



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Estudio Epidemiológico en Pacientes con Esquizofrenia
Ambulatorios del Estado Cognitivo en Áreas Específicas
Relacionadas con Resultados Funcionales.**

Tesis Doctoral

Silvia Zaragoza Domingo, MA.

24 de Mayo de 2017



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**Estudio Epidemiológico en Pacientes con Esquizofrenia
Ambulatorios del Estado Cognitivo en Áreas Específicas
Relacionadas con Resultados Funcionales**

Tesis depositada para obtener el grado de Doctor en la Universidad Autónoma de
Barcelona

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal

Doctorado en Psiquiatria

Doctoranda Silvia Zaragoza Domingo, MA.

Supervisores Dr. Joan Vilalta Franch
 Dr. Manuel de Gracia Blanco

Tutor Dr. Víctor Pérez Sola

Línea de
Investigación Esquizofrenia y Cognición

24 Mayo 2017

MARCO TEÓRICO

Este trabajo se presenta a la Universitat Autònoma de Barcelona en cumplimiento de los requisitos y procedimientos para la obtención del título de Doctor en el formato de compendio de publicación de artículos. De este modo, los artículos incluidos en esta tesis forman parte de una línea de investigación y de una serie de presentaciones a congresos internacionales, pósters y artículos científicos, en cuanto a la prevalencia de disfunción cognitiva en la esquizofrenia en primer lugar y, en segundo lugar, en cuanto a la elaboración y validación de una batería cognitiva para el examen del estado cognitivo específica para pacientes con esquizofrenia ambulatorios clínicamente estables. Siguiendo los requisitos establecidos por el programa de doctorado, al menos dos de los artículos publicados están firmados por la doctoranda, como primer autor, en revistas que siguen un proceso de revisión de los artículos para su publicación, consistente en dos revisores independientes.

La mayor parte del trabajo presentado en esta tesis se ha realizado y publicado en colaboración con la Universidad de Oviedo que forma parte del Centro de Investigación Biomédica en Red de la Salud Mental (CIBERSAM).

El proyecto incluido en esta tesis fue apoyado por la empresa Sanofi-Aventis en España, en su interés por fomentar la innovación científica pragmática dentro del área de la esquizofrenia.

El proyecto presentado tuvo la colaboración del grupo de estudio EPICOG-SCH compuesto por investigadores clínicos ubicados en diferentes centros en España.

Las publicaciones se presentan a continuación en orden descendente por fecha de publicación.

Publicaciones

- **Zaragoza Domingo S**, Bobes J, García-Portilla M, Morralla C. Cognitive Performance Associated to Functional Outcomes in Stable Outpatients with Schizophrenia. *Schizophr Research Cognition* 2015 Sep;2(3):146-58.
- **Zaragoza Domingo, S**, Bobes, J, García-Portilla, MP, Morralla, C. EPICOG-SCH: A brief battery to screen cognitive impact of schizophrenia in stable outpatients. *Schizophrenia Research: Cognition* 2017 Jun;8:7–20

Comunicaciones Escritas (Pósters)

- **Zaragoza Domingo S**, Bobes García J., García-Portilla MP., Morralla C., EPICOG-SCH - A brief cognitive battery to monitor stable outpatients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2016 Oct;26: S589.
- **Zaragoza Domingo, S**, Bobes, J, García-Portilla, M., Morralla C. Brief cognitive battery to monitor stable outpatients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2015 Sept;25, Suppl 2; S549
- Bobes J, García-Portilla P, Morralla C, De Gracia M, Badenes D, Escartin G. Neuropsychological Performance and Disability in Ambulatory Patients with Schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2007; Suppl:67: 14th Biennial Workshop on Schizophrenia Research. Montreaux, Switzerland, February;2008.
- Bobes García J, García-Portilla Paz, Fillat O. Neuropsychological performance and cognitive dysfunction in outpatients with schizophrenia: Relationship with functional outcomes. *European Neuropsychopharmacology The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 2007;17 Suppl 4:S445: 20th ECNP Congress, Vienna, Austria, October;2017.

