórmula:  $n^{\circ}$  estímulos señal /  $n^{\circ}$  total de estímulos \* 100.

### **Duración del intervalo inter-estimular (ISI).-**

Se codifica la duración media del intervalo entre la presentación de estímulos en milisegundos.

\* Cuando en un estudio se emplean condiciones experimentales con diferente duración del ISI, en la codificación del estudio se calcula la puntuación media de los ISI empleados en las diferentes condiciones. Por ejemplo, en estudios que emplean la modalidad CPT-AX 70 en las que en una condición

experimental el ISI tienen una duración de 1.000 ms. y en una segunda condición experimental de 3.000 ms., en Duración del ISI se codifica 2.000 ms.

**Entrenamiento previo a la realización de la tarea CPT.-**

- *Sí*
- *No informa*

**Control de variables externas durante la realización de la tarea (i.e. luz ambiental, brillo de la pantalla, distancia de la pantalla, etc.).-**

- *Sí*
- *No informa*

**Índice de Sensibilidad.-**

Se codifican las puntuaciones medias (desviaciones típicas) de cada grupo de participantes en la variable dependiente Índice de Sensibilidad, de forma independiente y para cada uno de los estudios y experimentos realizados en la publicación incluida en la revisión.

\* Si el estudio proporciona otros estadísticos (F, t y nivel de significación) o el índice tamaño del efecto en la variable Índice de Sensibilidad, se codifican sus valores indicando el tipo de estadístico utilizado.

**III. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS DE LOS PARTICIPANTES**

Para cada uno de los grupos de participantes en el estudio se codifican las siguientes variables:

**Edad (puntuación media y desviación típica).-**

**Sexo.-**

Se codifica el porcentaje y número de hombres.

**Años de educación (puntuación media y desviación típica).-**

#### **IV. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CLÍNICO**

##### **Diagnóstico de los participantes.-**

- *Esquizofrenia*: cuando el grupo clínico está formado únicamente por participantes con diagnóstico de esquizofrenia.
- *Espectro*: cuando los participantes del grupo clínico tienen diagnóstico de esquizofrenia y otros diagnósticos del espectro: trastorno esquizoafectivo y/o trastorno esquizofreniforme.

##### **Criterios diagnósticos.-**

Se indica qué criterios diagnósticos se han empleado para clasificar los participantes del grupo clínico:

- DSM-III; DSM-III-R
- DSM-IV
- DSM-IV-TR
- CIE-10
- CIE-11
- RDC
- Más de 1

**Primer episodio.-** Los participantes tienen un primer episodio psicótico según criterios diagnósticos establecidos:

- *Sí.*
- *No.*

\* Cuando el estudio no proporciona explícitamente información sobre esta variable, se infiere a partir de la edad de inicio del trastorno y la edad de los participantes, o de los años de duración de la enfermedad (siempre que el estudio reporte información de estas variables).

##### **Edad de inicio de la enfermedad (puntuación media).-**

\* Si el estudio proporciona información de la edad media de los participantes en su primera hospitalización, se codifica como la edad de inicio.

##### **Duración (en años) de la enfermedad (puntuación media).-**

##### **Régimen clínico de los participantes.-**

- *Hospitalización/Internamiento.* Los participantes del grupo clínico están hospitalizados o en régimen de internamiento en el momento de realización del estudio.

- *Ambulatorio*. Cuando los participantes viven en la comunidad, o están recibiendo tratamiento en centros de día, en régimen ambulatorio, etc.
- *Mixto*. Los participantes del grupo clínico están hospitalizados y en régimen ambulatorio.

#### **Estado clínico.-**

- *Estable*. El estudio indica explícitamente que los participantes del grupo clínico están estabilizados a nivel psicopatológico o en remisión de sintomatología psicótica.
- *Agudo*. El estudio indica explícitamente que los participantes del grupo clínico están en un nivel psicopatológico agudo.
- *Mixto*. Cuando el estado clínico de los participantes es tanto agudo como estable.

#### **Gravedad psicopatológica.-**

Se codifican las puntuaciones medias (y desviaciones típicas) en las siguientes escalas:

- *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*. Se codifican las puntuaciones totales en esta escala para cualquiera de sus versiones: 16-ítems (Overall y Gorham, 1962), 18-ítems (Overall y Klerit, 1972) o 24-ítems (Lukoff et al., 1986; Ventura et al., 1993). Si el estudio informa de puntuaciones en factores específicos de la BPRS no se codifica.
- *Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS; Andreasen, 1981)*.
- *Escala de Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS, Andreasen, 1984)*.
- *Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS; Kay et al., 1987)*. También se codifican las puntuaciones medias en las siguientes subescalas de la PANSS: Escala Positiva, Negativa y General.

#### **Nivel de funcionamiento.-**

Se codifican las puntuaciones medias (y desviaciones típicas) en las escalas de funcionamiento empleadas en el estudio, especificando el tipo de instrumento empleado para su evaluación.

\* Cuando el estudio emplea más de un instrumento para la evaluación del nivel de funcionamiento, y entre estos se incluye la EEAG, se codifica únicamente la puntuación total en esta escala.

#### **Porcentaje de participantes que reciben tratamiento psicofarmacológico.-**

Se codifica el porcentaje cuando el estudio lo indica explícitamente. \* En los casos en que el estudio informe en general de dosis equivalente de clorpromacina, se infiere que el 100% de los participantes está en recibiendo tratamiento psicofarmacológico y se codifica 100%.

**Tipo de medicación que reciben los participantes.-**

- *Antipsicóticos convencionales* (i.e. haloperidol).
- *Antipsicóticos atípicos* (i.e. risperidona, olanzapina, etc.)
- *Antipsicóticos convencionales y atípicos.*
- *Antipsicóticos sin especificar*, cuando no se especifica el tipo de medicación antipsicótica que reciben los participantes.
- *No reciben medicación*, en el momento del estudio.

**Dosis de antipsicóticos equivalente en clorpromacina.**

Se codifica la puntuación media (en mg.) y la desviación típica.

**V. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS**

**Nº de participantes en el grupo de participantes con esquizofrenia.-**

**Nº de participantes en el grupo control.-**

**Nº total de participantes en el estudio.-** Suma del nº de participantes en el grupo clínico y en el grupo control para cada uno de los estudios codificados.

\* Cuando en un estudio el nº de participantes que realizan la tarea CPT es diferente (generalmente, menor) al nº de participantes en el estudio, se codifica el nº de sujetos que han realizado la tarea CPT.

**Selección de participantes en los grupos clínico y control**

**Ausencia de historia personal de diagnóstico psiquiátrico en el grupo control.-** El estudio informa explícitamente que los participantes del grupo control no tienen historia personal de diagnóstico psiquiátrico.

- *Sí*
- *No informa*

**Ausencia de historia familiar de diagnóstico de esquizofrenia/espectro esquizofrénico en el grupo control.-** El estudio informa explícitamente que los participantes del grupo control no tienen historia familiar de diagnóstico psiquiátrico del espectro esquizofrénico (controles normales sin alto riesgo con criterios de exclusión específicos).

- *Sí*
- *No informa*

#### **Evaluación psicopatológica del grupo control.-**

Se evalúa la gravedad psicopatológica de los participantes del grupo control a través de instrumentos específicos, o se realiza entrevista clínica o diagnóstica para descartar la presencia de diagnóstico psiquiátrico. Se codifica:

- *Sí*
- *No informa*

**El diagnóstico del grupo clínico se establece a través de entrevista estructurada o diagnóstica ligada a criterios diagnósticos (i.e. SCID, SADS, CIDI, etc.)**

- *Sí*
- *No informa*

#### **Equivalencia de los grupos en variables socio-demográficas:**

En las variables sexo, edad y años de educación se codifica la equivalencia de los grupos clínico y control, teniendo en cuenta la información que explícitamente proporciona el estudio. Para cada una de ellas, se codifica:

- *Sí*, cuando el estudio informa explícitamente que los grupos son equivalentes o que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los participantes.
- *No*, cuando el estudio informa explícitamente que los grupos no son equivalentes o que existen diferencias estadísticamente significativas entre los participantes.
- *No informa*, cuando el estudio, aún informando de estas variables (p.ej. nº de hombres en cada uno de los grupos, edad media de los participantes, etc.), no indica si los participantes son equivalentes o no en ellas, o de si existen o no diferencias significativas entre los grupos.

## **ESTUDIO 2. ESQUIZOFRENIA VS. CONTROLES CLÍNICOS**

---

### **I. CARACTERÍSTICAS EXTRÍNECAS**

Se codifican las mismas variables que en el Estudio 1.

### **II. CARACTERÍSTICAS SUSTANTIVAS RELACIONADAS CON LA TAREA CPT**

Se codifican las siguientes variables, con la misma descripción que en el Estudio 1:

- Modalidad de CPT.-
- Autores y versión de la tarea CPT.-
- Estímulos.-
- Duración estimular.-
- Densidad estimular.-
- Duración del intervalo inter-estimular (ISI).-
- Índice de Sensibilidad.-

### **III. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS DE LOS GRUPOS**

Para cada uno de los grupos participantes en el estudio se codifican las siguientes variables:

**Edad (puntuación media y desviación típica).-**

**Sexo.-** Se codifica el porcentaje y número de hombres.

**Años de educación (puntuación media y desviación típica).-**

### **IV. CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS CLÍNICOS**

**Diagnóstico de los participantes con esquizofrenia.-**

- *Esquizofrenia:* cuando el grupo clínico está formado únicamente por participantes con diagnóstico de esquizofrenia.
- *Espectro:* cuando los participantes del grupo clínico tienen diagnóstico de esquizofrenia y otros diagnósticos del espectro: trastorno esquizoafectivo y/o trastorno esquizofreniforme.

#### **Diagnóstico de los participantes del grupo control clínico.-**

- *Tipo de diagnóstico:* se codifica el diagnóstico del grupo control clínico.

#### **Criterios diagnósticos.-**

Se indica qué criterios diagnósticos se han empleado para clasificar los participantes del grupo clínico:

- DSM-III
- DSM-III-R
- DSM-IV
- DSM-IV-TR
- CIE-10
- CIE-11
- RDC
- Más de 1

#### **Presencia de rasgos psicóticos en el grupo control clínico.-**

Los participantes del grupo clínico tienen como diagnóstico principal un trastorno no perteneciente al espectro de los trastornos esquizofrénicos y además presentan rasgos psicóticos en el momento de realización del estudio (p.ej. trastorno bipolar con rasgos psicóticos).

- Sí No

Para cada uno de los grupos participantes en el estudio se codifican las siguientes características:

#### **Edad de inicio de la enfermedad (puntuación media y desviación típica).-**

\* Si el estudio proporciona información de la edad media de los participantes en su primera hospitalización, se codifica como la edad de inicio.

#### **Duración (en años) de la enfermedad (puntuación media y desviación típica).-**

#### **Régimen clínico de los participantes.-**

- *Hospitalización/Internamiento.* Los participantes del grupo clínico están hospitalizados o en régimen de internamiento en el momento de realización del estudio.
- *Ambulatorio.* Cuando los participantes viven en la comunidad, o están recibiendo tratamiento en centros de día, en régimen ambulatorio, etc.
- *Mixto.* Los participantes del grupo clínico están hospitalizados y en régimen ambulatorio.

#### **Estado clínico.-**

- *Estable.* El estudio indica explícitamente que los participantes del grupo clínico están estabilizados a nivel psicopatológico o en remisión de sintomatología psicótica.
- *Agudo.* El estudio indica explícitamente que los participantes del grupo clínico están en un nivel psicopatológico agudo.
- *Mixto.* Cuando el estado clínico de los participantes es tanto agudo como estable.

#### **Porcentaje de participantes que reciben tratamiento psicofarmacológico.-**

Se codifica el porcentaje cuando el estudio lo indica explícitamente.

\* En los casos en que el estudio informe, en general, de dosis equivalente de clorpromacina, se infiere que el 100% de los participantes está en recibiendo tratamiento psicofarmacológico, y se codifica "100%".

### **V. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS**

#### **Nº de participantes en el grupo de participantes con esquizofrenia.-**

#### **Nº de participantes en el grupo control clínico.-**

#### **Nº total de participantes en el estudio.-**

Suma del nº de participantes en el grupo clínico y en el grupo control para cada uno de los estudios codificados.

\* Cuando en un estudio el nº de participantes que realizan la tarea CPT es diferente (generalmente, menor) al nº de participantes en el estudio, se codifica el nº de sujetos que han realizado la tarea CPT.

#### **Selección de participantes en ambos grupos**

**El diagnóstico de ambos grupos se establece a través de entrevista estructurada o diagnóstica ligada a criterios diagnósticos (i.e. SCID, SADS, CIDI, etc.)**

- *Sí*
- *No informa*

**Ausencia de historia familiar de diagnóstico de esquizofrenia/espectro esquizofrénico en el grupo control clínico.-**

El estudio informa explícitamente que los participantes del grupo control no tienen historia familiar de diagnóstico psiquiátrico del espectro esquizofrénico (controles clínicos sin alto riesgo con criterios de exclusión específicos).

- *Sí*
- *No informa*

**Equivalencia de los grupos en variables socio-demográficas y clínicas:**

En las variables sexo, edad, nivel de educación, edad inicio del trastorno, duración del trastorno y medicación se codifica y calcula la equivalencia entre los grupos al igual que en el Estudio 1.

## **ESTUDIO 3. FAMILIARES VS. CONTROLES NORMALES**

---

### **I. CARACTERÍSTICAS EXTRÍNECAS**

Se codifican las mismas variables que en los Estudios 1 y 2.

### **II. CARACTERÍSTICAS SUSTANTIVAS RELACIONADAS CON LA TAREA CPT**

Se codifican las siguientes variables, con la misma descripción que en el Estudio 1:

- Modalidad de CPT.-
- Autores y versión de la tarea CPT.-
- Estímulos.-
- Duración estimular.-
- Densidad estimular.-
- Duración del intervalo inter-estimular (ISI).-
- Índice de Sensibilidad.-

### **III. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS DE LOS PARTICIPANTES**

Para cada uno de los grupos de participantes en el estudio se codifican las siguientes variables:

**Edad (puntuación media y desviación típica).**-

**Sexo.**- Se codifica el porcentaje y número de hombres.

**Años de educación (puntuación media y desviación típica).**-

### **IV. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE FAMILIARES**

**Tipo de familiar.**-

- *Padres*
- *Hermanos*
- *Hijos*
- *Mixto*, grupo formado por más de un tipo de familiar.
- *No específica*, cuando el estudio informa que el grupo está compuesto por familiares de primer grado, sin especificar el tipo de familiares.

#### **Presencia de psicopatología en el grupo de familiares.-**

- *Sí*, cuando el estudio informa que participantes del grupo de familiares tienen diagnóstico psiquiátrico (codificándose el porcentaje de éstos).
- *No*, cuando el estudio informa explícitamente de la ausencia de diagnóstico psiquiátrico en el grupo.
- *No informa*.

#### **Presencia de psicopatología del espectro de los trastornos esquizofrénicos en el grupo de familiares.-**

Cuando se ha codificado "Sí" en el anterior ítem, se codifica:

- *Sí*, si los participantes del grupo de familiares tienen rasgos o trastorno esquizotípico de la personalidad.
- *No*, si los diagnósticos del grupo de familiares no pertenecen al espectro de los trastornos esquizofrénicos.

#### **Diagnóstico de los familiares con esquizofrenia.-**

- *Esquizofrenia*: cuando el grupo clínico está formado únicamente por participantes con diagnóstico de esquizofrenia.
- *Espectro*: cuando los participantes del grupo clínico tienen diagnóstico de esquizofrenia y otros diagnósticos del espectro: trastorno esquizoafectivo y/o trastorno esquizofreniforme.

#### **Criterios diagnósticos.-**

Se indica qué criterios diagnósticos se han empleado para clasificar los participantes del grupo clínico:

- |             |            |
|-------------|------------|
| • DSM-III   | • CIE-10   |
| • DSM-III-R | • CIE-11   |
| • DSM-IV    | • RDC      |
| • DSM-IV-TR | • Más de 1 |

## **V. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS**

**Nº de participantes en el grupo de familiares de personas con esquizofrenia.-**

**Nº de participantes en el grupo control.-**

**Nº total de participantes en el estudio.-** Suma del nº de participantes en el grupo clínico y en el grupo control para cada uno de los estudios codificados.

\* Cuando en un estudio el nº de participantes que realizan la tarea CPT es diferente (generalmente, menor) al nº de participantes en el estudio, se codifica el nº de sujetos que han realizado la tarea CPT.

### **Selección de participantes en el grupo control.-**

**Ausencia de historia personal de diagnóstico psiquiátrico.-**

El estudio informa explícitamente que los participantes del grupo control no tienen historia personal de diagnóstico psiquiátrico.

- *Sí*
- *No informa*

**Ausencia de historia familiar de diagnóstico de esquizofrenia/espectro esquizofrénico.-**

El estudio informa explícitamente que los participantes del grupo control no tienen historia familiar de diagnóstico psiquiátrico del espectro esquizofrénico.

- *Sí*
- *No informa*

**Evaluación psicopatológica.-**

Se evalúa gravedad psicopatológica de los participantes del grupo control a través de instrumentos específicos, o se realiza entrevista clínica o diagnóstica para descartar la presencia de diagnóstico psiquiátrico. Se codifica:

- *Sí*
- *No informa*

### **Comparabilidad o equivalencia de los grupos en variables socio-demográficas:**

Se codifica y analiza al igual que en el estudio 1.

## **ANEXO 2. ESCALAS DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS**



## ANEXO 2.1. Escala de evaluación de la calidad. Estudio 1: Esquizofrenia vs. Controles normales.

### Criterios de puntuación:

- *Puntuación = 1, si el estudio informa de que se cumple el requisito.*
- *Puntuación = 0, si el estudio informa de que no se cumple el requisito o no proporciona información suficiente para valorarlo.*

Rango de puntuaciones: 0-7

### ÍTEMS

<b>Estudio (Nombre del primer autor, año):</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Selección de participantes</b>	
1. <b>Definición de esquizofrenia:</b> Se emplea procedimiento para validar diagnóstico del grupo clínico basado en criterios internacionales.	
2. <b>Selección de controles:</b> se evalúa el grupo control para descartar la presencia de psicopatología.	
3. <b>Definición de controles:</b> el estudio informa de ausencia de antecedentes personales de esquizofrenia.	
4. <b>Definición de controles:</b> el estudio informa de ausencia de antecedentes familiares con esquizofrenia.	
<b>Comparabilidad de los grupos: <i>Los participantes de ambos grupos son equivalentes en:</i></b>	
5. Edad.	
6. Sexo.	
<b>Tamaño muestral</b>	
7. El tamaño muestral del estudio es superior a la mediana del tamaño muestral del total de estudios incluidos.	
<b>Puntuación Total</b>	

**ANEXO 2.2. Escala de evaluación de la calidad. Estudio 2: Esquizofrenia vs. Controles clínicos.**

Criterios de puntuación:

- *Puntuación = 1, si el estudio informa de que se cumple el requisito.*
- *Puntuación = 0, si el estudio informa de que no se cumple el requisito o no proporciona información suficiente para valorarlo.*

Rango de puntuaciones: 0- 12

**ÍTEMS**

<b>Estudio (Nombre del primer autor, año):</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Selección de participantes</b>	
1. <b>Definición de grupos clínicos:</b> Se emplea procedimiento para validar diagnóstico de ambos grupos basado en criterios internacionales.	
2. <b>Selección de controles:</b> En el grupo control clínico, se informa de ausencia de antecedentes de historia familiar de esquizofrenia.	
3. <b>Selección de controles:</b> En el grupo control clínico, se informa de ausencia de antecedentes personales de esquizofrenia.	
<b>Comparabilidad de los grupos: <i>Los participantes de ambos grupos son equivalentes en:</i></b>	
4. Edad.	
5. Sexo.	
6. Años de educación.	
7. Edad de inicio del trastorno.	
8. Duración del trastorno.	
9. Gravedad clínica.	
10. Régimen de tratamiento.	
11. Medicación.	
<b>Tamaño muestral</b>	
12. El tamaño muestral del estudio es superior a la mediana del tamaño muestral del total de estudios incluidos.	
<b>Puntuación Total</b>	

### ANEXO 2.3. Escala de evaluación de la calidad. Estudio 3: Familiares vs. Controles normales.

#### Criterios de puntuación:

- *Puntuación = 1, si el estudio informa de que se cumple el requisito.*
- *Puntuación = 0, si el estudio informa de que no se cumple el requisito o no proporciona información suficiente para valorarlo.*

Rango de puntuaciones: 0-7

#### ÍTEMS

Estudio (Nombre del primer autor, año):	Puntuación
<b>Selección de participantes</b>	
1. <b>Definición de esquizofrenia:</b> Se emplea procedimiento para validar diagnóstico del grupo clínico basado en criterios internacionales.	
2. <b>Selección de controles:</b> se evalúa el grupo control para descartar la presencia de psicopatología.	
3. <b>Definición de controles:</b> el estudio informa de ausencia de antecedentes personales o familiares de esquizofrenia.	
<b>Comparabilidad de los grupos: <i>Los participantes de ambos grupos son equivalentes en:</i></b>	
4. Edad.	
5. Sexo.	
6. Años de Educación.	
<b>Tamaño muestral</b>	
7. El tamaño muestral del estudio es superior a la mediana del tamaño muestral del total de estudios incluidos.	
<b>Puntuación Total</b>	



**ANEXO 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS PRIMARIOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO 1:  
ESQUIZOFRENIA VS. CONTROLES NORMALES**



Anexo 3.1. Características de los estudios y de los participantes (sociodemográficas)

Estudio: Primer Autor y Año (Referencia)	Zona geográfica	Tamaño Muestral			Porcentaje de Hombres			Edad			Años de educación		
		ESZ	CN	TOTAL	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*
<b>Addington 2003</b> (Addington, Brooks y Addington, 2003)	Norteamérica	312	66	378	65,3	57,50	Sí	24,6	22,7	Sí			N.I.
<b>Addington1997</b> (Addington y Addington, 1997)	Norteamérica	59	40	99	67,8	57,00	Sí	33,0	32,6	Sí	11,5	14,5	No
<b>Albus 1997</b> (Albus et al., 1997)	Europa	66	40	106	56,1	50,00	Sí	31,0	29,4	Sí			Sí
<b>Ammani 2014 I</b> (Ammani et al., 2014)	Norteamérica	32	20	52	84,0	70,00	Sí	39,6	40,5	Sí	13,3	13,4	Sí
<b>Ammani 2014 II</b>	Norteamérica	26	9	35	85,0	67,00	Sí	42,6	47,0	Sí	12,6	13,9	Sí
<b>Avila 2006</b> (Avila et al., 2006)	Norteamérica	103	77	180	72,8	49,30	No	42,0	42,0	Sí	12,0	15,0	No
<b>Baek 2012</b> (Baek et al., 2012)	Asia	122	119	241	51,3	48,70	Sí	30,7	27,0	No	14,0	15,5	No
<b>Barch 2003</b> (Barch, Carter, MacDonald, Bravery y Cohen, 2003)	Norteamérica	49	72	121	67,0	61,00	Sí	24,9	23,8	Sí	13,0	15,1	No
<b>Barkataki 2005</b> (Barkataki et al., 2005)	Europa	28	15	43	100,0	100,00	Sí	34,5	32,1	Sí			Sí
<b>Barr 2008</b> (Barr et al., 2008)	Norteamérica	28	32	60	57,1	53,10	Sí	47,0	40,0	No	14,0	16,0	No
<b>Barrantes 2007</b> (Barrantes et al., 2007)	Europa	68	63	131	80,8	55,50	No	25,2	25,7	Sí	11,4	15,9	No
<b>Brambilla 2007</b> (Brambilla et al., 2007)	Norteamérica	24	26	50	54,2	38,46	Sí	36,7	25,5	No			Sí
<b>Becker 2010</b> (Becker et al., 2010)	Europa	17	17	34	76,5	52,10	Sí	20,8	19,4	Sí			N.I.
<b>Birkett 2007</b> (Birkett et al., 2007)	Europa	61	47	108	60,6	46,80	Sí	35,0	34,0	Sí	12,0	13,0	Sí
<b>Bowen 1994</b> (Bowen et al., 1994)	Norteamérica	28	15	43	100,0	100,00	Sí	36,0	31,0	Sí	12,9	13,4	Sí
<b>Broerse 2001</b> (Broerse, Holthausen, van den Bosch, y den Boer, 2001)	Europa	24	20	34	75,0	75,00	Sí	26,5	20,9	No			Sí
<b>Bruder 2011</b> (Bruder et al., 2011)	Norteamérica	81	47	128	59,6	48,90	Sí	30,6	26,6	No	14,0	16,3	No
<b>Buchanan 1997</b> (Buchanan, Straus, Breier, Kirkpatrick y Carpenter, 1997)	Norteamérica	76	27	103	82,3	74,00	Sí	34,4	36,1	Sí	12,4	13,9	No
<b>Buchsbaum 1990</b> (Buchsbaum et al., 1990)	Norteamérica	13	18	31	84,0	77,00	Sí	28,0	26,2	Sí	12,8	14,7	No
<b>Buchsbaum 1992</b> (Buchsbaum, Haier, Potkin, et al., 1992)	Norteamérica	16	20	36	100,0	100,00	Sí	29,6	27,1	Sí			N.I.
<b>Carolus 2014</b> (Carolus et al., 2014)	Europa	66	28	94	30,3	50,00	Sí	27,5	29,3	Sí	10,9	12,5	No
<b>Cascella 2008</b> (Cascella et al., 2008)	Norteamérica	105	316	421	71,5	44,00	No	38,3	54,4	No	11,9	14,3	No
<b>Ceccherini 2007</b> (Ceccherini, Turpin-Crowther y Crow, 2007)	Europa	17	17	34	67,7	35,20	Sí	38,9	38,1	Sí			Sí
<b>Chen 2004</b> (Chen, Chang, Liu, Hwang y Hwu, 2004)	Asia	91	345	436	54,0	48,00	Sí	28,8	41,3	No	11,3	7,4	No

Estudio: Primer Autor y Año (Referencia)	Zona geográfica	Tamaño Muestral				Porcentaje de Hombres				Edad				Años de educación				
		ESZ	CN	TOTAL	ESZ	CN	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*
<b>Chen 2009</b> (Chen, Rice, Thompson, Barch y Csernansky, 2009)	Norteamérica	56	77	133	76,8	53,20	No	22,7	20,6	No	11,5	14,8	No					
<b>Chkonia 2010</b> (Chkonia et al., 2010)	Europa	62	38	100	66,1	44,70	No	35,2	35,3	Sí	12,8	15,2	No					
<b>Chung 2011</b> (Chung, Mathews y Barch, 2011)	Norteamérica	41	27	68	63,4	65,60	Sí	36,9	36,3	Sí	13,1	15,5	No					
<b>Cohen 1999</b> (Cohen, Barch, Carter y Servan-Schreiber, 1999)	Norteamérica	53	31	84	51,0	61,00	Sí	36,3	32,2	Sí	12,7	14,0	No					
<b>Comblatt 1997</b> (Comblatt, Obuchowski, Schnur y O'Brien, 1997)	Norteamérica	12	200	212	62,3		No	22,6		Sí			N.I.					
<b>Cosway 2002</b> (Cosway et al., 2002)	Europa	15	30	45	66,6	50,00	Sí			Sí			N.I.					
<b>de Jong 2013</b> (de Jong, de Gelder y Hodiemon, 2013)	Europa	55	50	105	70,9	48,00	No	33,5	44,1	No			N.I.					
<b>Dépatie 2002</b> (Dépatie et al., 2002)	Norteamérica	15	14	29	79,0	80,00	Sí	36,9	36,7	Sí	11,4	13,4	Sí					
<b>Dias 2011</b> (Dias, Butler, Hoptman y Javitt, 2011)	Norteamérica	15	27	42	80,0	100,00	No	33,3	32,5	Sí			N.I.					
<b>Dichter 2006</b> (Dichter, van der Stelt, Bock y Belger, 2006)	Norteamérica	13	11	24	69,2	75,00	Sí	28,2	29,7	Sí			N.I.					
<b>Docherty 2005</b> (Docherty, 2005)	Norteamérica	47	36	83	83,0	38,00	No	43,0	42,0	Sí	13,0	14,0	No					
<b>Dolan 2004 I</b> (Dolan et al., 2004)	Norteamérica	3	7	10	50,0	50,00	Sí	39,5	50,8	Sí	12,2	14,5	Sí					
<b>Dolan 2004 II</b>	Norteamérica	13	17	30	59,0	64,70	Sí	44,8	48,2	Sí	11,3	13,7	Sí					
<b>Donohoe 2012</b> (Donohoe et al., 2012)	Europa	208	132	340	72,3	39,90	No	41,1	37,5	No	13,1	16,1	No					
<b>Dragovic 2005</b> (Dragovic, Hammond, Badcock y Jablensky, 2005)	Oceania	157	77	234	78,3	55,80	No			No			N.I.					
<b>Eack 2013</b> (Eack et al., 2013)	Norteamérica	47	24	71	72,0	67,00	Sí	34,9	26,3	No			N.I.					
<b>Egan 2000</b> (Egan et al., 2000)	Norteamérica	116	45	161	83,6	37,80	No	35,6	33,5	Sí	13,4	15,1	No					
<b>Egan 2011</b> (Egan et al., 2011)	Norteamérica	30	30	60	43,3	43,30	Sí	36,3	36,1	Sí	13,6	15,7	No					
<b>Egeland 2003</b> (Egeland et al., 2003)	Europa	53	50	103	62,0	50,00	Sí	31,5	32,9	Sí	13,3	13,9	Sí					
<b>Effer 2014</b> (Effer et al., 2014)	Europa	29	29	58	75,8	68,90	Sí	37,1	34,8	Sí	14,6	15,1	Sí					
<b>Eyler 2004</b> (Eyler, Olsen, Jeste y Brown, 2004)	Norteamérica	9	10	19	55,0	80,00	Sí	58,9	59,8	Sí	12,6	14,8	No					
<b>Filbey 2008</b> (Filbey et al., 2008)	Europa	55	61	116	67,2	47,50	No	35,0	40,0	No			N.I.					
<b>Finkelstein 1997</b> (Finkelstein et al., 1997)	Norteamérica	44	44	88	55,0	56,80	Sí	30,7	27,8	Sí			Sí					
<b>Fitzgerald 2004</b> (Fitzgerald et al., 2004)	Oceania	52	31	83	71,1	51,60	Sí	19,2	17,1	No	10,8	10,6	Sí					
<b>Fleck 2001</b> (Fleck, Sax y Strakowski, 2001)	Norteamérica	20	20	40	60,0	75,00	Sí	32,0	28,0	Sí	12,0	14,0	No					
<b>Franke 1994</b> (Franke, Maier, Hardt, Hain y Comblatt, 1994)	Europa	26	35	61	69,0	63,00	Sí	27,9	27,2	Sí			Sí					

Estudio: Primer Autor y Año (Referencia)	Zona geográfica		Tamaño Muestral				Porcentaje de Hombres				Edad				Años de educación			
	ESZ	CN	ESZ	TOTAL	ESZ	CN	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*
<b>Giakoumaki 2011</b> (Giakoumaki, Roussos, Pallis y Bitsios, 2011)	16	17	33	33	75,0	58,82	Sí	Sí	33,3	31,8	Sí	Sí	10,6	12,8	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Gray 2013</b> (Gray, McMahon y Gold, 2013)	77	89	166	166	82,0	64,00	No	No	38,3	39,0	Sí	Sí	13,3	14,6	No	No	No	No
<b>Groom 2008</b> (Groom et al., 2008)	30	72	102	102	66,7	41,70	No	No	19,2	17,1	No	No			N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Guich 1989</b> (Guich et al., 1989)	15	9	24	24	93,0	33,00	No	No	27,0	27,8	Sí	Sí	12,8	13,5	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Grove 1991</b> (Grove et al., 1991)	17	18	35	35	76,0	50,00	Sí	Sí	31,2		No	No			N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Hahn 2014</b> (Hahn et al., 2014)	40	47	87	87	37,5	40,40	Sí	Sí	34,4	33,9	Sí	Sí	13,7	14,2	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Hain 1993</b> (Hain, Majer, Klinger y Franke, 1993)	37	27	64	64	70,0		Sí	Sí	30,1		Sí	Sí	10,0		N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Harvey 1990</b> (Harvey et al., 1990)	14	15	29	29			Sí	Sí	38,0	37,8	Sí	Sí	12,8	15,0	No	No	No	No
<b>Harvey 2000</b> (Harvey et al., 2000)	24	8	32	32	58,3	50,00	Sí	Sí	43,4	44,8	Sí	Sí	12,5	13,1	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Hasenkamp 2011</b> (Hasenkamp et al., 2011)	107	94	201	201	74,0	54,00	No	No	43,2	37,6	No	No			N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Hazlett 2008</b> (Hazlett, Dawson, Schell y Nuechterlein, 2008)	20	18	38	38	85,0	83,30	Sí	Sí	30,6	28,3	Sí	Sí	13,2	13,2	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Hoffman 1991</b> (Hoffman et al., 1991)	11	9	20	20	100,0	100,00	Sí	Sí	33,7	34,6	Sí	Sí			N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Honey 2005</b> (Honey et al., 2005)	22	12	34	34	86,4	83,30	Sí	Sí	41,9	33,3	No	No			N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Hughes 2005</b> (Hughes et al., 2005)	25	25	50	50	60,0	32,00	Sí	Sí	29,4	28,2	Sí	Sí	12,8	13,2	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Ishigaki 1999</b> (Ishigaki y Tanno, 1999)	22	11	33	33	54,2	69,00	Sí	Sí	35,6	35,7	Sí	Sí			N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Ito 1997</b> (Ito, Kanno, Mori y Niwa, 1997)	49	41	90	90	61,2	51,20	Sí	Sí	40,9	40,7	Sí	Sí	11,6	11,8	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Javitt 2007</b> (Javitt, Rabinowicz, Silipo y Dias, 2007)	48	27	75	75	60,4	55,50	Sí	Sí	36,3	36,4	Sí	Sí	12,8	16,3	No	No	No	No
<b>Johnson 2013</b> (Johnson et al., 2013)	99	77	176	176	61,0	61,00	Sí	Sí	39,4	39,6	Sí	Sí	12,7	14,7	No	No	No	No
<b>Jones 2001</b> (Jones et al., 2001)	19	76	95	95	80,0	62,10	Sí	Sí	34,9	46,3	No	No	11,4	11,6	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Joaber 2002</b> (Joaber et al., 2002)	39	36	75	75	87,2	38,80	No	No	36,0	42,0	No	No	11,4	13,0	No	No	No	No
<b>Kahn 2012</b> (Kahn et al., 2012)	43	40	83	83	67,0	67,50	Sí	Sí	34,5	33,3	Sí	Sí			N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Kelemen 2007</b> (Kelemen et al., 2007)	30	30	60	60	70,0	70,00	Sí	Sí	39,6	40,1	Sí	Sí	11,4	12,2	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Kéri 2005</b> (Kéri, Kiss, Kelemen, Benedek y Janka, 2005)	35	20	55	55	65,7	60,00	Sí	Sí	34,1	32,9	Sí	Sí			N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Knott 1999</b> (Knott et al., 1999)	14	14	28	28	85,7	85,70	Sí	Sí	33,8	33,1	Sí	Sí			N.I.	N.I.	N.I.	N.I.
<b>Kumar 2010</b> (Kumar et al., 2010)	50	93	143	143	85,1	78,80	Sí	Sí	27,5	39,6	No	No			No	No	No	No
<b>Laes 2006</b> (Laes y Sponheim, 2006)	39	38	77	77	74,3	47,30	No	No	43,9	34,0	No	No	14,1	15,4	No	No	No	No