Comunicaciones Orales (Presentaciones en Congresos)

- García Portilla P, **Zaragoza-Domingo S**, Bobes García, J. Neuropsychological Performance and Disability in Schizophrenia Outpatients: International Neuropsychological Society, Federation of Spanish Societies of Neuropsychology, Spanish Neuropsychological Society, Spanish Psychiatry Society Joint Mid-Year Meeting, Bilbao, July; 2007.

A la fortuna, que m'ha cuidat tota la vida i també als meus.

Mai li estaré prou agraïda.

El nom que habito és singular. És el lloc que em permet conquerir la pròpia llibertat, desplegar una vida, forjar una idea i fer-vos-la arribar.

Adaptat d' "Habitare el Meu Nom" al llibre "Fora de Classe,"

de Marina Garcés, 2016.

A la memòria de la Clàudia Morralla Puértolas (1972-2016)

Vas arribar, vas fer-la possible, i vas haver de marxar...

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1	INTRODUCCIÓN.....	31
2	OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	39
2.1	Objetivos	39
2.2	Hipótesis.....	40
3	METODGÍA.....	43
3.1	Selección de la Población de Estudio.....	43
3.1.1	Criterios de Inclusión	43
3.1.2	Criterios de Exclusión.....	44
3.2	Variables del Estudio.....	44
3.2.1	Evaluaciones Realizadas en el estudio	44
3.2.2	Datos Sociodemográficos.....	45
3.2.3	Datos Clínicos	45
3.2.4	Evaluación Cognitiva	46
3.2.5	Tratamiento Farmacológico	56
3.2.6	Resultados Funcionales.....	56
3.2.7	Acontecimientos Adversos Relacionados con el Funcionamiento Cognitivo.....	59
3.2.8	Otras evaluaciones.....	59
3.3	Supervisión de la Calidad de los Datos	59
3.4	Métodos Estadísticos y Determinación del Tamaño de la Muestra.	60
3.4.1	Determinación del Tamaño de la Muestra.....	60
3.4.2	Selección de Centros e Investigadores.....	61
3.4.3	Recogida de datos	61
3.4.4	Poblaciones del Estudio.....	61
3.4.5	Plan de Análisis	62
3.5	Aspectos Éticos	67
3.5.1	Evaluación de la relación beneficio-riesgo para los sujetos del estudio.....	68
3.5.2	Hoja de información al Paciente y Consentimiento	68
3.5.3	Confidencialidad de los Datos	68
4	LISTADO DE PUBLICACIONES Y RESUMEN DE RESULTADOS	73
4.1	Resultado del Muestreo	73
4.2	Información de los Pacientes del Estudio	74
4.2.1	Distribución de los Pacientes	74

4.2.2	Registro de Pacientes No Incluidos en el Estudio.....	74
4.2.3	Desviaciones al Protocolo	74
4.2.4	Subgrupos de Pacientes	75
4.3	Lista de Publicaciones.....	77
4.4	Resumen de los Resultados.....	78
4.4.1	Primera Publicación.....	78
4.4.2	Comparación de las Poblaciones Normativas y del Estudio.....	80
4.4.3	Segunda Publicación.....	84
4.5	Estudios Publicados.....	91
4.5.1	Primer Estudio	91
4.5.2	Segundo Estudio.....	107
5	DISCUSIÓN	137
5.1	Aspectos Generales.....	137
5.2	Limitaciones	139
5.3	Direcciones Futuras y Retos	141
5.3.1	Análisis Factorial Confirmatorio	141
5.3.2	Corrección de Tablas Normativas.....	142
5.3.3	Cálculo de Índices por Dominios Cognitivos	142
5.3.4	Análisis de Sensibilidad	143
5.3.5	Futuros Desarrollos	143
5.3.6	Consideraciones Para Investigaciones Futuras.....	144
5.3.7	Transferencia y Desarrollo Tecnológico	144
5.3.8	Neuropsicología y Epidemiología	145
6	CONCLUSIONES.....	149
6.1	CONCLUSIONES.....	149
6.2	CONCLUSIONS (English).....	150
7	AGRADECIMIENTOS.....	151
8	ABREVIACIONES.....	153
9	BIBLIOGRAFÍA	155