Estudio: Primer Autor y Año (Referencia)	Zona geográfica	Tamaño Muestral				Porcentaje de Hombres				Edad				Años de educación				
		ESZ	CN	TOTAL	ESZ	CN	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*
<b>Laurent 2000</b> (Laurent et al., 2000)	Europa	23	34	57	91,3	68,00	No	31,6	43,8	No	11,0	12,2	Sí					
<b>Laywer 2006</b> (Laywer et al., 2006)	Europa	70	65	135	80,2	60,00	No	40,8	44,1	No								
<b>Lee 2012</b> (Lee et al., 2012)	Europa	24	24	48	70,8	75,00	Sí	39,3	38,2	Sí								
<b>Lee 2013</b> (Lee et al., 2013)	Norteamérica	38	31	69	55,3	55,60	Sí	44,7	41,4	Sí	12,5	14,8	No					
<b>Lin 2012</b> (Lin et al., 2012)	Asia	114	70	184	48,3	39,50	Sí	37,9	36,2	Sí	13,0	15,7	No					
<b>Liu 2013</b> (Liu et al., 2013)	Asia	17	17	34	41,1	35,20	Sí	38,4	34,1	Sí	7,4	7,8	Sí					
<b>Lystad 2014</b> (Lystad et al., 2014)	Europa	131	137	268	70,2	59,10	Sí	32,7	33,5	Sí	11,8	12,8	No					
<b>MacDonald 2003</b> (MacDonald, Pogue, Johnson y Carter, 2003)	Norteamérica	24	36	60	54,0	42,00	Sí	36,8	33,6	Sí	14,0	15,6	No					
<b>Maier 1992</b> (Maier, Franke, Hain, Kopp y Rist, 1992)	Europa	36	33	69	65,0	51,00	Sí	25,2	26,7	No								
<b>Mass 2000</b> (Mass, Wolf, Wagner y Haasen, 2000)	Europa	48	48	96	64,5	64,50	Sí	34,5	35,0	Sí								
<b>McCleery 2014</b> (McCleery et al., 2014)	Norteamérica	105	300	405	75,2	47,00	No	22,1	42,6	No	12,6	14,4	No					
<b>Michie 2000</b> (Michie et al., 2000)	Oceania	91	53	144	76,9	47,36	No	31,6	39,6	No	11,0	13,4	No					
<b>Mirzakhanian 2013</b> (Mirzakhanian, Singh, Seeber, Shafer y Cadenhead, 2013)	Norteamérica	90	102	192	74,4	46,00	No	20,9	20,8	Sí	12,1	13,1	Sí					
<b>Montalvo 2014</b> (Montalvo et al., 2014)	Europa	55	29	84	54,5	51,70	Sí	24,5	26,4	Sí								
<b>Morisano 2013 I</b> (Morisano, Wing, Sacco, Arenovich y George, 2013)	Norteamérica	31	12	43	81,3	83,30	Sí	41,3	38,0	Sí	11,6	13,5	No					
<b>Morisano 2013 II</b>	Norteamérica	15	17	32	53,3	70,60	Sí	39,9	38,5	Sí	13,4	15,9	No					
<b>Morrens 2006</b> (Morrens, Hulstijn, Van Hecke, Peuskens y Sabbe, 2006)	Europa	27	29	56	73,3	70,00	Sí	27,5	33,0	No								
<b>Mulet 2007</b> (Mulet et al., 2007)	Europa	76	39	115	71,0	20,50	No	32,2	21,5	No	10,9	16,3	No					
<b>Must 2004</b> (Must, Janka, Benedek y Kéri, 2004)	Europa	20	15	35	60,0	73,30	Sí	35,8	31,8	Sí								
<b>Nam 2009</b> (Nam et al., 2009)	Asia	88	100	188	51,1	55,00	Sí	28,7	27,2	Sí								
<b>Nestor 1990</b> (Nestor, Faulx, McCarley, Shenton y Sands, 1990)	Norteamérica	22	21	43	100,0	90,00	Sí	39,9	39,9	Sí								
<b>Niendam 2014</b> (Niendam et al., 2014)	Norteamérica	35	35	70	74,0	54,00	Sí	18,3	17,6	Sí								
<b>Nienow 2006</b> (Nienow, Docherty, Cohen y Dirzeo, 2006)	Norteamérica	56	12	68	75,0	75,00	Sí	41,5	40,4	Sí								
<b>Ng 2002</b> (Ng, 2002)	Asia	25	25	50	40,0	40,00	Sí	35,3	35,5	Sí	10,3	11,2	Sí					
<b>Noh 2010</b> (Noh et al., 2010)	Asia	114	120	234	50,9	49,20	Sí	30,6	27,1	No	14,1	15,6	No					
<b>Obiols 1992</b> (Obiols, Clos, García-Domingo de Trínchería y Domenech, 1992)	Europa	39	35	74	100,0	100,00	Sí	27,1	21,2	No								

Estudio: Primer Autor y Año (Referencia)	Zona geográfica			Tamaño Muestral			Porcentaje de Hombres			Edad			Años de educación		
	ESZ	CN	TOTAL	ESZ	CN	ESZ	ESZ	CN	ESZ	CN	ESZ	CN	ESZ	CN	Equivalentes*
<b>Ohi 2013</b> (Ohi et al., 2013)	60	121	181	56,6	41,80	Sí	40,2	35,0	No	14,4	15,5	No			
<b>Pérez-Iglesias 2010</b> (Pérez-Iglesias et al., 2010)	49	41	90			Sí			Sí			Sí			Sí
<b>Pietrzak 2009</b> (Pietrzak et al., 2009)	87	92	179	74,3	74,10	Sí	40,4	39,2	Sí	8,1	8,9	Sí			Sí
<b>Pukrop 2006</b> (Pukrop et al., 2006)	174	179	353	60,5	44,70	No	29,7	29,2	Sí	11,3	12,5	No			No
<b>Pukrop 2007</b> (Pukrop et al., 2007)	44	44	88	70,5	70,50	Sí	25,0	23,2	Sí	11,3	12,6	No			No
<b>Rajji 2013</b> (Rajji, Ismail y Butters, 2013)	58	33	91	52,5	57,60	Sí	48,8	44,7	Sí	12,2	15,0	No			No
<b>Rapisarda 2014</b> (Rapisarda et al., 2014)	65,4	1011	1665	53,6	52,30	Sí	39,5	36,1	No	10,53	12,7	No			No
<b>Rentrop 2010</b> (Rentrop et al., 2010)	28	28	61	71,4	71,40	Sí	26,1	25,5	Sí	14,3	14,4	Sí			Sí
<b>Richard 2013</b> (Richard, Carter, Cohen y Cho, 2013)	63	83	146	73,0	51,00	No	23,7	24,8	Sí	12,2	14,6	No			No
<b>Riley 2000</b> (Riley et al., 2000)	40	22	62			Sí	24,6	26,7	Sí	12,0	15,4	No			No
<b>Rissling 2013</b> (Rissling et al., 2013)	20	20	40	50,0	50,00	Sí	50,0	48,0	Sí	13,0	15,0	No			No
<b>Roh 2014</b> (Roh et al., 2014)	30	41	71	66,7	42,50	No	47,0	37,0	No	14,0	15,0	Sí			Sí
<b>Roitman 1997</b> (Roitman et al., 1997)	36	20	56	88,8	45,00	No	39,9	37,7	Sí	12,8	15,4	No			No
<b>Rund 2006</b> (Rund et al., 2006)	53	47	100	62,2	50,00	Sí	31,5	32,9	Sí	13,3	13,9	Sí			Sí
<b>Sacco 2005</b> (Sacco et al., 2005)	25	25	50	42,8	66,60	Sí	41,9	38,3	Sí	12,3	14,6	No			No
<b>Salgado 2003</b> (Salgado-Pineda et al., 2003)	13	13	26	100,0	100,00	Sí	23,7	23,3	Sí			N.I.			N.I.
<b>Salgado 2004</b> (Salgado-Pineda et al., 2004)	14	14	28	50,0	50,00	Sí	25,0	25,1	Sí			N.I.			N.I.
<b>Sánchez-Morla 2009</b> (Sánchez-Morla et al., 2009)	89	67	156	68,1	46,20	No	38,7	43,8	No	11,6	14,1	No			No
<b>Sanz 2012</b> (Sanz, Gómez, Vargas y Marín, 2012)	40	40	80	70,0	25,00	No	39,9	40,6	Sí	10,2	10,7	Sí			Sí
<b>Saoud 2000</b> (Saoud et al., 2000)	18	15	33	61,1	66,60	Sí	33,0	25,0	No	13,0	15,0	No			No
<b>Sax 1998</b> (Sax, Strakowski y Keck, 1998)	10	12	22	70,0	67,00	Sí	32,0	31,0	Sí	12,0	13,0	Sí			Sí
<b>Schretlen 2007</b> (Schretlen et al., 2007)	106	316	422	69,0	44,00	No	40,0	54,5	No	12,0	14,3	No			No
<b>Seidman 1998</b> (Seidman et al., 1998)	18	17	35	77,7	82,30	Sí	34,0	33,0	Sí	13,3	15,8	No			No
<b>Sevy 2007</b> (Sevy et al., 2007)	27	20	47	62,6	60,00	Sí	30,0	33,0	Sí	12,0	15,0	No			No
<b>Shan 2013</b> (Shan et al., 2013)	106	74	180	49,1	49,10	Sí	37,2	36,2	Sí	13,8	15,3	No			No
<b>Scheffield 2014</b> (Scheffield et al., 2014)	104	132	236	58,0	53,00	Sí	39,8	38,3	Sí	13,0	14,0	No			No

Estudio: Primer Autor y Año (Referencia)	Zona geográfica	Tamaño Muestral				Porcentaje de Hombres				Edad				Años de educación			
		ESZ	CN	TOTAL	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*	ESZ	CN	Equivalentes*	
																	ESZ
<b>Shen 2014</b> (Shen et al., 2014)	Europa	86	86	172	39,5	44,10	Sí	36,3	32,6	No	13,3	15,3	No				
<b>Sherr 2002 I</b> (Sherr et al., 2002)	Norteamérica	15	15	30	62,0	38,40	Sí	40,5	37,9	Sí			N.I.				
<b>Sherr 2002 II</b>	Norteamérica	14	11	25	62,0	38,40	Sí	40,5	37,9	Sí			N.I.				
<b>Siegel 1995</b> (Siegel, Nuechterlein, Abel, Wuy Buchsbaum, 1995)	Norteamérica	25	20	45	92,0	65,00	No	27,0	25,0	Sí			Sí				
<b>Smith 1998</b> (Smith et al., 1998)	Oceanía	24	24	48			No	29,2	29,5	Sí	13,2	13,5	Sí				
<b>Sponheim 2006</b> (Sponheim, McGuire y Stanwyck, 2006)	Norteamérica	23	23	46	87,0	52,00	No	45,0	46,0	Sí	14,2	15,4	No				
<b>Stirling 2001</b> (Stirling, Hellewell y Ndlovu, 2001)	Europa	40	36	76	67,5	55,50	Sí	36,4	35,3	Sí	12,7	13,5	Sí				
<b>Straube 2002</b> (Straube, Bischoff, Nisch, Sauer y Volz, 2002)	Europa	30	20	50	23,3	30,00	Sí	42,8	40,8	Sí	10,4	10,8	Sí				
<b>Stratta 2000</b> (Stratta, Daneluzzo, Bustini, Prosperini y Rossi, 2000)	Europa	20	20	40	70,0	70,00	Sí	31,0	25,8	No	11,0	15,2	No				
<b>Strauss 2014</b> (Strauss et al., 2014)	Norteamérica	95	128	223	56,6	52,70	Sí	40,4	38,4	Sí			N.I.				
<b>Suslow 1997</b> (Suslow y Aroft, 1997)	Europa	18	18	36	66,0	50,00	Sí	31,2	32,1	Sí	13,2	14,4	Sí				
<b>Torgalsbøen 2014</b> (Torgalsbøen, Mehn y Rund, 2014)	Europa	28	28	56	60,7	60,70	Sí	21,0	21,1	Sí			Sí				
<b>Tsuang 2013</b> (Tsuang et al., 2013)	Asia	255	380	635	66,6	40,00	No	37,9	41,1	No	10,8	12,8	No				
<b>van Beilen 2006</b> (van Beilen, Withaar, van Zomeren, van den Bosch y Bouma, 2006)	Europa	60	30	90	72,0	72,00	Sí	28,1	29,6	Sí			Sí				
<b>van den Bosch 1996</b> (van den Bosch, Rombouts y van Asma, 1996)	Europa	21	20	41	66,6	45,00	Sí	28,7	32,2	Sí			N.I.				
<b>Vazquez 2006</b> (Vázquez Nieto-Moreno, Cerviño y Fuentenebro, 2006)	Europa	57	26	83	71,9	21,40	No	30,6	21,9	No			N.I.				
<b>Volz 1999</b> (Volz et al., 1999)	Europa	14	20	34	78,5	60,00	Sí	34,1	28,2	No			N.I.				
<b>Walters 2013</b> (Walters et al., 2013)	Europa	346	517	863			Sí			Sí			Sí				
<b>Wang 2007</b> (Wang et al., 2007)	Asia	112	452	564	53,5	48,80	Sí	22,5	34,0	No	11,8	10,2	No				
<b>Wexler 2009</b> (Wexler et al., 2009)	Norteamérica	75	30	105	74,4	43,30	No	41,1	37,5	Sí	13,1	14,8	No				
<b>Wing 2011 I</b> (Wing, Bacher, Sacco y George, 2011)	Norteamérica	38	31	69	63,1	45,10	Sí	41,9	42,2	Sí	12,2	14,0	No				
<b>Wing 2011 II</b>	Norteamérica	17	16	33	52,9	43,70	Sí	42,6	45,7	Sí	13,6	16,4	No				
<b>Wing 2011 III</b>	Norteamérica	12	26	38	66,6	57,60	Sí	42,5	34,0	No	12,8	15,7	No				
<b>Wittorf 2004</b> (Wittorf, Klingberg y Wiedmann, 2004)	Europa	15	21	36	33,3	47,00	Sí	31,9	37,8	Sí			Sí				

Nota: ESZ = participantes con esquizofrenia; CN = controles normales; \* La equivalencia de los participantes fue contrastada estadísticamente en todos los estudios que proporcionaron información; en los casos en que los autores no informaban cuantitativamente de estas variables, pero sí de la equivalencia o no de los participantes, se codificó la información proporcional en el estudio; N.I. = no informa.

Anexo 3.2. Características clínicas de los participantes (I)

Estudio: Primer Autor y Año	Primer Episodio	Edad de inicio	Años duración	% Medicación	Medicación	Tipo Medicación	Equivalente en clorpromacina (mg.)	Criterios Diagnósticos	Tipo Esquizofrenia	Régimen Clínico	Estado Clínico
Addington 2003	Sí	24,6	0	89,90%	Sí	Atípicos	384,4	DSM-IV	Espectro	No específica	N.I.
Addington1997	No	22,5	10,5	100,00%	Sí	Antipsic/NE	509,96	DSM-III-R	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
Albus 1997 I	Sí	31	0	100,00%	Sí	Antipsic/NE	546,5	DSM-III-R	Espectro	Hosp/intern.	N.I.
Ammari 2014 I	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	N.I.
Ammari 2014 II	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	N.I.
Avila 2006	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-IV	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Baek 2012	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Barch 2003	Sí	24,9	0	0,00%	No	NA		DSM-III-R	Espectro	Mixto	Agudo
Barkataki 2005	No	22,8	11,7	93,30%	Sí	Conv+Atip	496,85	DSM-IV	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
Barr 2008	N.I.				Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	N.I.
Barrantes 2007	No	22,4	2,8		N.I.	N.I.		DSM-IV-TR	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Brambrilla 2007	N.I.				Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	N.I.
Becker 2010	Sí	19,2	0		N.I.	N.I.		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	Estable
Birkett 2007	No	20,5	14,5		N.I.	N.I.		DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Bowen 1994	N.I.				Sí	Antipsic/NE		DSM-III-R	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
Broerse 2001	Sí				Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Espectro	No específica	N.I.
Bruder 2011	No	22,1	8,5	54,90%	Sí	Atípicos		DSM-IV	Espectro	Mixto	N.I.
Buchanan 1997	No	21	13,4	99,10%	Sí	Antipsic/NE		DSM-III-R	Espectro	Ambulatorio	Estable
Buchsbaum 1990	N.I.				No	NA		DSM-III	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Buchsbaum 1992	Mixto	24,9	4,6	0,00%	No	NA		DSM-III	Espectro	Mixto	N.I.
Carolus 2014	Mixto	22,65	27,5	100,00%	Sí	Antipsic/NE	579,31	CIE-10	Espectro	Hosp/intern.	N.I.
Casella 2008	No	22,65	15,65	100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Ceccherini 2007	No	25,5	13,6		N.I.	N.I.		CIE-10	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Chen 2004	Mixto				N.I.	N.I.		DSM-IV	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
Chen 2009	N.I.				Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Chkonja 2010	No	23,69	11,51	100,00%	Sí	Antipsic/NE	511,3	DSM-IV	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Chung 2011	No	21,8	15,1	100,00%	Sí	Atípicos		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Cohen 1999	No	22,5	12,7	100,00%	Sí	Antipsic/NE	733,7	DSM-III-R	Espectro	Mixto	N.I.

Estudio: Primer Autor y Año	Primer Episodio	Edad de inicio	Años duración	% Medicación	Medicación	Tipo Medicación	Equivalente en clorpromadina (mg.)	Criterios Diagnósticos	Tipo Esquizofrenia	Régimen Clínico	Estado Clínico
Cornblatt 1997	Sí	22,6	0	0,00%	No	NA		DSM-III-R	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
Cosway 2002	Sí		0	100,00%	Sí	Antipsic/NE		N.I.	Esquizofrenia	No específica	N.I.
de Jong 2013	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Depatie 2002	N.I.			100,00%	Sí	Conv+Atip	647,4	DSM-IV	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Dias 2011	No	18	14,5	100,00%	Sí	Antipsic/NE	1241,3	DSM-IV	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Dichter 2006	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Doherthy 2005	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-IV-TR	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
Dolan 2004 I	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE	645	DSM-IV	Espectro	No específica	Estable
Dolan 2004 II	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE	808	DSM-IV	Espectro	No específica	Estable
Donohoe 2012	No	22,9	18,2	100,00%	Sí	Antipsic/NE	553,9	DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Dragovic 2005	No	20,5		100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
Eack 2013	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	N.I.
Egan 2000	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-IV	Espectro	No específica	N.I.
Egan 2011	No	20,1	16,2	100,00%	Sí	Atípicos		DSM-IV	Espectro	No específica	N.I.
Egeland 2003	No	24,2	7,3	94,30%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Eiffier 2014	No	28,44	8,7	100,00%	Sí	Conv+Atip	409,12	DSM-IV-TR	Esquizofrenia	Ambulatorio	N.I.
Eyler 2004	No	25,9	33	100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	N.I.
Filbey 2008	No	21,8	13,2	100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Espectro	No específica	N.I.
Finkelstein 1997	No	24,1	6,55	0,00%	No	NA		DSM-III-R	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Fitzgerald 2004	Sí	19,2	0	100,00%	Sí	Atípicos	258	DSM-IV	Espectro	Mixto	N.I.
Fleck 2001	N.I.			55,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-III-R	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
Franke 1994	Sí	26,6	1,3	0,00%	No	NA		RDC	Esquizofrenia	Hosp/intern.	Agudo
Giakoumaki 2011	No	30,4	2,9	75,00%	Sí	Conv+Atip	574,4	DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Gray 2013	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Espectro	Mixto	Estable
Groom 2008	Sí	16,5	0	100,00%	Sí	Atípicos		DSM-IV	Espectro	No específica	N.I.
Guich 1989	N.I.			0,00%	No	NA		DSM-III	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Grove 1991	No	23	7	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	DSM-III	Esquizofrenia	Mixto	Mixto
Hahn 2014	No			100,00%	Sí	Atípicos	557,4	DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Hain 1993	No	24,9	5,2	0,00%	No	NA		DSM-III-R	Esquizofrenia	Hosp/intern.	Mixto
Harvey 1990	No	24,15	13,85	0,00%	No	NA		DSM-III-R	Esquizofrenia	Hosp/intern.	Agudo

Estudio: Primer Autor y Año	Primer Episodio	Edad de inicio	Años duración	% Medicación	Medicación	Tipo Medicación	Equivalente en dlorpromadina (mg.)	Criterios Diagnósticos	Tipo Esquizofrenia	Régimen Clínico	Estado Clínico
Harvey 2000	No	22,33	21,07	100,00%	Sí	Convencional		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Hasenkamp 2011	N.I.			88,70%	Sí	Atípicos		DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Hazlett 2008	No	24,1	6,5	95,00%	Sí	Convencional		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	Estable
Hoffman 1991	Mixto	27,4	6,3	0,00%	No	NA		DSM-III	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Honey 2005	No	23,45	18,4	100,00%	Sí	Atípicos		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	N.I.
Hughes 2005	No	22,8	6,6		N.I.	N.I.		DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Ishigaki 1999	No	21,2	14,4	100,00%	Sí	Antipsic/NE	1753	DSM-IV	Espectro	Hosp/intern.	N.I.
Ito 1997	No	23,7	17,2	100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-III-R	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Javitt 2007	N.I.			100,00%	Sí	Conv+Atip	881,6	DSM-IV	Espectro	No específica	N.I.
Johnson 2013	N.I.			100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	Estable
Jones 2001	No	23,9	11	100,00%	Sí	Convencional	386,2	DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	N.I.
Joerber 2002	No	17,9	18,1	100,00%	Sí	Antipsic/NE	1340	DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Kahn 2012	N.I.			100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Kelemen 2007	No	27,1	12,5	93,30%	Sí	Conv+Atip	645,6	DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Keri 2005	No	25,9	8,2	0,00%	No	NA		DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	Estable
Knott 1999	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE	561	DSM-III-R	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Kumar 2010	No	19,6	7,9	96,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Laes 2006	N.I.			95,00%	Sí	Antipsic/NE		N.I.	Esquizofrenia	Ambulatorio	N.I.
Laurent 2000	No	21,9	9,7	100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-III-R	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Laywer 2006	No	24,3	16,4	90,14%	Sí	Antipsic/NE		Varios DSM	Espectro	No específica	N.I.
Lee 2012	No	25,7	13,8	95,80%	Sí	Atípicos	361,5	DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Lee 2013	No	20,1	24,6	100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Lin 2012	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE	379,8	DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Liu 2013	No	22,9	15,5	0,00%	No	NA		DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Lystad 2014	No	25,8	6,9	94,70%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Espectro	No específica	N.I.
MacDonald 2003	N.I.			100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	N.I.
Maier 1992	N.I.			0,00%	No	NA		DSM-III-R	Espectro	Hosp/intern.	N.I.
Mass 2000-I	No	30,5	4	95,00%	Sí	Antipsic/NE	243,3	CIE-10	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
McCleery 2014	Sí	21,6	0,5	100,00%	Sí	Atípicos	302,7	DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	Estable
Michie 2000	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-IV	Espectro	No específica	N.I.

Estudio: Primer Autor y Año	Primer Episodio	Edad de inicio	Años duración	% Medicación	Medicación	Tipo Medicación	Equivalente en clorpromadina (mg.)	Criterios Diagnósticos	Tipo Esquizofrenia	Régimen Clínico	Estado Clínico
Mirzakhanian 2013	Sí	20,9	0	70,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Espectro	No específica	N.I.
Montalvo 2014	Sí	24,5	0	65,40%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	N.I.
Morisano 2013 I	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	Estable
Morisano 2013 II	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	Estable
Morrens 2006	N.I.			100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
Mulet 2007	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Espectro	Hosp/intern.	N.I.
Must 2004	N.I.			0,00%	No	NA		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Nam 2009	No	22,1	6,6	100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Nestor 1990	No	21,3	18,6	100,00%	Sí	Antipsic/NE	971,8	DSM-III	Esquizofrenia	No específica	N.I.
N.I.endam 2014	Sí	18,3	0	69,00%	Sí	Atipicos		DSM-IV-TR	Espectro	No específica	N.I.
N.I.enow 2006	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-IV	Espectro	Hosp/intern.	N.I.
Ng 2002	N.I.			100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	Estable
Noh 2010	No	23,3	7,3	100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	N.I.
Obiols 1992	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-III-R	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
Ohi 2013	No	23,8	16,36666667	100,00%	Sí	Antipsic/NE	594,63	DSM-IV	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Pérez-Iglesias 2010	Sí		0	100,00%	Sí	Atipicos		DSM-IV	Espectro	Hosp/intern.	N.I.
Pietrzak 2009	No	21,7	18,7	100,00%	Sí	Atipicos		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	Estable
Pukrop 2006	Sí	27,93	1,77	69,50%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
Pukrop 2007	Sí	25	0	0,00%	No	NA		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	N.I.
Rajji 2013	No	25,57	23,26	100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV-TR	Espectro	Ambulatorio	Estable
Rapisarda 2014	N.I.			100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV-TR	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Rentrop 2010	N.I.			100,00%	Sí	Atipicos		DSM-IV	Espectro	Hosp/intern.	Estable
Richard 2013	Sí	23,7	0	0,00%	No	NA		DSM-IV	Espectro	No específica	N.I.
Riley 2000	Sí	24,6	0	62,50%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Espectro	No específica	N.I.
Rissling 2013	No	22	28	100,00%	Sí	Atipicos		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	N.I.
Roh 2014	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Roitman 1997	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-III	Esquizofrenia	Hosp/intern.	Estable
Rund 2006	N.I.			100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Sacco 2005	N.I.			100,00%	Sí	Conv+Atip	720	DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	Estable
Salgado 2003	Sí	23,7	0	0,00%	No	NA		DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	N.I.

Estudio: Primer Autor y Año	Primer Episodio	Edad de inicio	Años duración	% Medicación	Medicación	Tipo Medicación	Equivalente en clorpromadina (mg.)	Criterios Diagnósticos	Tipo Esquizofrenia	Régimen Clínico	Estado Clínico
Salgado 2004	Mixto			100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Sánchez-Morla 2009	No	22,8	15,9	100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	Estable
Sanz 2012	No	20,3	19,6	100,00%	Sí	Conv+Atip	446,6	DSM-IV-TR	Espectro	Hosp/intern.	Estable
Saoud 2000	No	24	9	100,00%	Sí	Antipsic/NE	221,7	DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Sax 1998-I	Sí	26	6	14,80%	Sí	Antipsic/NE		DSM-III-R	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Schretlen 2007	No	22,9	17,1	100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Seidman 1998	No	19,8	14,2	94,40%	Sí	Convencional	645	DSM-III-R	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Sevy 2007	No	20,5	9,5	100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Espectro	Mixto	N.I.
Shan 2013	No	23,54	13,66		Sí	Antipsic/NE	366,07	DSM-IV-TR	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Scheffield 2014	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	Estable
Shen 2014	No			100,00%	Sí	Antipsic/NE	510,2	DSM-IV	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Sherr 2002 I	N.I.			100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Sherr 2002 II	N.I.			100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Siegel 1995	No	23	4	0,00%	No	NA		DSM-III-R	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Smith 1998	No	22	7,2	91,60%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Sponheim 2006	N.I.				N.I.	N.I.		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable
Stirling 2001	No	22,1	14,3	100,00%	Sí	Convencional	619	DSM-III-R	Esquizofrenia	Mixto	N.I.
Straube 2002	No	29,6	13,2	100,00%	Sí	Atípicos		DSM-IV	Espectro	No específica	Estable
Stratta 2000	No	23,15	7,85	100,00%	Sí	Antipsic/NE	639,4	DSM-IV	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
Strauss 2014	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV-TR	Esquizofrenia	Ambulatorio	N.I.
Suslow 1997	No	25,8	5,4	100,00%	Sí	Antipsic/NE	650	DSM-III-R	Esquizofrenia	Hosp/intern.	Estable
Torgalsbøen 2014	Sí	20,95	0	90,00%	Sí	Atípicos		DSM-IV	Espectro	Mixto	N.I.
Tsuang 2013	No	23,4	14,5	99,20%	Sí	Conv+Atip	548,6	DSM-IV	Esquizofrenia	Hosp/intern.	N.I.
Van Beilen 2006	Mixto	22,4	5,7	88,30%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Espectro	Mixto	N.I.
Van den Bosch 1996	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-III-R	Esquizofrenia	Ambulatorio	N.I.
Vazquez 2006	No	21,7	9,5	100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	N.I.
Volz 1999	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE	652	DSM-III-R	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Walters 2013	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Wang 2007	Sí	22,5	0	0,00%	No	NA		DSM-IV	Esquizofrenia	No específica	N.I.
Wexler 2009	No	23	18,1	100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Esquizofrenia	Ambulatorio	Estable

Estudio: Primer Autor y Año	Primer Episodio	Edad de inicio	Años duración	% Medicación	Medicación	Tipo Medicación	Equivalente en clorpromadina (mg.)	Criterios Diagnósticos	Tipo Esquizofrenia	Régimen Clínico	Estado Clínico
Wing 2011 I	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	Estable
Wing 2011 II	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	Estable
Wing 2011 III	N.I.			100,00%	Sí	Antipsic/NE		DSM-IV	Espectro	Ambulatorio	Estable
Wittorf 2004	No	25,8	7,7	100,00%	Sí	Conv+Atip		DSM-IV	Espectro	Hosp/intern.	Estable

Nota: N.I. = No informa; Antipsic/NE = antipsicóticos sin especificar tipo; NA = no aplica; Hosp/intern. = hospitalario (internamiento).

Anexo 3.3. Características clínicas de los participantes (II): Puntuaciones en gravedad clínica y funcionamiento

Estudio: Primer Autor Año	BPRS	PANSS-T	PANSS-G	PANSS-P	PANSS-N	SAPS	SANS	EEAG
Addington 2003				16,80	14,80			
Addington1997				19,66	21,33			
Albus 1997	26,90			10,65	12,15		33,60	
Ammari 2014 I								
Ammari 2014 II								
Avila 2006								
Baek 2012								
Barch 2003								32,9
Barkataki 2005		58,85	28,25	11,40	11,00			
Barr 2008		62,00					20,00	
Barrantes 2007			31,90	15,00	17,50			
Brambrilla 2007	30,00							
Becker 2010								44,8
Birkett 2007								
Bowen 1994								
Broerse 2001								
Bruder 2011	35,75			14,60	15,45			
Buchanan 1997								
Buchsbaum 1990	33,00						30,00	
Buchsbaum 1992	48,20							
Carolus 2014			36,08	15,50	17,96			48,28
Cascella 2008						4,25	11,25	
Ceccherini 2007								
Chen 2004								
Chen 2009								
Chkonia 2010						10,42	10,60	
Chung 2011						3,61	7,27	
Cohen 1999	39,4							
Cornblatt 1997				19,35	17,62			
Cosway 2002								
de Jong 2013		75,50	38,10	16,80	20,60			
Depatie 2002		62,87						
Dias 2011	40,00						33,70	
Dichter 2006								
Docherty 2005	49,00							42
Dolan 2004 I		45,30	23,80	11,50	10,00			
Dolan 2004 II		52,00	25,85	13,60	12,70			
Donohoe 2012								
Dragovic 2005								
Eack 2013								
Egan 2000								
Egan 2011	39,00	60,20	30,60	16,70	12,90			
Egeland 2003	51,90	75,50		16,60	21,50			39,7
Eifler 2014		65,28	33,97	14,79	16,52		25,72	44,14
Eyler 2004	27,80	24,66		11,33	15,22			

Estudio: Primer Autor Año	BPRS	PANSS-T	PANSS-G	PANSS-P	PANSS-N	SAPS	SANS	EEAG
<b>Filbey 2008</b>								
Finkelstein 1997						2,50	2,35	
Fitzgerald 2004			39,40	17,60	19,00			
Fleck 2001						38,00		
<b>Franke 1994</b>								
Giakoumaki 2011	34,80							61,3
<b>Gray 2013</b>								
<b>Groom 2008</b>								
<b>Guich 1989</b>								
Grove 1991	31,70							
Hahn 2014			31,90	13,33	16,70			
Hain 1993						38,80	47,30	
Harvey 1990	40,47							
Harvey 2000				18,37	18,73			
Hasenkamp 2011		63,3		17,80	15,10			
Hazlett 2008	28,40							
<b>Hoffman 1991</b>								
Honey 2005						6,07	7,53	
Hughes 2005		61,28	30,76	12,24	18,28			
<b>Ishigaki 1999</b>								
Ito 1997	13,20							48,1
<b>Javitt 2007</b>								
Johnson 2013	32,57						25,58	
<b>Jones 2001</b>								
Joober 2002	36,30					0,84	1,38	
<b>Kahn 2012</b>								
Kelemen 2007			36,10	12,70	17,30			
Keri 2005						8,80	7,70	
Knott 1999		69,10	35,60	14,60	18,90			
Kumar 2010			24,53	6,46	11,56			55,71
Laes 2006	40,87							
<b>Laurent 2000</b>								
<b>Laywer 2006</b>								
Lee 2012						4,80	9,50	
Lee 2013	41,20							
Lin 2012		53,00						
Liu 2013		78,41		21,06	22,90			
Lystad 2014		59,30	29,80	13,40	16,30			
MacDonald 2003	30,00			6,70	9,30			64
<b>Maier 1992</b>								
<b>Mass 2000</b>								
McCleery 2014	26,80							
<b>Michie 2000</b>								
Mirzakhania 2013	17,70					7,10	9,70	42,4
Montalvo 2014			25,6	10,30	14,40			
Morisano 2013 I	35,40	57,20	28,80	13,70	14,90			
Morisano 2013 II	38,90	60,10	30,50	15,30	14,30			
<b>Morrens 2006</b>								

Estudio: Primer Autor Año	BPRS	PANSS-T	PANSS-G	PANSS-P	PANSS-N	SAPS	SANS	EEAG
Mulet 2007								
Must 2004						9,30	6,50	
Nam 2009								
Nestor 1990						11,80	10,20	
Niendam 2014								46,03
Nienow 2006								41,91
Ng 2002								
Noh 2010								
Obiols 1992								
Ohi 2013			35,85	17,8	18,65			
Pérez-Iglesias 2010								
Pietrzak 2009		62,30						
Pukrop 2006			38,06	18,97	19,51			
Pukrop 2007			33,93	14,14	16,36			
Rajji 2013		56,10						
Rapisarda 2014								
Rentrop 2010			32,50	12,79	18,43			
Richard 2013								37,76
Riley 2000			41,90	22,50	21,50			
Rissling 2013						8,75	13,15	48,47
Roh 2014	46,00						24,00	
Roitman 1997								
Rund 2006	51,90	75,60						39,3
Sacco 2005		54,00	27,50	13,80	12,70			
Salgado 2003	41,92					41,61	24,38	
Salgado 2004						9,78	21,21	
Sánchez-Morla 2009				10,90	17,90			
Sanz 2012			34,20	15,00	19,20			51,7
Saoud 2000				19,00	22,00			
Sax 1998	22,00							
Schretlen 2007						5,10	10,00	
Seidman 1998								
Sevy 2007	28,50						6,90	
Shan 2013		52,54	25,40	11,77	15,37			
Scheffield 2014								
Shen 2014			31,89	13,18	17,46			
Sherr 2002 I								
Sherr 2002 II								
Siegel 1995	41,00							
Smith 1998						4,04	7,42	
Sponheim 2006	42,6							
Stirling 2001								
Straube 2002								
Stratta 2000								
Strauss 2014								
Suslow 1997				17,80	43,20			
Torgalsbøen 2014		82,50		20,25	21,35			
Tsuang 2013		83,90		19,40	24,10		63,90	

Estudio: Primer Autor Año	BPRS	PANSS-T	PANSS-G	PANSS-P	PANSS-N	SAPS	SANS	EEAG
Van Beilen 2006				14,10	17,20			
Van den Bosch 1996								
Vazquez 2006	38,90							
Volz 1999	42,50					15,60	43,10	
Walters 2013								
Wang 2007		71,07	34	21,21	15,85			
Wexler 2009			31,30	14,60	16,00			
Wing 2011 I		54,10	26,70	13,40	14,00			
Wing 2011 II		57,60	29,80	13,60	14,20			
Wing 2011 III	-	55,20	27,70	13,90	13,90	-	-	-
Wittorf 2004	-	-	-	-	-	-	-	-

Nota: BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; PANSS = Escala de los Síndromes Positivos y Negativos; PANSS-T = Puntuación total; PANSS-G = Puntuación General; PANSS-P: Puntuación en la Escala Positiva; PANSS-N: Puntuación en la Escala Negativa; SAPS = Escala para la Evaluación de los Síntomas Positivos; SANS = Escala para la Evaluación de los Síntomas Negativos; EEAG = Escala de Evaluación del Funcionamiento Global.

Anexo 3.4. Características de las tareas CPT

Estudio: Primer Autor y Año	Modalidad de CPT	Tipo de Estímulos	Duración Estímulos (ms.)	% Estímulos señal	Duración del ISI (ms.)	Entrenamiento previo	Control de variables externas
Addington 2003	CPT-DS	Dígitos	33	25,0	1000	N.I.	N.I.
Addington1997	CPT-DS	Dígitos	28	25,0	1000	N.I.	N.I.
Albus 1997 I	CPT-AX	Letras		25,0		N.I.	N.I.
Ammari 2014 I	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Ammari 2014 II	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Avila 2006	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	Sí
Baek 2012	CPT-DS	Dígitos	35	25,0	1000	N.I.	N.I.
Barch 2003	CPT-AX 70	Letras	300	70,0	3000	Sí	N.I.
Barkataki 2005	CPT-IP	Dígitos	50			N.I.	N.I.
Barr 2008	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	Sí	N.I.
Barrantes 2007	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Brambrilla 2007	CPT-AX 70	Letras		79,0		N.I.	N.I.
Becker 2010	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Birkett 2007	CPT-X	Dígitos	600			N.I.	N.I.
Bowen 1994	CPT-X	Dígitos	60	25,0	1000	Sí	N.I.
Broerse 2001	CPT-AX	Dígitos	100	15,0	1000	N.I.	N.I.
Bruder 2011	CPT-IP	Dígitos	50	18,6	950	N.I.	N.I.
Buchanan 1997	CPT-DS	Dígitos	40	20,0	1000	Sí	Sí
Buchsbaum 1990	CPT-DS	Dígitos	40	25,0	2000	Sí	N.I.
Buchsbaum 1992	CPT-DS	Dígitos	40	25,0	2000	Sí	N.I.
Carolus 2014	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Cascella 2008	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Ceccherini 2007	CPT-AX 70	Letras	250	80,0	2875	N.I.	N.I.
Chen 2004	CPT-AX DS	Dígitos	50	10,0	950	N.I.	N.I.
Chen 2009	Más de 1	N.I.				N.I.	N.I.
Chkonia 2010	CPT-AX DS	Dígitos	50	10,0	950	N.I.	N.I.
Chung 2011	CPT-AX 70	Letras		70,0	3000	N.I.	N.I.
Cohen 1999	CPT-AX 70	Letras	250	70,0	3000	Sí	Sí
Cornblatt 1997	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Cosway 2002	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	N.I.
de Jong 2013	CPT-AX	Dígitos				N.I.	N.I.
Depatie 2002	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	Sí
Dias 2011	CPT-AX 70	Letras	100	70,0	1315	N.I.	Sí
Dichter 2006	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Docherty 2005	CPT-X	Dígitos	40	25,0	1000	N.I.	N.I.
Dolan 2004 I	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Dolan 2004 II	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Donohoe 2012	CPT-AX	Dígitos	200	8,0	800	N.I.	N.I.
Dragovic 2005	CPT-DS	Letras	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Eack 2013	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Egan 2000	CPT-AX	Dígitos	200	8,0	800	N.I.	N.I.
Egan 2011	CPT-AX	Letras				N.I.	N.I.
Egeland 2003	CPT-DS	Dígitos	29	25,0	971	N.I.	N.I.
Eifler 2014	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Eyler 2004	CPT-X	Letras		33,0	500	N.I.	N.I.