APÉNDICES

1. Diagrama de Pacientes del Estudio
2. Hoja de Información al Paciente y Formulario de Consentimiento Informado
3. Propuesta de Investigador Participante
4. Aprobación del Estudio por parte del CEIC
5. Formularios de Recogida de Datos
6. Plantilla de Entrenamiento Telefónico para la Administración de los Tests Cognitivos
7. Métodos utilizados para la Supervisión de Datos
8. Plan Validación Datos y Resultado
9. Acuerdo Resolución Discordancias Corrección Tests
10. Plantilla del Registro de Pacientes no Incluidos (Exclusión Log)
11. Tablas Normativas Corregidas por Variables Sociodemográficas

RESUMENES

Castellano

En esquizofrenia no se dispone de datos poblacionales sobre disfunción cognitiva que permitan describir como es el impacto de la enfermedad sobre la cognición. También es necesario disponer de baterías cognitivas breves que permitan predecir el impacto funcional de la enfermedad en base al déficit cognitivo. Los objetivos del trabajo fueron; estimar la prevalencia de disfunción cognitiva en una amplia muestra de pacientes con esquizofrenia ambulatorios bajo tratamiento estable con antipsicóticos, establecer la relación entre la capacidad cognitiva y la funcional, y por último como validar y co-normalizar la batería breve derivada del Estudio Epidemiológico del Déficit Cognitivo en la Esquizofrenia (EPICOG-SCH). Para ello, se realizó un estudio poblacional con diseño transversal incluyendo pacientes clínicamente estables y en seguimiento ambulatorio. La batería breve diseñada para tal fin, incluyó pruebas clásicas en neuropsicología, de fácil administración, con datos normativos en España, y que evaluaban dominios cognitivos relacionados con el estado funcional de los pacientes: WAIS-III-Secuencia de Letras-Números (LNS), Test de Fluencia Semántica de Categorías (CFT), WMS-III Memoria Lógica Verbal-Recuerdo Inmediato (LM), WAIS-III Codificación de Dígitos (DSC); con un tiempo total de administración de menos de 20 minutos según el rendimiento del paciente. También se evaluó el estado clínico de los pacientes mediante escalas de Impresión Clínica de Gravedad (ICG-SCH) y la discapacidad funcional debida a la enfermedad mental mediante la escala WHO-DAS-S. Se utilizaron técnicas *Receiver-Operating Characteristic* (ROC), para identificar pacientes con diferentes niveles de discapacidad funcional, a partir resultado en la batería EPICOG-SCH.

De los 672 pacientes evaluables incluidos por 234 centros de todas las Comunidades Autónomas constituidas en España, se observó un 61,5% (n=413) con algún grado de disfunción cognitiva según la ICG-SCH (>2). Las prevalencias de disfunción cognitiva basadas en pruebas objetivas para el punto de corte de $\leq 1,5$ DE fueron para CFT-Animales del 68,3% con 95%IC de 67,8 a 68,8%; para DSC del 38,1% con 95%IC de 37,5 a 38,3%; para LM – unidades del 24,8% con 95%IC de 24,1 a 25,5%; para LNS del 20,9% con 95%IC de 20,2 a 21,6%; y para LM –temas del 11,7% con 95%IC 11,0 a 12,4%. Las prevalencias ajustadas por población en cada CCAA fueron similares. La gravedad de la sintomatología Negativa,

Positiva y Depresiva, así como la presencia de Síndrome Deficitario, estuvieron inversamente relacionados con el rendimiento cognitivo. El rendimiento cognitivo también estuvo inversamente relacionado con el nivel de discapacidad funcional según la WHO DAS-S.