Estudio: Primer Autor y Año	Modalidad de CPT	Tipo de Estímulos	Duración Estímulos (ms.)	% Estímulos señal	Duración del ISI (ms.)	Entrenamiento previo	Control de variables externas
Filbey 2008	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Finkelstein 1997	CPT-AX	Dígitos	200	8,3	800	N.I.	Sí
Fitzgerald 2004	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Fleck 2001	CPT-DS	Dígitos	35	25,0	1000	N.I.	N.I.
Franke 1994	CPT-IP	Mixto		20,0		N.I.	N.I.
Giakoumaki 2011	CPT-DS	Dígitos	28	25,0	1000	N.I.	N.I.
Gray 2013	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Groom 2008	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Guich 1989	CPT-DS	Dígitos	40	25,0	2000	N.I.	N.I.
Grove 1991	CPT-DS	Dígitos	40	25,0	940	N.I.	Sí
Hahn 2014	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	Sí
Hain 1993	CPT-DS	Letras	55	25,0	1000	N.I.	N.I.
Harvey 1990	CPT-AX	Dígitos	50	10,0	1000	N.I.	N.I.
Harvey 2000	CPT-IP	Dígitos	50	10,0	950	Sí	N.I.
Hasenkamp 2011	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Hazlett 2008	CPT-AX	Dígitos	33	25,0	1650	Sí	N.I.
Hoffman 1991	CPT-DS	Dígitos	40	25,0	1000	N.I.	N.I.
Honey 2005	CPT-X	Dígitos	42	25,0	958	N.I.	N.I.
Hughes 2005	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Ishigaki 1999	CPT-AX	Dígitos	50	20,0	1000	Sí	N.I.
Ito 1997	CPT-X	Dígitos	33	25,0	1000	Sí	N.I.
Javitt 2007	CPT-AX 70	Letras		70,0		N.I.	N.I.
Johnson 2013	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Jones 2001	CPT-DS	Dígitos	60	25,0	1000	N.I.	Sí
Joober 2002	CPT-DS	Dígitos				N.I.	N.I.
Kahn 2012	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Kelemen 2007	CPT-AX	Dígitos	200	10,0	800	N.I.	N.I.
Keri 2005	CPT-AX	Dígitos	200	10,0	800	N.I.	N.I.
Knott 1999	CPT-DS	Dígitos	100	25,0	1100	N.I.	N.I.
Kumar 2010	CPT-DS	Dígitos	28	25,0	1000	Sí	N.I.
Laes 2006	CPT-DS	Dígitos	60	25,0	1000	N.I.	N.I.
Laurent 2000	CPT-DS	Dígitos	29	25,0	971	N.I.	N.I.
Laywer 2006	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Lee 2012	CPT-X	Letras	50	20,0	950	Sí	N.I.
Lee 2013	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Lin 2012	CPT-AX DS	Dígitos				N.I.	N.I.
Liu 2013	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Lystad 2014	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
MacDonald 2003	CPT-AX 70	Letras		79,0		N.I.	N.I.
Maier 1992	CPT-DS	Dígitos	47,5		1000	N.I.	N.I.
Mass 2000	CPT-DS	Dígitos	42	25,0	1000	Sí	Sí
McCleery 2014	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Michie 2000	CPT-DS	Dígitos	50		1000	N.I.	N.I.
Mirzakhanian 2013	CPT-IP	Mixto	100		1000	N.I.	N.I.
Montalvo 2014	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Morisano 2013 I	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Morisano 2013 II	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.

Estudio: Primer Autor y Año	Modalidad de CPT	Tipo de Estímulos	Duración Estímulos (ms.)	% Estímulos señal	Duración del ISI (ms.)	Entrenamiento previo	Control de variables externas
Morrens 2006	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Mulet 2007	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Must 2004	CPT-DS	Dígitos	50	25,0	1000	N.I.	N.I.
Nam 2009	CPT-DS	Dígitos	35	25,0	1000	N.I.	N.I.
Nestor 1990	CPT-DS	Dígitos	100	25,0	1200	Sí	Sí
Niendam 2014	CPT-AX 70	Letras	250	70,0		N.I.	N.I.
Nienow 2006	CPT-DS	Dígitos	29	25,0	971	N.I.	N.I.
Ng 2002	CPT-AX	Dígitos				N.I.	N.I.
Noh 2010	CPT-DS	Dígitos				N.I.	N.I.
Obiols 1992	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	Sí	Sí
Ohi 2013	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Pérez-Iglesias 2010	CPT-DS	Letras		30,0	900	N.I.	N.I.
Pietrzak 2009	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	Sí	N.I.
Pukrop 2006	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Pukrop 2007	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Rajji 2013	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Rapisarda 2014	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	1000	Sí	N.I.
Rentrop 2010	CPT-AX 70	Letras	150	50,0	1650	N.I.	N.I.
Richard 2013	CPT-AX 70	Letras	300	70,0	3000	N.I.	N.I.
Riley 2000	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Rissling 2013	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	1000	Sí	N.I.
Roh 2014	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	1000	N.I.	N.I.
Roitman 1997	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Rund 2006	CPT-DS	Dígitos	60	25,0	1000	N.I.	N.I.
Sacco 2005	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Salgado 2003	CPT-IP	Dígitos	100	15,0	1000	N.I.	N.I.
Salgado 2004	CPT-IP	Dígitos	100	15,0	1000	N.I.	N.I.
Sánchez-Morla 2009	CPT-DS	Dígitos		25,0	1000	N.I.	N.I.
Sanz 2012	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Saoud 2000	CPT-DS	Dígitos	29	25,0	971	Sí	N.I.
Sax 1998-I	CPT-DS	Dígitos	35	25,0	1000	N.I.	N.I.
Schretlen 2007	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Seidman 1998	CPT-X	Dígitos	100	21,0	1200	Sí	N.I.
Sevy 2007	CPT-IP	Mixto	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Shan 2013	CPT-AX DS	Dígitos				N.I.	N.I.
Scheffield 2014	CPT-AX 70	Letras		70,0		N.I.	N.I.
Shen 2014	CPT-IP	Mixto	50	20,0	1000	N.I.	N.I.
Sherr 2002 I	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	Sí	N.I.
Sherr 2002 II	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	Sí	N.I.
Siegel 1995	CPT-DS	Dígitos	40	25,0	1000	N.I.	N.I.
Smith 1998	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	1000	N.I.	N.I.
Sponheim 2006	CPT-DS	Dígitos	29	25,0	971	Sí	N.I.
Stirling 2001	CPT-AX	Letras	200	25,0	2500	N.I.	N.I.
Straube 2002	CPT-AX	Dígitos		25,0	1000	N.I.	N.I.
Stratta 2000	CPT-AX 70	Letras	200	80,0		N.I.	N.I.
Strauss 2014	CPT-AX 70	Letras	250	80,0		N.I.	N.I.
Suslow 1997	CPT-DS	Dígitos	29	25,0	1000	N.I.	N.I.

Estudio: Primer Autor y Año	Modalidad de CPT	Tipo de Estímulos	Duración Estímulos (ms.)	% Estímulos señal	Duración del ISI (ms.)	Entrenamiento previo	Control de variables externas
Torgalsbøen 2014	CPT-IP	Dígitos	50	20,0	950	N.I.	N.I.
Tsuang 2013	CPT-AX DS	Dígitos	50	10,0	1000	N.I.	N.I.
Van Beilen 2006	CPT-AX	Dígitos	100	15,0	1000	N.I.	N.I.
Van den Bosch 1996	CPT-AX	Dígitos	100	15,0	1000	N.I.	N.I.
Vazquez 2006	CPT-X	Dígitos	820	25,0	100	Sí	Sí
Volz 1999	CPT-AX	Letras	600	25,0	1200	N.I.	N.I.
Walters 2013	CPT-IP	Dígitos				N.I.	N.I.
Wang 2007	CPT-AX	Dígitos	50	20,0	1000	N.I.	N.I.
Wexler 2009	CPT-DS	Dígitos				N.I.	N.I.
Wing 2011 I	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Wing 2011 II	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Wing 2011 III	CPT Conner	Letras	250	90,0		N.I.	N.I.
Wittorf 2004	CPT-DS	Dígitos	29	25,0	971	N.I.	N.I.

Nota: N.I. = no informa.

Anexo 3.5. Evaluación de la calidad de los estudios

Estudio: Primer Autor y Año	Tamaño Muestral*	Grupos equivalentes		Procedimiento diagnóstico: Selección ESZ	Selección de controles			Puntuación Total
		Sexo	Edad		Evaluación clínica	Exclusión Hª Personal	Exclusión Hª Familiar	
Addington 2003	1	1	1	0	1	1	0	5
Addington1997	1	1	1	1	1	1	0	6
Albus 1997	1	1	1	1	1	0	0	5
Ammari 2014 I	0	1	1	1	0	1	0	4
Ammari 2014 II	0	1	1	1	1	1	0	5
Avila 2006	1	0	1	1	1	1	1	6
Baek 2012	1	1	0	1	0	1	0	4
Barch 2003	1	1	1	1	1	1	1	7
Barkataki 2005	0	1	1	1	1	0	0	4
Barr 2008	0	1	0	1	1	1	1	5
Barrantes 2007	1	0	1	1	1	1	1	6
Brambrilla 2007	0	1	0	1	1	1	1	5
Becker 2010	0	1	1	1	0	1	1	5
Birkett 2007	1	1	1	1	1	1	1	7
Bowen 1994	0	1	1	1	0	0	0	3
Broerse 2001	0	1	0	1	1	0	0	3
Bruder 2011	1	1	0	1	1	0	0	4
Buchanan 1997	1	1	1	1	1	0	0	5
Buchsbaum 1990	0	1	1	1	1	1	1	6
Buchsbaum 1992	0	1	1	1	0	0	0	3
Carolus 2014	1	1	1	1	1	0	0	5
Cascella 2008	1	0	0	1	1	1	0	4
Ceccherini 2007	0	1	1	1	1	0	0	4
Chen 2004	1	1	0	1	0	0	0	3
Chen 2009	1	0	0	1	1	0	0	3
Chkonía 2010	1	0	1	1	0	0	0	3
Chung 2011	0	1	1	1	1	1	1	6
Cohen 1999	1	1	1	1	1	1	1	7
Cornblatt 1997	1	0	1	1	0	0	0	3
Cosway 2002	0	1	1	0	0	1	0	3
de Jong 2013	1	0	0	1	1	0	0	3
Depatie 2002	0	1	1	1	1	1	1	6
Dias 2011	0	0	1	1	1	1	0	4
Dichter 2006	0	1	1	1	0	0	0	3
Docherty 2005	1	0	1	0	1	0	0	3
Dolan 2004 I	0	1	1	1	1	1	0	5
Dolan 2004 II	0	1	1	1	1	1	0	5
Donohoe 2012	1	0	0	1	0	1	1	4
Dragovic 2005	1	0	0	1	1	0	0	3
Eack 2013	1	1	0	1	1	0	0	4
Egan 2000	1	0	1	1	1	1	1	6
Egan 2011	0	1	1	1	1	0	0	4
Egeland 2003	1	1	1	1	1	0	0	5
Eifler 2014	0	1	1	0	1	1	1	5
Eyler 2004	0	1	1	1	1	0	0	4
Filbey 2008	1	0	0	1	1	1	1	5
Finkelstein 1997	1	1	1	1	1	1	1	7
Fitzgerald 2004	1	1	0	1	1	0	0	4
Fleck 2001	0	1	1	1	1	1	0	5
Franke 1994	0	1	1	1	1	1	1	6
Giakoumaki 2011	0	1	1	1	1	1	1	6
Gray 2013	1	0	1	1	1	0	0	4
Groom 2008	1	0	0	1	1	0	0	3
Guich 1989	0	0	1	1	0	1	1	4
Grove 1991	0	1	0	1	1	1	1	5

Estudio: Primer Autor y Año	Tamaño Muestral*	Grupos equivalentes		Procedimiento diagnóstico: Selección ESZ	Selección de controles			Puntuación Total
		Sexo	Edad		Evaluación clínica	Exclusión Hª Personal	Exclusión Hª Familiar	
Hahn 2014	1	1	1	1	1	1	1	7
Hain 1993	0	1	1	1	1	1	1	6
Harvey 1990	0	1	1	1	1	1	1	6
Harvey 2000	0	1	1	1	1	1	1	6
Hasenkamp 2011	1	0	0	1	1	1	0	4
Hazlett 2008	0	1	1	1	1	0	0	4
Hoffman 1991	0	1	1	1	0	0	0	3
Honey 2005	0	1	0	1	1	0	0	3
Hughes 2005	0	1	1	1	1	0	0	4
Ishigaki 1999	0	1	1	0	1	0	0	3
Ito 1997	1	1	1	1	1	0	0	5
Javitt 2007	1	1	1	1	0	0	0	4
Johnson 2013	1	1	1	1	1	0	0	5
Jones 2001	1	1	0	1	1	1	1	6
Joobar 2002	1	0	0	1	0	0	0	2
Kahn 2012	1	1	1	1	0	1	1	6
Kelemen 2007	0	1	1	1	1	0	0	4
Keri 2005	0	1	1	1	1	0	0	4
Knott 1999	0	1	1	0	1	0	0	3
Kumar 2010	1	1	0	1	1	1	1	6
Laes 2006	1	0	0	1	1	1	1	5
Laurent 2000	0	0	0	1	1	0	0	2
Laywer 2006	1	0	0	1	0	1	0	3
Lee 2012	0	1	1	0	0	0	0	2
Lee 2013	0	1	1	0	1	1	1	5
Lin 2012	1	1	1	1	1	0	0	5
Liu 2013	0	1	1	1	1	1	1	6
Lystad 2014	1	1	1	1	1	1	0	6
MacDonald 2003	0	1	1	1	1	0	0	4
Maier 1992	0	1	0	1	0	1	1	4
Mass 2000	1	1	1	1	0	0	0	4
McCleery 2014	1	0	0	1	1	0	0	3
Michie 2000	1	0	0	0	0	0	0	1
Mirzakhania 2013	1	0	1	1	1	0	0	4
Montalvo 2014	1	1	1	1	1	0	0	5
Morisano 2013 I	0	1	1	1	1	0	0	4
Morisano 2013 II	0	1	1	1	1	0	0	4
Morrens 2006	0	1	0	0	0	1	0	2
Mulet 2007	1	0	0	1	1	0	0	3
Must 2004	0	1	1	1	0	0	0	3
Nam 2009	1	1	0	1	1	1	1	6
Nestor 1990	0	1	1	0	1	0	0	3
Niendam 2014	1	1	1	1	1	0	0	5
Nienow 2006	0	1	1	1	1	0	0	4
Ng 2002	0	1	1	0	0	1	1	4
Noh 2010	1	1	0	1	0	1	1	5
Obiols 1992	1	1	0	0	1	0	0	3
Ohl 2013	1	1	0	1	1	1	0	5
Pérez-Iglesias 2010	1	1	1	1	1	1	0	6
Pietrzak 2009	1	1	1	0	0	0	0	3
Pukrop 2006	1	0	1	1	1	0	0	4
Pukrop 2007	1	1	1	1	1	0	0	5
Rajii 2013	1	1	1	0	1	0	0	4
Rapisarda 2014	1	1	0	1	0	1	1	5
Rentrop 2010	0	1	1	1	1	0	0	4
Richard 2013	1	0	1	1	1	0	0	4
Riley 2000	0	1	1	1	0	1	0	4
Rissling 2013	0	1	1	1	0	1	1	5

Estudio: Primer Autor y Año	Tamaño Muestral*	Grupos equivalentes		Procedimiento diagnóstico: Selección ESZ	Selección de controles			Puntuación Total
		Sexo	Edad		Evaluación clínica	Exclusión Hª Personal	Exclusión Hª Familiar	
Roh 2014	1	0	0	1	0	1	1	4
Roitman 1997	0	0	1	1	1	1	1	5
Rund 2006	1	1	1	1	1	0	0	5
Sacco 2005	0	1	1	1	1	0	0	4
Salgado 2003	0	1	1	0	1	0	0	3
Salgado 2004	0	1	1	0	0	0	0	2
Sánchez-Morla 2009	1	0	0	1	1	1	1	5
Sanz 2012	1	0	1	1	1	0	0	4
Saoud 2000	0	1	0	1	1	1	1	5
Sax 1998	0	1	1	0	1	1	1	5
Schretlen 2007	1	0	0	1	1	1	0	4
Seidman 1998	0	1	1	1	1	0	0	4
Sevy 2007	0	1	1	1	1	1	0	5
Shan 2013	1	1	1	1	0	0	0	4
Scheffield 2014	1	1	1	1	1	1	0	6
Shen 2014	1	1	0	1	1	0	0	4
Sherr 2002 I	0	1	1	1	1	0	0	4
Sherr 2002 II	0	1	1	1	1	0	0	4
Siegel 1995	0	0	1	1	0	1	0	3
Smith 1998	0	0	1	1	1	1	0	4
Sponheim 2006	0	0	1	1	1	1	1	5
Stirling 2001	1	1	1	1	1	1	0	6
Straube 2002	0	1	1	1	1	0	0	4
Stratta 2000	0	1	0	0	1	1	0	3
Strauss 2014	1	1	1	1	0	1	0	5
Suslow 1997	0	1	1	0	1	0	0	3
Torgalsbøen 2014	0	1	1	1	1	0	0	4
Tsuang 2013	1	0	0	1	1	1	0	4
Van Beilen 2006	1	1	1	0	1	0	0	4
Van den Bosch 1996	0	1	1	0	0	0	0	2
Vazquez 2006	1	0	0	1	1	0	0	3
Volz 1999	0	1	0	0	1	1	1	4
Walters 2013	1	0	1	1	1	1	1	6
Wang 2007	1	1	0	1	1	1	1	6
Wexler 2009	1	0	1	0	0	1	0	3
Wing 2011 I	0	1	1	1	0	1	0	4
Wing 2011 II	0	1	1	1	0	1	0	4
Wing 2011 III	0	1	0	1	0	1	0	3
Wittorf 2004	0	1	1	1	0	1	1	5

Nota: \* = Superior a la Mediana del total de estudios (mediana = 69,5); ESZ = Esquizofrenia; CN = Controles normales

Anexo 3.6. Tamaño del efecto individual y combinado según modalidad de CPT

Estudio: Primer Autor y Año	Tipo CPT	TE	Varianza	IC (95%)		Z	p	N ESZ	N CN
				INF	SUP				
Cascella 2008	CPT Conner	0,54	0,01	0,31	0,76	4,70	0,00	105	316
Dolan 2004 I	CPT Conner	0,80	0,42	-0,47	2,07	1,23	0,22	3	7
Dolan 2004 II	CPT Conner	0,84	0,14	0,11	1,58	2,25	0,02	13	17
Filbey 2008	CPT Conner	0,35	0,04	-0,01	0,72	1,89	0,06	55	61
Fitzgerald 2004	CPT Conner	0,48	0,05	0,03	0,93	2,10	0,04	52	31
Hasenkamp 2011	CPT Conner	0,93	0,02	0,64	1,22	6,28	0,00	107	94
Morisano 2013 I	CPT Conner	-0,08	0,11	-0,73	0,58	-0,23	0,82	31	12
Morisano 2013 II	CPT Conner	0,70	0,13	0,00	1,40	1,96	0,05	15	17
Mulet 2007	CPT Conner	-0,29	0,04	-0,68	0,10	-1,48	0,14	76	39
Sacco 2005	CPT Conner	0,75	0,08	0,18	1,31	2,60	0,01	25	25
Sanz 2012	CPT Conner	0,31	0,05	-0,13	0,75	1,38	0,17	40	40
Schretlen 2007	CPT Conner	0,54	0,01	0,32	0,77	4,77	0,00	106	316
Wing 2011 I	CPT Conner	0,75	0,06	0,26	1,23	3,02	0,00	38	31
Wing 2011 II	CPT Conner	-0,64	0,12	-1,33	0,04	-1,84	0,07	17	16
Wing 2011 III	CPT Conner	0,48	0,12	-0,20	1,16	1,38	0,17	12	26
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT Conner</b>	<b>0,43</b>	<b>0,01</b>	<b>0,22</b>	<b>0,64</b>	<b>4,02</b>	<b>0,00</b>	<b>695</b>	<b>1048</b>
Albus 1997 I	CPT-AX	0,89	0,05	0,47	1,32	4,11	0,00	66	40
Broerse 2001	CPT-AX	1,46	0,11	0,80	2,12	4,34	0,00	24	20
de Jong 2013	CPT-AX	0,57	0,04	0,18	0,95	2,86	0,00	55	50
Donohoe 2012	CPT-AX	1,28	0,02	1,04	1,52	10,46	0,00	208	132
Egan 2000	CPT-AX	0,82	0,03	0,46	1,18	4,51	0,00	116	45
Egan 2011	CPT-AX	0,76	0,07	0,24	1,28	2,86	0,00	30	30
Finkelstein 1997	CPT-AX	0,76	0,05	0,33	1,19	3,47	0,00	44	44
Harvey 1990	CPT-AX	1,67	0,18	0,84	2,50	3,95	0,00	14	15
Hazlett 2008	CPT-AX	0,78	0,11	0,13	1,43	2,37	0,02	20	18
Ishigaki 1999	CPT-AX	2,96	0,26	1,96	3,96	5,78	0,00	22	11
Kelemen 2007	CPT-AX	0,84	0,07	0,32	1,36	3,14	0,00	30	30
Keri 2005	CPT-AX	0,83	0,08	0,26	1,39	2,87	0,00	35	20
Ng 2002	CPT-AX	3,91	0,23	2,97	4,85	8,15	0,00	25	25
Stirling 2001	CPT-AX	0,79	0,06	0,32	1,25	3,32	0,00	40	36
Straube 2002	CPT-AX	3,33	0,19	2,47	4,18	7,61	0,00	30	20
Van Beilen 2006	CPT-AX	0,98	0,06	0,52	1,44	4,19	0,00	60	30
Van den Bosch 1996	CPT-AX	0,95	0,11	0,32	1,59	2,94	0,00	21	20
Volz 1999	CPT-AX	0,27	0,12	-0,40	0,94	0,78	0,44	14	20
Wang 2007	CPT-AX	0,53	0,01	0,32	0,73	5,03	0,00	112	452
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT-AX</b>	<b>1,08</b>	<b>0,01</b>	<b>0,89</b>	<b>1,28</b>	<b>11,10</b>	<b>0,00</b>	<b>966</b>	<b>1058</b>
Barch 2003	CPT-AX 70	1,18	0,04	0,79	1,57	5,91	0,00	49	72
Brambrilla 2007	CPT-AX 70	1,54	0,10	0,91	2,16	4,83	0,00	24	26
Ceccherini 2007	CPT-AX 70	<b>1,46</b>	<b>0,14</b>	<b>0,71</b>	<b>2,20</b>	<b>3,85</b>	<b>0,00</b>	<b>17</b>	<b>17</b>
Chung 2011	CPT-AX 70	0,99	0,07	0,48	1,50	3,82	0,00	41	27
Cohen 1999	CPT-AX 70	<b>1,52</b>	<b>0,06</b>	<b>1,02</b>	<b>2,02</b>	<b>6,01</b>	<b>0,00</b>	<b>53</b>	<b>31</b>
Dias 2011	CPT-AX 70	1,36	0,15	0,60	2,12	3,51	0,00	15	27
Javitt 2007	CPT-AX 70	<b>0,59</b>	<b>0,06</b>	<b>0,10</b>	<b>1,08</b>	<b>2,34</b>	<b>0,02</b>	<b>48</b>	<b>27</b>
MacDonald 2003	CPT-AX 70	1,49	0,09	0,91	2,06	5,07	0,00	24	36

Estudio: Primer Autor y Año	Tipo CPT	TE	Varianza	IC (95%)		Z	p	N ESZ	N CN
				INF	SUP				
Niendam 2014	CPT-AX 70	<b>0,43</b>	<b>0,06</b>	<b>-0,04</b>	<b>0,89</b>	<b>1,78</b>	<b>0,07</b>	<b>35</b>	<b>35</b>
Rentrop 2010	CPT-AX 70	0,51	0,07	-0,02	1,03	1,89	0,06	28	28
Richard 2013	CPT-AX 70	<b>0,56</b>	<b>0,03</b>	<b>0,22</b>	<b>0,90</b>	<b>3,24</b>	<b>0,00</b>	<b>63</b>	<b>83</b>
Scheffield 2014	CPT-AX 70	1,83	0,02	1,53	2,14	11,83	0,00	104	132
Stratta 2000	CPT-AX 70	<b>1,07</b>	<b>0,11</b>	<b>0,42</b>	<b>1,72</b>	<b>3,24</b>	<b>0,00</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
Strauss 2014	CPT-AX 70	0,81	0,02	0,53	1,09	5,72	0,00	95	128
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT-AX 70</b>	<b>1,07</b>	<b>0,01</b>	<b>0,86</b>	<b>1,29</b>	<b>9,74</b>	<b>0,00</b>	<b>616</b>	<b>689</b>
Chen 2004	CPT-AX DS	1,61	0,02	1,35	1,86	12,33	0,00	91	345
Chkonia 2010	CPT-AX DS	<b>1,05</b>	<b>0,05</b>	<b>0,59</b>	<b>1,50</b>	<b>4,51</b>	<b>0,00</b>	<b>62</b>	<b>38</b>
Lin 2012	CPT-AX DS	0,68	0,02	0,37	0,98	4,37	0,00	114	70
Shan 2013	CPT-AX DS	<b>0,75</b>	<b>0,02</b>	<b>0,45</b>	<b>1,05</b>	<b>4,84</b>	<b>0,00</b>	<b>106</b>	<b>74</b>
Tsuang 2013	CPT-AX DS	1,36	0,01	1,18	1,53	15,19	0,00	255	380
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT-AX DS</b>	<b>1,10</b>	<b>0,03</b>	<b>0,79</b>	<b>1,42</b>	<b>6,89</b>	<b>0,00</b>	<b>628</b>	<b>907</b>
Addington 2003	CPT-DS	0,34	0,02	0,07	0,60	2,50	0,01	312	66
Addington1997	CPT-DS	<b>0,63</b>	<b>0,04</b>	<b>0,22</b>	<b>1,03</b>	<b>3,02</b>	<b>0,00</b>	<b>59</b>	<b>40</b>
Baek 2012	CPT-DS	0,76	0,02	0,49	1,03	5,49	0,00	122	119
Buchanan 1997	CPT-DS	<b>0,30</b>	<b>0,05</b>	<b>-0,14</b>	<b>0,74</b>	<b>1,33</b>	<b>0,18</b>	<b>76</b>	<b>27</b>
Buchsbaum 1990	CPT-DS	0,37	0,13	-0,33	1,07	1,03	0,30	13	18
Buchsbaum 1992	CPT-DS	<b>0,64</b>	<b>0,11</b>	<b>-0,02</b>	<b>1,30</b>	<b>1,91</b>	<b>0,06</b>	<b>16</b>	<b>20</b>
Dragovic 2005	CPT-DS	1,05	0,02	0,76	1,34	7,08	0,00	157	77
Egeland 2003	CPT-DS	<b>0,50</b>	<b>0,04</b>	<b>0,11</b>	<b>0,89</b>	<b>2,51</b>	<b>0,01</b>	<b>53</b>	<b>50</b>
Fleck 2001	CPT-DS	2,19	0,16	1,41	2,96	5,53	0,00	20	20
Giakoumaki 2011	CPT-DS	<b>-0,02</b>	<b>0,12</b>	<b>-0,69</b>	<b>0,64</b>	<b>-0,07</b>	<b>0,94</b>	<b>16</b>	<b>17</b>
Guich 1989	CPT-DS	0,52	0,17	-0,29	1,33	1,25	0,21	15	9
Grove 1991	CPT-DS	<b>1,57</b>	<b>0,14</b>	<b>0,83</b>	<b>2,31</b>	<b>4,13</b>	<b>0,00</b>	<b>17</b>	<b>18</b>
Hain 1993	CPT-DS	0,97	0,07	0,45	1,49	3,67	0,00	37	27
Hoffman 1991	CPT-DS	<b>1,26</b>	<b>0,23</b>	<b>0,33</b>	<b>2,19</b>	<b>2,66</b>	<b>0,01</b>	<b>11</b>	<b>9</b>
Jones 2001	CPT-DS	-0,55	0,07	-1,05	-0,05	-2,14	0,03	19	76
Joober 2002	CPT-DS	<b>0,84</b>	<b>0,05</b>	<b>0,41</b>	<b>1,27</b>	<b>3,83</b>	<b>0,00</b>	<b>39</b>	<b>36</b>
Knott 1999	CPT-DS	1,02	0,18	0,18	1,86	2,39	0,02	14	14
Kumar 2010	CPT-DS	<b>0,87</b>	<b>0,03</b>	<b>0,52</b>	<b>1,23</b>	<b>4,80</b>	<b>0,00</b>	<b>50</b>	<b>93</b>
Laes 2006	CPT-DS	0,57	0,05	0,11	1,02	2,45	0,01	39	38
Laurent 2000	CPT-DS	<b>0,77</b>	<b>0,08</b>	<b>0,23</b>	<b>1,31</b>	<b>2,81</b>	<b>0,00</b>	<b>23</b>	<b>34</b>
Maier 1992	CPT-DS	0,89	0,06	0,40	1,38	3,55	0,00	36	33
Mass 2000-I	CPT-DS	<b>0,50</b>	<b>0,04</b>	<b>0,09</b>	<b>0,91</b>	<b>2,39</b>	<b>0,02</b>	<b>48</b>	<b>48</b>
Must 2004	CPT-DS	-0,05	0,11	-0,71	0,60	-0,16	0,87	20	15
Nam 2009	CPT-DS	1,04	0,03	0,72	1,36	6,33	0,00	88	100
Nestor 1990	CPT-DS	0,83	0,10	0,22	1,44	2,65	0,01	22	21
Nienow 2006	CPT-DS	0,62	0,10	0,00	1,25	1,95	0,05	56	12
Noh 2010	CPT-DS	0,58	0,17	-0,24	1,39	1,39	0,16	114	120
Pérez-Iglesias 2010	CPT-DS	0,91	0,05	0,47	1,34	4,10	0,00	49	41
Rund 2006	CPT-DS	0,49	0,04	0,09	0,89	2,42	0,02	53	47
Sánchez-Morla 2009	CPT-DS	0,60	0,03	0,28	0,93	3,68	0,00	89	67
Saoud 2000	CPT-DS	1,30	0,14	0,56	2,04	3,45	0,00	18	15
Sax 1998-I	CPT-DS	1,13	0,20	0,26	2,01	2,54	0,01	10	12
Siegel 1995	CPT-DS	0,93	0,11	0,28	1,58	2,79	0,01	25	20
Sponheim 2006	CPT-DS	0,80	0,09	0,21	1,39	2,66	0,01	23	23

Estudio: Primer Autor y Año	Tipo CPT	TE	Varianza	IC (95%)		Z	p	N ESZ	N CN
				INF	SUP				
Suslow 1997	CPT-DS	0,84	0,12	0,17	1,51	2,47	0,01	18	18
Wexler 2009	CPT-DS	0,34	0,05	-0,09	0,76	1,56	0,12	75	30
Wittorf 2004	CPT-DS	1,13	0,13	0,43	1,83	3,17	0,00	15	21
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT-DS</b>	<b>0,71</b>	<b>0,00</b>	<b>0,57</b>	<b>0,84</b>	<b>10,14</b>	<b>0,00</b>	<b>1867</b>	<b>1451</b>
Ammari 2014 I	CPT-IP	0,79	0,09	0,22	1,36	2,71	0,01	32	20
Ammari 2014 II	CPT-IP	1,52	0,18	0,70	2,34	3,62	0,00	26	9
Avila 2006	CPT-IP	1,04	0,03	0,73	1,36	6,47	0,00	103	77
Barkataki 2005	CPT-IP	1,20	0,12	0,53	1,86	3,53	0,00	28	15
Barr 2008	CPT-IP	1,32	0,08	0,76	1,87	4,66	0,00	28	32
Barrantes 2007	CPT-IP	1,37	0,04	0,99	1,75	7,12	0,00	68	63
Becker 2010	CPT-IP	0,60	0,12	-0,07	1,27	1,76	0,08	17	17
Bruder 2011	CPT-IP	1,20	0,04	0,81	1,59	6,09	0,00	81	47
Carolus 2014	CPT-IP	0,74	0,06	0,27	1,20	3,11	0,00	66	28
Cornblatt 1997	CPT-IP	1,28	0,09	0,69	1,88	4,23	0,00	12	200
Cosway 2002	CPT-IP	1,10	0,11	0,44	1,75	3,30	0,00	15	30
Depatie 2002	CPT-IP	1,00	0,15	0,24	1,75	2,59	0,01	15	14
Dichter 2006	CPT-IP	1,10	0,18	0,26	1,93	2,57	0,01	13	11
Eack 2013	CPT-IP	0,98	0,07	0,47	1,49	3,77	0,00	47	24
Eifler 2014	CPT-IP	1,21	0,08	0,66	1,77	4,29	0,00	29	29
Franke 1994	CPT-IP	1,08	0,08	0,55	1,62	3,95	0,00	26	35
Gray 2013	CPT-IP	0,76	0,03	0,43	1,08	4,52	0,00	77	89
Groom 2008	CPT-IP	0,56	0,05	0,13	0,99	2,57	0,01	30	72
Hahn 2014	CPT-IP	0,87	0,05	0,43	1,31	3,88	0,00	40	47
Harvey 2000	CPT-IP	0,91	0,17	0,09	1,72	2,19	0,03	24	8
Hughes 2005	CPT-IP	0,25	0,08	-0,30	0,80	0,89	0,37	25	25
Johnson 2013	CPT-IP	1,25	0,03	0,93	1,57	7,60	0,00	99	77
Kahn 2012	CPT-IP	1,03	0,05	0,57	1,48	4,42	0,00	43	40
Laywer 2006	CPT-IP	0,73	0,03	0,38	1,07	4,13	0,00	70	65
Lee 2013	CPT-IP	1,53	0,07	1,00	2,07	5,64	0,00	38	31
Liu 2013	CPT-IP	1,43	0,14	0,69	2,16	3,78	0,00	17	17
Lystad 2014	CPT-IP	0,84	0,02	0,59	1,09	6,62	0,00	131	137
McCleery 2014	CPT-IP	1,21	0,02	0,97	1,45	9,86	0,00	105	300
Mirzakhanian 2013	CPT-IP	0,79	0,02	0,50	1,08	5,33	0,00	90	102
Montalvo 2014	CPT-IP	0,85	0,06	0,38	1,31	3,58	0,00	55	29
Morrens 2006	CPT-IP	0,86	0,08	0,32	1,40	3,13	0,00	27	29
Obiols 1992	CPT-IP	1,55	0,07	1,03	2,06	5,88	0,00	39	35
Ohi 2013	CPT-IP	0,86	0,03	0,54	1,19	5,25	0,00	60	121
Pietrzak 2009	CPT-IP	0,90	0,02	0,59	1,20	5,80	0,00	87	92
Pukrop 2006	CPT-IP	1,04	0,01	0,81	1,26	9,08	0,00	174	179
Pukrop 2007	CPT-IP	0,38	0,05	-0,03	0,80	1,80	0,07	44	44
Rajii 2013	CPT-IP	0,95	0,05	0,50	1,40	4,17	0,00	58	33
Rapisarda 2014	CPT-IP	1,00	0,00	0,89	1,11	18,22	0,00	654	1011
Riley 2000	CPT-IP	0,25	0,07	-0,27	0,76	0,94	0,35	40	22
Rissling 2013	CPT-IP	2,01	0,21	1,12	2,90	4,42	0,00	20	20
Roh 2014	CPT-IP	0,79	0,06	0,31	1,28	3,21	0,00	30	41
Roitman 1997	CPT-IP	1,54	0,10	0,93	2,15	4,94	0,00	36	20
Salgado 2003	CPT-IP	1,59	0,19	0,72	2,45	3,61	0,00	13	13

Estudio: Primer Autor y Año	Tipo CPT	TE	Varianza	IC (95%)		Z	p	N ESZ	N CN
				INF	SUP				
Salgado 2004	CPT-IP	3,86	0,40	2,62	5,10	6,10	0,00	14	14
Sevy 2007	CPT-IP	1,24	0,10	0,62	1,87	3,91	0,00	27	20
Shen 2014	CPT-IP	0,76	0,03	0,44	1,08	4,64	0,00	86	86
Sherr 2002 I	CPT-IP	2,24	0,21	1,34	3,14	4,89	0,00	15	15
Sherr 2002 II	CPT-IP	1,81	0,22	0,90	2,72	3,89	0,00	14	11
Smith 1998	CPT-IP	1,19	0,10	0,59	1,80	3,87	0,00	24	24
Torgalsbøen 2014	CPT-IP	1,41	0,09	0,84	1,99	4,79	0,00	28	28
Walters 2013	CPT-IP	0,76	0,01	0,62	0,89	10,68	0,00	346	517
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT-IP</b>	<b>1,04</b>	<b>0,00</b>	<b>0,93</b>	<b>1,15</b>	<b>17,93</b>	<b>0,00</b>	<b>3286</b>	<b>4065</b>
Birkett 2007	CPT-X	0,64	0,04	0,24	1,04	3,12	0,00	61	47
Bowen 1994	CPT-X	0,70	0,11	0,04	1,36	2,07	0,04	28	15
Docherty 2005	CPT-X	0,26	0,05	-0,17	0,70	1,18	0,24	47	36
Eyler 2004	CPT-X	0,08	0,19	-0,78	0,94	0,19	0,85	9	10
Honey 2005	CPT-X	0,88	0,13	0,16	1,60	2,40	0,02	22	12
Ito 1997	CPT-X	0,45	0,05	0,03	0,86	2,11	0,04	49	41
Lee 2012	CPT-X	0,19	0,08	-0,37	0,74	0,65	0,51	24	24
Seidman 1998	CPT-X	0,92	0,12	0,24	1,60	2,64	0,01	18	17
Vazquez 2006	CPT-X	0,50	0,06	0,03	0,96	2,09	0,04	57	26
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT-X</b>	<b>0,51</b>	<b>0,02</b>	<b>0,22</b>	<b>0,79</b>	<b>3,51</b>	<b>0,00</b>	<b>315</b>	<b>228</b>
<b>TE Medio</b>		<b>0,88</b>	<b>0,00</b>	<b>0,81</b>	<b>0,95</b>	<b>25,91</b>	<b>0,00</b>	<b>8373</b>	<b>9446</b>

Nota: TE = Tamaño del Efecto; IC INF = Intervalo de Confianza; límite inferior; IC SUP = Intervalo de Confianza; límite superior; ESZ = Participantes con esquizofrenia; CN = Controles normales.