El modelo de regresión para la predicción de discapacidad funcional según WHO-DAS-S, estuvo compuesto por las variables ICG-SCH-Gravedad Global ($\beta=1,34635$, $p<0,0001$), ICG-SCH-Síntomas Negativos ($\beta =0,75540$, $p<0,0001$), memoria de trabajo (LNS) ($\beta =-0,16442$, $p=0,0004$) y del tiempo de evolución del trastorno ($\beta =0,05083$, $p=0,0094$), explicando el 47% de la variabilidad observada. Se concluye que la disfunción cognitiva más prevalente en la muestra fue la función Ejecutiva (CFI), aunque la más relacionada con la funcionalidad del paciente fue la de Memoria de Trabajo (LNS).

La batería mostró una adecuada consistencia interna con alfa de Cronbach de 0,78, su capacidad diagnóstica para identificar a pacientes con una discapacidad moderada mostró una precisión aceptable con $AUC>0,70$, $p<0,0001$. Así, para un diagnóstico de Funcionalidad Moderada una puntuación media de FWCS ≥ 100 mostró un Cociente de Probabilidad de (LR) 4,7, con LR+ de 2,3 y LR- de 0,5. La puntuación de corte FWCS ≥ 96 proporcionó el mejor balance entre sensibilidad (0,74) y especificidad (0,62) en el diagnóstico de Funcionalidad moderada.

La batería EPICOG-SCH ha demostrado ser una herramienta breve, útil para el cribaje del impacto cognitivo en la esquizofrenia, su puntuación compuesta ajustada por regresión es un complemento a la entrevista clínica, eficiente para confirmar el potencial funcional del paciente y útil en la monitorización de la cognición de pacientes ambulatorio durante las visitas de rutina de seguimiento.

Català

En l'esquizofrenia no hi ha dades poblacionals disponibles sobre disfunció cognitiva que permetin descriure com és l'impacte de la malaltia sobre la cognició. També en l'esquizofrenia és necessari disposar de bateries cognitives breus que permetin predir l'impacte funcional de la malaltia a partir del dèficit cognitiu. Els objectius del treball foren; estimar la prevalença de disfunció cognitiva en una àmplia mostra de pacients amb esquizofrènia ambulatoris en tractament estable amb antipsicòtics, determinar la relació entre la capacitat cognitiva i la funcional, i en darrer lloc validar i conormalitzar la bateria breu derivada de l'estudi Epidemiològic del Dèficit Cognitiu en l'esquizofrènia (EPICOG-SCH). Amb aquesta idea, es va realitzar un estudi poblacional amb disseny transversal incloent pacients clínicament estables i en seguiment ambulatori. La bateria breu dissenyada per a l'estudi va incloure proves clàssiques en neuropsicologia, senzilles d'administrar i amb dades normatives a Espanya, i que a més avaluaven dominis cognitius relacionats amb l'estat funcional dels pacients: WAIS-III-Sequència de Lletres-Xifres (LNS), Test de Fluència Semàntica de Categories (CFT), WMS-III Memòria Lògica Verbal-Record Immediat (LM), WAIS-III Codificació de Dígits (DSC); amb un temps total d'administració de menys de 20 minuts en funció del rendiment del pacient. També es va avaluar l'estat clínic dels pacients mitjançant escales d'Impressió Clínica de Gravat (ICG-SCH) i la discapacitat funcional deguda a la malaltia mental mitjançant l'escala WHO-DAS-S. Es varen utilitzar tècniques de *Receiver-Operating Characteristic* (ROC), per identificar pacients amb diferents nivells de discapacitat funcional, a partir del resultat obtingut a la bateria EPICOG-SCH.