**ANEXO 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS PRIMARIOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO 2:  
ESQUIZOFRENIA VS. CONTROLES CLÍNICOS**



Anexo 4.1. Características de los estudios y de los participantes (variables sociodemográficas)

Estudio: Primer autor y año (referencia)	Tamaño muestral		Zona geográfica	% de Hombres		Edad		Años de educación	
	ESZ	GCC		ESZ	GCC	ESZ	GCC	ESZ	GCC
<b>Addington 1997</b> (Addington y Addington, 1997)	59	40	Norteamérica	67,70	25,00	33	38,5	11,5	14
<b>Argyelan 2014</b> (Argyelan et al., 2014)	18	19	Norteamérica	72,20	57,80	45	40,6	NI	NI
<b>Barkataki 2005</b> (Barkataki et al., 2005)	28	14	Europa	100,0	100,0	34,5	33,5	NI	NI
<b>Brambilla 2007</b> (Brambilla et al., 2007)	24	15	Norteamérica	54,00	40,00	36,79	22,67	Otros	Otros
<b>Ceccherini-Nelli 2007</b> (Ceccherini-Nelli et al., 2007)	17	15	Europa	64,70	26,60	38,9	43,1	Otros	Otros
<b>Cohen 1999</b> (Cohen et al., 1999)	53	25	Norteamérica	51,00	69,00	36,3	32,7	12,7	14,6
<b>Donohoe 2012</b> (Donohoe et al., 2012)	208	110	Europa	72,30	54,50	41,1	44,82	13,1	13,86
<b>Egeland 2003</b> (Egeland et al., 2003)	53	50	Europa	62,20	42,00	31,5	35,1	13,3	13,9
<b>Fitzgerald 2004</b> (Fitzgerald et al., 2004)	52	18	Asia	71,15	33,30	19,2	17,8	10,8	11,3
<b>Fleck 2001</b> (Fleck et al., 2001)	20	20	Norteamérica	60,00	70,00	32	31	12	13
<b>Kumar 2010</b> (Kumar et al., 2010)	50	22	Europa	46,00	36,30	27,5	32,6	Otros	Otros
<b>Laes 2006</b> (Laes y Sponheim, 2006)	39	27	Norteamérica	74,30	81,40	43,9	44,1	14,1	15,3
<b>Lee 2013</b> (Lee et al., 2013)	38	68	Norteamérica	55,30	54,40	44,7	43,9	12,5	14,2
<b>Liu 2002</b> (Liu et al., 2002)	41	22	Asia	51,20	40,90	30	47,3	12,1	13,7
<b>Morisano 2013</b> (Morisano et al., 2013)	46	16	Norteamérica	67,30	41,60	40,6	45,85	12,5	14,1
<b>Roitman 1997</b> (Roitman et al., 1997)	36	35	Norteamérica	88,80	48,50	39,9	39,3	12,8	14,8
<b>Rund 2006</b> (Rund et al., 2006)	53	44	Europa	62,20	40,00	31,5	35,6	13,3	13,7
<b>Sánchez-Morla 2009</b> (Sánchez-Morla et al., 2009)	89	73	Europa	67,40	41,10	38,7	43,5	11,6	12,5
<b>Schmand 1994</b> (Schmand et al., 1994)	65	20	Europa	56,10	43,40	33,7	35,7	Otros	Otros
<b>Schretlen 2007</b> (Schretlen et al., 2007)	106	66	Norteamérica	69,00	38,00	40	41,5	12	14,8
<b>Seidman 1998</b> (Seidman et al., 1998)	18	13	Norteamérica	77,00	61,00	34	32,1	13,3	15,1
<b>Straube 2002</b> (Straube et al., 2002)	30	18	Europa	23,33	33,30	42,6	40,3	10,4	10,1
<b>Suslow 1997</b> (Suslow y Arolt, 1997)	18	18	Europa	66,60	38,80	31,2	34,8	13,2	12,7
<b>Van den Bosch 1996</b> (van den Bosch et al., 1996)	21	16	Europa	66,60	50,00	28,7	39,9	N.I.	N.I.
<b>Whitney 2004</b> (Whitney et al., 2004)	56	11	Norteamérica	96,50	90,00	44,54	49,8	12,69	13,7

Nota: ESZ = participantes con esquizofrenia; GCC = participantes grupo control clínico; N.I. = no informa.

## Anexo 4.2. Características clínicas de los participantes

Estudio: Primer autor y año	Diagnóstico		Edad de inicio del trastorno		Duración del trastorno		Estado clínico		Régimen de tratamiento		% participantes medicación	
	ESZ	GCC	ESZ	GCC	ESZ	GCC	ESZ	GCC	ESZ	GCC	ESZ	GCC
Addington 1997	ESZ	T. Bipolar	22,5	26	10,5	16	Est.	Est.	Hosp.	Amb.	100	100
Argyeland 2014	ESZ	T. Bipolar*	25,3	24,1	20,8	14,76	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	100	100
Barkataki 2005	ESZ	T. Personalidad	22,3	N.I.	12,2	N.I.	N.I.	NA	N.I.	N.I.	92,3	0
Brambilla 2007	ESZ	T. Bipolar	N.I.	N.I.	N.I.	9,77	N.I.	Est.	Amb.	Amb.	100	86,6
Ceccherini-Nelli 2007	ESZ	Depresión	25,5	32,7	13,6	10,4	N.I.	Grave	Mixto	NI	N.I.	N.I.
Cohen 1999	Espectro	Depresión	22,9	30,1	12,7	1,8	NI	NI	Mixto	NI	100	100
Donohoe 2012	ESZ	T. Bipolar	22,9	23,7	18,2	20,6	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	100	100
Egeland 2003	ESZ	Depresión	24,2	24,6	7,3	10,5	N.I.	N.I.	Mixto	Mixto	92,4	92
Fitzgerald 2004	Espectro	T. Afectivos Mixto*	19,2	17,8	NA	NA	Est.	Est.	Mixto	Mixto	100	100
Fleck 2001	ESZ	T. Bipolar*	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	Hosp.	Hosp.	60	65
Kumar 2010	ESZ	Depresión	19,6	21,7	7,9	10,9	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	96	0
Laes 2006	ESZ	T. Bipolar	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	Amb.	Amb.	95	100
Lee 2013	ESZ	T. Bipolar	20,1	18,3	24,4	25,6	Est.	Est.	Amb.	Amb.	100	60,2
Liu 2002-I	ESZ	Depresión	20,1	42,2	9,9	5,1	N.I.	N.I.	Hosp.	Amb.	N.I.	N.I.
Morisano 2013	Espectro	Depresión	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	Est.	Est.	Amb.	Amb.	N.I.	N.I.
Roitman 1997	ESZ	T. Personalidad	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	Hosp.	Amb.	100	70
Rund 2006	ESZ	Depresión	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	Mixto	N.I.	100	86,6
Sanchez-Morla 2009	ESZ	T. Bipolar	22,8	26,2	15,7	17,3	Est.	Est.	N.I.	N.I.	100	100
Schmand 1994	Espectro	Varios diagnósticos	N.I.	N.I.	8	N.I.	N.I.	N.I.	Hosp.	Hosp.	100	100
Schretlen 2007	ESZ	T. Bipolar	22,9	24,9	17,1	16,3	Est.	Est.	Amb.	Amb.	100	100
Seidman 1998	ESZ	T. Atención	19,8	N.I.	12,5	N.I.	Est.	Est.	Amb.	Amb.	94,4	22
Straube 2002	Espectro	Depresión	29,4	36,1	13,2	4,2	Est.	Est.	N.I.	N.I.	100	100
Suslow 1997	ESZ	Depresión	25,8	31,9	5,4	2,9	Est.	Est.		N.I.	100	55,5
Van den Bosch 1996	ESZ	Depresión	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	Amb.	Amb.	100	100
Whitney 2004	ESZ	TOC	25,6	N.I.	18,56	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	N.I.	100	20

Nota: ESZ = esquizofrenia; GCC = grupo control clínico; \* = Con rasgos psicóticos; Amb. = ambulatorio; Est. = estable; Hosp. = hospitalización; N.I. = No informa.

### Anexo 4.3. Evaluación de la calidad de los estudios

Estudio: Primer Autor y año	Tamaño Muestral*	Participantes equivalentes en			Exclusión de GCC si		Procedimiento diagnóstico	Participantes equivalentes					Total
		Sexo	Edad	Educación	Hª Familiar ESZ	Hª Personal ESZ		Inicio del trastorno	Duración del trastorno	Estado clínico	Régimen clínico	Medicación	
Addington 1997	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	4
Argyland 2014	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	6
Barkataki 2005	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	4
Brambilla 2007	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	4
Ceccherini-Nelli 2007	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	5
Cohen 1999	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	4
Donohoe 2012	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	5
Egeland 2003	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	5
Fitzgerald 2004	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	8
Fleck 2001	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	4
Kumar 2010	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	4
Laes 2006	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	6
Lee 2013	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	9
Liu 2002-I	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	4
Morisano 2013	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	4
Roitman 1997	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	5
Rund 2006	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	4
Sanchez-Morla 2009	1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	6
Schmand 1994	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	6
Schretlen 2007	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	8
Seidman 1998	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	6
Straube 2002a	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	6
Suslow 1997	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	7
Van den Bosch 1996	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
Whitney 2004	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	5

Nota: \* = Superior a la Mediana del total de los estudios (mediana = 69). Superior a la Mediana del total de estudios (mediana = 69,5); ESZ = Esquizofrenia; GCC = Controles clínicos.

#### Anexo 4.4. Características de las tareas CPT

Estudio: Primer Autor y año	Modalidad de CPT	Tipo de Estímulos	Duración de los Estímulos (ms.)	% de Estímulos señal	Duración del ISI (ms.)
Addington 1997	CPT-DS	Dígitos	28	25	1000
Argyeland 2014	CPT-IP	Dígitos	50	20	950
Barkataki 2005	CPT-IP	Dígitos	50	20	950
Brambilla 2007	CPT-AX 70	Letras		79	
Ceccherini-Nelli 2007	CPT-AX	Letras	250	80	2875
Cohen 1999	CPT-AX 70	Letras	250	70	3000
Donohoe 2012	CPT-AX	Dígitos	250	8	800
Egeland 2003	CPT-DS	Dígitos	29	25	971
Fitzgerald 2004	CPT Conners	Letras	250	90	
Fleck 2001	CPT-DS	Dígitos	35	25	1000
Kumar 2010	CPT-DS	Dígitos	28	25	1000
Laes 2006	CPT-DS	Dígitos	60	25	1000
Lee 2013	CPT-IP	Dígitos	50	20	950
Liu 2002	CPT-AX	Dígitos			
Morisano 2013 I	CPT Conners	Letras	250	90	
Roitman 1997-I	CPT-IP	Mixto	50	20	950
Rund 2006	CPT-DS	Dígitos	60	25	1000
Sanchez-Morla 2009	CPT-DS	Dígitos		25	1000
Schmand 1994	CPT-AX	Dígitos	42	12	
Schretlen 2007	CPT Conners	Letras	250	90	
Seidman 1998	CPT-DS	Dígitos	100	21	1200
Straube 2002	CPT-DS	Dígitos		25	1000
Suslow 1997	CPT-DS	Dígitos	29	25	1000
Van den Bosch 1996	CPT-AX	Dígitos	100	15	1000
Whitney 2004	CPT Conners	Letras	250	90	

Nota: ISI = Intervalo Inter-estimular.

Anexo 4.5. Tamaño del efecto individual y combinado según modalidad de CPT

Estudio	Tipo CPT	TE	Varianza	IC INF (95%)	IC SUP (95%)	Z	p	N ESZ	N GCC	Peso relativo
Fitzgerald 2004	CPT Conners	0,12	0,07	-0,41	0,65	0,46	0,65	52	18	24,25
Morisano 2013	CPT Conners	0,13	0,08	-0,43	0,69	0,45	0,65	46	16	23,23
Schretlen 2007	CPT Conners	0,36	0,02	0,05	0,67	2,30	0,02	106	66	31,70
Whitney 2004	CPT Conners	0,38	0,11	-0,26	1,02	1,16	0,25	56	11	20,81
<b>TE Combinado</b>		<b>0,25</b>	<b>0,05</b>	<b>-0,18</b>	<b>0,69</b>	<b>1,13</b>	<b>0,26</b>	<b>260</b>	<b>111</b>	
Ceccherini-Nelli 2007 I	CPT-AX	1,21	0,14	0,47	1,95	3,21	0,00	17	15	15,13
Donohoe 2012	CPT-AX	0,23	0,01	0,00	0,46	1,95	0,05	208	110	28,33
Liu 2002-I	CPT-AX	1,46	0,09	0,89	2,04	5,02	0,00	41	22	19,08
Schmand 1994	CPT-AX	1,31	0,07	0,77	1,84	4,80	0,00	65	20	20,09
Van den Bosch 1996-I	CPT-AX	-0,32	0,11	-0,96	0,32	-0,98	0,33	21	16	17,36
<b>TE Combinado</b>		<b>0,73</b>	<b>0,04</b>	<b>0,33</b>	<b>1,13</b>	<b>3,60</b>	<b>0,00</b>	<b>352</b>	<b>183</b>	
Brambilla 2007	CPT-AX 70	0,86	0,11	0,20	1,52	2,55	0,01	24	15	45,59
Cohen 1999	CPT-AX 70	1,57	0,07	1,03	2,10	5,78	0,00	53	25	54,41
<b>TE Combinado</b>		<b>1,24</b>	<b>0,11</b>	<b>0,59</b>	<b>1,90</b>	<b>3,71</b>	<b>0,00</b>	<b>77</b>	<b>40</b>	
Addington 1997	CPT-DS	0,23	0,04	-0,17	0,63	1,13	0,26	59	40	11,40
Egeland 2003	CPT-DS	0,11	0,04	-0,27	0,49	0,56	0,58	53	50	11,61
Fleck 2001	CPT-DS	0,52	0,10	-0,10	1,14	1,65	0,10	20	20	8,56
Kumar 2010	CPT-DS	0,83	0,07	0,32	1,35	3,17	0,00	50	22	9,86
Laes 2006	CPT-DS	-0,23	0,06	-0,71	0,26	-0,92	0,36	39	27	10,23
Rund 2006	CPT-DS	0,09	0,04	-0,31	0,49	0,44	0,66	53	44	11,44
Sanchez-Morla 2009	CPT-DS	0,17	0,02	-0,14	0,47	1,06	0,29	73	89	12,61
Seidman 1998	CPT-DS	1,27	0,15	0,50	2,03	3,25	0,00	18	13	7,00
Straube 2002	CPT-DS	0,49	0,09	-0,09	1,07	1,65	0,10	30	18	8,98
Suslow 1997	CPT-DS	0,15	0,11	-0,49	0,78	0,45	0,66	18	18	8,31
<b>TE Combinado</b>		<b>0,32</b>	<b>0,02</b>	<b>0,04</b>	<b>0,60</b>	<b>2,26</b>	<b>0,02</b>	<b>413</b>	<b>341</b>	
Argyeland 2014	CPT-IP	0,12	0,10	-0,51	0,75	0,38	0,70	18	19	22,26
Barkataki 2005	CPT-IP	1,15	0,12	0,48	1,83	3,34	0,00	28	14	20,91
Lee 2013	CPT-IP	0,82	0,04	0,41	1,23	3,94	0,00	38	68	29,84
Roitman 1997	CPT-IP	1,01	0,06	0,52	1,49	4,03	0,00	36	35	26,99
<b>TE Combinado</b>		<b>0,79</b>	<b>0,05</b>	<b>0,34</b>	<b>1,24</b>	<b>3,42</b>	<b>0,00</b>	<b>120</b>	<b>136</b>	
<b>TE Medio</b>		<b>0,53</b>	<b>0,01</b>	<b>0,35</b>	<b>0,71</b>	<b>5,85</b>	<b>0,00</b>	<b>1222</b>	<b>811</b>	

Nota: \* = ESZ = Esquizofrenia; GCC = Controles clínicos; TE = Tamaño del Efecto.



**ANEXO 5. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS PRIMARIOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO 3:  
FAMILIARES DE PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA VS. CONTROLES NORMALES**



Anexo 5.1. Características de los estudios y de los participantes

Estudio: Primer autor, y Año (Referencia)	Región	Tamaño muestral		Tipo Familiar	Presencia de psicopatología en familiares	Patología del espectro de la ESZ	Diagnóstico padientes	Criterios diagnósticos	% Hombres		Edad		Educación	
		FAM	CN						FAM	CN	FAM	CN	FAM	CN
<b>Appels 2003</b> (Appels et al., 2003)	Europa	74	56	Padres	Sí	No	Esquizofrenia	DSM-IV	50	50	53,6	53,7	14	15
<b>Asarnow 2002-I</b> (Asarnow et al., 2004)	Norteamérica	49	67	Madres	No	NA	Esquizofrenia	DSM-III-R	0	0	41,1	41,6	13,3	15,5
<b>Asarnow 2002-II</b>	Norteamérica	30	48	Padres	No	NA	Esquizofrenia	DSM-III-R	100	100	43,6	44,6	13,7	15,5
<b>Avila 2006</b> (Avila et al., 2006)	Norteamérica	37	77	NE	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	37,8	53,5	49	40	14	15
<b>Barrantes 2007</b> (Barrantes et al., 2007)	Europa	38	63	Hermanos	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV-TR	36,8	55,5	27,3	25,7	14,5	15,9
<b>Birkett 2007</b> (Birkett et al., 2007)	Europa	45	47	NE	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	40	46,8	34	34	14	13
<b>Byrne 1999</b> (Byrne et al., 1999)	Europa	104	33	NE	No	NA	Esquizofrenia	NI	54,8	51,5	21,14	21,17	Otro	Otro
<b>Bove 2008</b> (Bove, 2008)	Europa	24	24	Mixto	No	NA	Esquizofrenia	CIE-10	62,5	62,5	38,3	37,67	Otro	Otro
<b>Caparrós 2008</b> (Caparrós et al., 2008)	Europa	51	52	Padres	No	NA	Esquizofrenia	DSM-III-R /DSM-IV	50	50	56,5	57,63	Otro	Otro
<b>Chen 2004</b> (Chen et al., 2004)	Asia	110	345	Padres	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	40	48	56,8	41,3	7,4	7,4
<b>Chen 2009</b> (Chen et al., 2009)	Norteamérica	34	53	Hermanos	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	41,5	33,8	22	19,7	12,6	12
<b>Chkonia 2010</b> (Chkonia et al., 2010)	Asia	39	38	Mixto	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	33,3	44,7	35,03	35,39	13,15	15,24
<b>Condray 1992</b> (Condray y Steinhauer, 1992)	Norteamérica	8	24	Hermanos	Sí	Sí	Esquizofrenia	DSM-III	100	100	36,4	32,8	12,5	14,9
<b>Cosway 2002</b> (Cosway et al., 2002)	Europa	127	30	NE	NI	NA	Esquizofrenia	NI	50,3	50	Otros	Otros	NI	NI
<b>Delawalla 2008</b> (Delawalla, Csermanský y Barch, 2008)	Norteamérica	30	92	Hermanos	NI	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	46,7	42,4	21,3	20,2	12,8	13
<b>Dragovic 2005</b> (Dragovic et al., 2005)	Australia	74	77	Hermanos	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	32,4	55,8	NI	NI	NI	NI
<b>Egan 2000</b> (Egan et al., 2000)	Norteamérica	183	45	Hermanos	Mixto (27,5%)	No (0,04%)	Espectro	DSM-IV	44,3	37,8	36,3	33,5	15	15,1
<b>Filbey 2008</b> (Filbey et al., 2008)	Europa	95	61	Mixto	No	NA	Espectro	DSM-IV	61	47,5	49	40	NI	NI
<b>Finkelstein 1997</b> (Finkelstein et al., 1997)	Norteamérica	15	29	Hermanos	Mixto (40%)	Sí	Esquizofrenia	DSM-III-R	60	69	30,5	27,3	12,3	12
<b>Franke 1994</b> (Franke et al., 1994)	Europa	26	35	Hermanos	No	NA	Esquizofrenia	DSM-III-R	73	63	26,2	27,2	NI	NI
<b>Giakoumaki 2011</b> (Giakoumaki et al., 2011)	Europa	16	17	Hermanos	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	56,2	58,8	34,5	31,82	10,78	12,82
<b>Groom 2008</b> (Groom et al., 2008)	Europa	72	36	Hermanos	No	NA	Espectro	DSM-IV	41,6	41,6	17,5	17,19	NI	NI
<b>Groove 1991</b> (Grove et al., 1991)	Norteamérica	30	18	Mixto	Mixta (10%)	Sí	Esquizofrenia	DSM-III	46	50	35	NI	NI	NI

Estudio: Primer autor, y Año (Referencia)	Región	Tamaño muestral		Tipo Familiar	Presencia de psicopatología en familiares	Patología del espectro de la ESZ	Diagnóstico padentes	Criterios diagnósticos	% Hombres		Edad		Educación	
		FAM	CN						FAM	CN	FAM	CN	FAM	CN
<b>Hughes 2005</b> (Hughes et al., 2005)	Europa	25	25	Hermanos	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	32	32	28	28,2	13,1	13,2
<b>Jones 2001</b> (Jones et al., 2001)	Europa	39	76	Mixto	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	35	62,2	51,1	43,6	10,6	11,6
<b>Kumar 2010</b> (Kumar et al., 2010)	Europa	10	93	NE	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	44	44	35,5	39,68	Otro	Otro
<b>Laurent 2000</b> (Laurent et al., 2000)	Europa	47	34	Mixto	Mixta (30%)	Sí	Esquizofrenia	DSM-III-R	36	23	46,3	43,8	11,8	12,2
<b>Lennertz 2010</b> (Lennertz et al., 2010)	Europa	11	205	Padres	NI	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	33,6	42	57,8	44,8	NI	NI
<b>MacDonald 2003</b> (MacDonald et al., 2003)	Norteamérica	24	36	Hermanos	Mixto (40%)	Sí	Espectro	DSM-IV	29	42	35,8	33,6	14,6	15,6
<b>Maier 1992</b> (Maier et al., 1992)	Europa	33	33	Hermanos	No	NA	Espectro	DSM-III-R	51	51	25,9	26,7	NI	NI
<b>Michie 2000</b> (Michie et al., 2000)	Australia	16	53	Mixto	NI	NI	Esquizofrenia	NI	39,8	50,9	46,9	39,6	12	13,4
<b>Mulet 2007</b> (Mulet et al., 2007)	Europa	70	39	NE	No	NA	Espectro	DSM-IV	42,8	25,8	40,5	21,6	11,61	16,37
<b>Nam 2009</b> (Nam et al., 2009)	Asia	44	100	Hermanos	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	47,7	45	28,8	27,2	Otro	Otro
<b>Purdon 2008</b> (Purdon et al., 2008)	Norteamérica	15	14	Hermanos	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	13,3	21,4	46,3	43,48	16,2	15,43
<b>Richard 2013</b> (Richard et al., 2013)	Norteamérica	31	83	Mixto	No	NA	Espectro	DSM-IV	50	51	26,8	24,8	12,5	14,6
<b>Saoud 2000</b> (Saoud et al., 1993)	Europa	18	15	Hermanos	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	66,6	66,6	32	25	13	15
<b>Seidman 2006</b> (Seidman et al., 2006)	Norteamérica	66	78	Mixto	No	NA	Espectro	DSM-IV	42,5	44	18,1	16,9	10,8	10,9
<b>Sponheim 2006</b> (Sponheim et al., 2006)	Norteamérica	28	23	NE	Mixto (10%)	Mixto	Esquizofrenia	DSM-IV	43	52	47,5	46	14,9	15,4
<b>Tsuang 2006</b> (Tsuang et al., 2006)	Asia	17	345	Padres	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	39,00	47,80	57,90	41,30	7,35	7,40
<b>Wang 2007</b> (Wang et al., 2007)	Asia	18	452	Padres	No	NA	Esquizofrenia	DSM-IV	49,4	48,9	46,3	34,04	8,81	10,25
<b>Wittorf 2004</b> (Wittorf et al., 2004)	Europa	26	21	Mixto	No	NA	Espectro	DSM-IV	42,3	47,6	43,8	37,8	Otro	Otro

Nota: FAM = Familiares; CN = Controles normales; NE = No específica; NA = No aplica; NI = No informa; Otro = se emplean rangos cualitativos para informar del nivel de educación.

Anexo 5.2. Evaluación de la calidad de los estudios

Estudio (Primer Autor, Año)	Tamaño muestral*	Definición de ESZ	Definición y Selección de Controles		Grupos equivalentes en:			Puntuación Total
			Ausencia H <sup>a</sup> personal/familiar de ESZ	Evaluación clínica	Edad	Sexo	Años educación	
Appels 2003	1	1	1	1	1	1	1	7
Asarnow 2002-I	1	1	0	1	1	1	0	5
Asarnow 2002-II	0	1	0	1	1	1	0	4
Avila 2006-I	1	1	0	1	0	1	0	4
Barrantes 2007	0	1	1	0	1	1	0	4
Birkett 2007	0	1	1	1	1	1	1	6
Byrne 1999	1	0	1	0	1	1	1	5
Bove 2008	0	1	1	1	1	1	0	5
Caparrós 2008	0	1	1	0	1	1	1	5
Chen 2004	1	1	0	0	0	1	1	4
Chen 2009	0	1	1	1	0	1	0	4
Chkonja 2010	0	1	0	1	1	1	0	4
Condray 1992	0	1	1	1	1	1	0	5
Cosway 2002	1	0	1	1	1	1	0	5
Delawalla 2008	1	1	1	0	1	1	1	6
Dragovic 2005b	1	1	0	1	0	0	0	3
Egan 2000	1	1	1	1	0	1	1	6
Filbey 2008	1	1	1	1	0	1	0	5
Finkelstein 1997	0	1	1	1	1	0	1	5
Franke 1994	0	1	1	1	1	1	1	6
Giakoumaki 2011	0	1	1	0	1	1	1	5
Groom 2008	1	1	1	1	1	1	0	6
Groove 1991	0	1	1	1	0	1	0	4
Hughes 2005	0	1	1	1	1	1	1	6
Jones 2001	1	1	1	1	0	0	1	5
Kumar 2010 I	1	1	1	1	0	1	1	6
Laurent 2000	0	1	1	1	1	1	1	6
Lennertz 2010	1	1	0	1	0	1	0	4
MacDonald 2003	0	1	0	1	1	1	1	5
Maier 1992	0	1	1	1	1	1	1	6
Michie 2000	1	0	1	1	0	1	0	4
Mulet 2007	1	1	1	1	0	1	0	5
Nam 2012	1	1	1	1	1	1	0	6
Purdon 2008	0	1	1	1	1	1	1	6
Richard 2013	1	1	0	1	1	1	0	5
Saoud 2000	0	1	1	1	0	1	1	5
Seidman 2006	1	1	1	1	0	1	1	6
Sponheim 2006	0	1	1	1	1	1	1	6
Tsuang 2006 I b	1	1	0	0	0	0	1	3
Wang 2007	1	1	1	1	0	1	0	5
Wittorf 2004	0	1	1	0	1	1	1	5

Nota: \*Tamaño muestral superior a la mediana del conjunto de estudios (Mediana = 108); ESZ = Esquizofrenia.

### Anexo 5.3. Características de las tareas CPT

Estudio (Primer Autor, Año)	Modalidad de CPT	Tipo de Estímulos	Duración de Estímulos (ms.)	% Estímulos señal	Duración ISI (ms.)
Appels 2003	CPT-IP	Mixto	50	20	950
Asarnow 2002-I	CPT-DS	Dígitos	40	25	1000
Asarnow 2002-II	CPT-DS	Dígitos	40	25	1000
Avila 2006	CPT-IP	Mixto	50	20	950
Barrantes 2007	CPT-IP	Mixto	50	20	950
Birkett 2007	CPT-X	Dígitos	600	-	-
Byrne 1999	CPT-IP	Mixto	50	20	950
Bove 2008	CPT-IP	Dígitos	50	20	950
Caparrós 2008	CPT-IP	Mixto	50	20	950
Chen 2004	CPT-AX DS	Dígitos	50	10	950
Chen 2009	Más de 1	Mixto	-	-	-
Chkonia 2010	CPT-AX DS	Dígitos	50	10	950
Condray 1992	CPT-DS	Dígitos	50	25	1000
Cosway 2002	CPT-IP	Mixto	50	20	950
Delawalla 2008	CPT-AX 70	Letras	500	70	3000
Dragovic 2005b	CPT-IP	Mixto	50	20	950
Egan 2000	CPT-AX	Dígitos	200	8	800
Filbey 2008	CPT Connors	Letras	250	90	-
Finkelstein 1997	CPT-AX	Dígitos	200	8,3	800
Franke 1994	CPT-IP	Mixto	50	20	950
Giakoumaki 2011	CPT-DS	Dígitos	28	25	1000
Groom 2008	CPT-IP	Mixto	50	20	950
Groove 1991	CPT-DS	Dígitos	40	25	940
Hughes 2005	CPT-IP	Mixto	50	20	950
Jones 2001	CPT-DS	Dígitos	60	25	1000
Kumar 2010	CPT-DS	Dígitos	28	25	1000
Laurent 2000	CPT-DS	Dígitos	29	25	971
Lennertz 2010	CPT-IP	Formas	50	20	950
MacDonald 2003	CPT-AX 70	Letras	-	79	-
Maier 1992	CPT-DS	Dígitos	47,5	-	1000
Michie 2000	CPT-DS	Dígitos	50	-	1000
Mulet 2007	CPT-0X	Letras	250	90	-
Nam 2009	CPT-DS	Dígitos	35	25	1000
Purdon 2008	CPT Connors	Letras	250	90	-
Richard 2013	CPT-AX 70	Letras	300	70	3000
Saoud 2000	CPT-DS	Dígitos	29	25	971
Seidman 2006	CPT-IP	Mixto	50	20	950
Sponheim 2006	CPT-DS	Dígitos	29	25	971
Tsuang 2006	CPT-AX DS	Dígitos	50	10	1000
Wang 2007	CPT-AX	Dígitos	50	20	1000
Wittorf 2004	CPT-DS	Dígitos	29	25	971

Nota: ISI = Intervalo Inter-estimular.

Anexo 5.4. Tamaño del efecto individual y combinado según modalidad de CPT

Estudio (Primer autor y año)	Tipo de CPT	TE	Varianza	IC INF (95%)	IC SUP (95%)	Z	P	N FAM	N CON	Peso relativo
Filbey 2008	CPT Conners	0,30	0,03	-0,02	0,62	1,83	0,07	61	95	39,89
Mulet 2007	CPT Conners	0,23	0,04	-0,17	0,62	1,13	0,26	39	70	36,69
Purdon 2008	CPT Conners	-0,31	0,13	-1,02	0,40	-0,85	0,40	14	15	23,41
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT Conners</b>	<b>0,13</b>	<b>0,06</b>	<b>-0,35</b>	<b>0,61</b>	<b>0,53</b>	<b>0,59</b>	<b>114</b>	<b>180</b>	
Egan 2000	CPT-AX	0,17	0,03	-0,16	0,50	1,01	0,31	45	183	35,60
Finkelstein 1997	CPT-AX	0,89	0,11	0,25	1,53	2,71	0,01	29	15	23,33
Wang 2007	CPT-AX	0,00	0,01	-0,18	0,18	0,00	1,00	452	180	41,07
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT-AX</b>	<b>0,27</b>	<b>0,05</b>	<b>-0,19</b>	<b>0,72</b>	<b>1,16</b>	<b>0,25</b>	<b>526</b>	<b>378</b>	
Delawalla 2008	CPT-AX 70	0,29	0,05	-0,12	0,71	1,38	0,17	92	30	34,84
MacDonald 2003	CPT-AX 70	0,51	0,07	-0,01	1,02	1,91	0,06	36	24	30,31
Richard 2013	CPT-AX 70	0,38	0,05	-0,04	0,79	1,77	0,08	83	31	34,84
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT-AX 70</b>	<b>0,39</b>	<b>0,06</b>	<b>-0,09</b>	<b>0,86</b>	<b>1,60</b>	<b>0,11</b>	<b>211</b>	<b>85</b>	
Chen 2004	CPT-AX DS	0,91	0,01	0,69	1,13	7,98	0,00	345	110	35,63
Chkonia 2010	CPT-AX DS	0,12	0,05	-0,33	0,57	0,52	0,60	38	39	27,65
Tsuang 2006	CPT-AX DS	0,91	0,01	0,73	1,10	9,62	0,00	345	179	36,72
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT-AX DS</b>	<b>0,69</b>	<b>0,05</b>	<b>0,26</b>	<b>1,12</b>	<b>3,15</b>	<b>0,00</b>	<b>728</b>	<b>328</b>	
Asarnow 2002-I	CPT-DS	0,73	0,04	0,36	1,11	3,81	0,00	67	49	8,36
Asarnow 2002-II	CPT-DS	0,44	0,05	-0,02	0,89	1,87	0,06	48	30	7,55
Condray 1992	CPT-DS	1,62	0,20	0,75	2,50	3,63	0,00	24	8	4,13
Giakoumaki 2011	CPT-DS	-0,03	0,12	-0,69	0,64	-0,08	0,93	17	16	5,61
Groove 1991	CPT-DS	0,63	0,09	0,05	1,22	2,11	0,03	18	30	6,27
Jones 2001	CPT-DS	-0,31	0,04	-0,69	0,08	-1,55	0,12	76	39	8,25
Kumar 2010 I	CPT-DS	0,32	0,02	0,04	0,61	2,23	0,03	93	100	9,29
Laurent 2000	CPT-DS	0,41	0,05	-0,03	0,85	1,82	0,07	34	47	7,68
Maier 1992	CPT-DS	0,26	0,06	-0,22	0,74	1,08	0,28	33	33	7,30
Michie 2000	CPT-DS	1,62	0,03	1,28	1,97	9,22	0,00	53	168	8,68
Nam 2012	CPT-DS	0,40	0,03	0,03	0,76	2,15	0,03	100	44	8,52
Saoud 2000	CPT-DS	0,78	0,13	0,09	1,48	2,21	0,03	15	18	5,36
Sponheim 2006	CPT-DS	0,07	0,08	-0,48	0,61	0,23	0,81	23	28	6,68
Wittorf 2004	CPT-DS	0,67	0,09	0,09	1,25	2,26	0,02	21	26	6,33
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT-DS</b>	<b>0,52</b>	<b>0,01</b>	<b>0,29</b>	<b>0,74</b>	<b>4,49</b>	<b>0,00</b>	<b>622</b>	<b>636</b>	
Appels 2003	CPT-IP	0,29	0,03	-0,05	0,64	1,67	0,09	56	74	8,25
Avila 2006-I	CPT-IP	0,20	0,04	-0,19	0,59	1,02	0,31	77	37	7,79
Barrantes 2007	CPT-IP	0,58	0,04	0,18	0,99	2,82	0,00	63	38	7,65
Byrne 1999	CPT-IP	0,18	0,04	-0,21	0,57	0,90	0,37	33	104	7,79
Bove 2008	CPT-IP	0,39	0,08	-0,17	0,95	1,37	0,17	24	24	6,19
Caparrós 2008	CPT-IP	0,90	0,04	0,50	1,30	4,38	0,00	52	51	7,70
Cosway 2002	CPT-IP	0,27	0,04	-0,13	0,67	1,33	0,18	30	127	7,74
Dragovic 2005b	CPT-IP	0,13	0,03	-0,18	0,45	0,82	0,41	77	74	8,53
Franke 1994	CPT-IP	0,52	0,07	0,01	1,03	1,99	0,05	35	26	6,65
Groom 2008	CPT-IP	0,37	0,04	-0,03	0,78	1,82	0,07	36	72	7,70
Hughes 2005	CPT-IP	0,17	0,08	-0,38	0,72	0,61	0,54	25	25	6,31
Lennertz 2010	CPT-IP	-0,35	0,01	-0,58	-0,11	-2,92	0,00	205	113	9,28
Seidman 2006	CPT-IP	0,00	0,03	-0,33	0,33	0,00	1,00	78	66	8,42
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT-IP</b>	<b>0,27</b>	<b>0,01</b>	<b>0,05</b>	<b>0,49</b>	<b>2,37</b>	<b>0,02</b>	<b>791</b>	<b>831</b>	
Birkett 2007	CPT-X	0,72	0,05	0,30	1,14	3,35	0,00	47	45	100,00
<b>TE Combinado</b>	<b>CPT-X</b>	<b>0,72</b>	<b>0,17</b>	<b>-0,09</b>	<b>1,52</b>	<b>1,75</b>	<b>0,08</b>	<b>47</b>	<b>45</b>	
Chen 2009	Más de 1	0,69	0,05	0,25	1,12	3,07	0,00	53	34	100,00
<b>TE Combinado</b>	<b>Más de 1</b>	<b>0,69</b>	<b>0,17</b>	<b>-0,13</b>	<b>1,50</b>	<b>1,65</b>	<b>0,10</b>	<b>53</b>	<b>34</b>	
<b>TE Medio</b>		<b>0,40</b>	<b>0,00</b>	<b>0,28</b>	<b>0,53</b>	<b>6,23</b>	<b>0,00</b>	<b>3092</b>	<b>2517</b>	

Nota: TE = Tamaño del Efecto; IC SUP = Intervalo de Confianza, límite superior; IC INF = Intervalo de Confianza, límite inferior; FAM = familiares; CN = controles normales.