Dels 672 pacients avaluable inclosos per 234 centres de totes les Comunitats Autònomes de constituïdes a Espanya, es va observar un 61,5% (n=413) de casos amb algun grau de disfunció cognitiva segons la ICG-SCH (>2). Les prevalences de disfunció basades en proves objectives per al punt de tall de $\leq 1,5$ DE foren per CFT-Animals del 68,3% amb 95%IC de 67,8 a 68,8%; per DSC del 38,1% amb 95%IC de 37,5 a 38,3%; per LM – Unitats del 24,8% amb 95%IC de 24,1 a 25,5%; per LNS del 20,9% amb 95%IC de 20,2 a 21,6%; i per LM – Temes del 11,7% amb 95%IC 11,0 a 12,4%. Les prevalences ajustades per població a cada CCAA foren similars. La gravetat de la sistematologia Negativa, Positiva i Depressiva, així com la presència del Síndrome Deficitari, varen estar inversament relacionades amb el

rendiment cognitiu. El rendiment cognitiu també va estar inversament relacionat amb el grau de discapacitat funcional segons WHO DAS-S.

El model de regressió per la predicció de discapacitat funcional segons la WHO-DAS-S, va estar compost per les variables ICG-SCH- *Gravetat Global* ($\beta=1,34635$, $p<0,0001$), ICG-SCH- *Síntomes Negatius* ($\beta =0,75540$, $p<0,0001$), *Memoria de Treball* (LNS) ($\beta =-0,16442$, $p=0,0004$) y del *Temps d'Evolució de la Malaltia* ($\beta =0,05083$, $p=0,0094$), explicant el 47% de la variabilitat observada. Es conclou que la disfunció cognitiva més prevalent a la mostra va ser la Funció Executiva (CFT), encara que la més relacionada amb la funcionalitat del pacient va ser la Memoria de Treball (LNS).

La bateria mostrà una adequada consistència interna amb una Alfa de Cronbach de 0,78, la seva capacitat diagnòstica per a identificar pacients amb discapacitat moderada va mostrar una precisió acceptable amb $AUC > 0,70$, $p<0,0001$. Així, per a un diagnòstic de Funcionalitat Moderada, una puntuació mitjana de FWCS ≥ 100 mostrà un Quocient de Probabilitat (LR) de 4,7, amb LR+ de 2,3 i LR- de 0,5. La puntuació de tall FWCS ≥ 96 proporcionà el millor equilibri entre sensibilitat (0,74) i especificitat (0,62) en el diagnòstic de Funcionalitat Moderada.

La bateria EPICOG-SCH ha demostrat ser una eina breu, útil en el cribatge de l'impacte cognitiu en l'esquizofrènia; la seva puntuació composta ajustada per regressió és un complement útil a l'entrevista clínica, eficient per confirmar el potencial funcional del pacient i útil també per monitoritzar la cognició de pacients ambulatoris durant les visites de rutina de seguiment.

English

In schizophrenia, there are no population-based data documenting cognitive impairment and describing the cognitive impact of the disease. Consequently, brief batteries are needed to support the prediction of functional outcomes of the disease based on its related cognitive disturbances. The study objectives were to ascertain the prevalence of cognitive impairment in a large sample of outpatients with schizophrenia under stable treatment with antipsychotic agents, to establish the relationship between cognitive and functional status and eventually to validate and co-norm the Epidemiological Study of Cognitive Impairment in Schizophrenia (EPICOG-SCH) derived brief cognitive battery.

With this aim, a cross-sectional study was conducted with clinically stable outpatients in maintenance follow-up programs. The brief battery was designed *ad hoc* and included classical neuropsychological subtests that are easy to administer, have normative data available for Spain, and measure cognitive domains related to patient functional status: WAIS-III-Letter-Number-Sequencing (LNS), Category Fluency Test (CFT), Logical-Memory Immediate Recall (LM), and Digit-Symbol-Coding (DSC). The overall administration time was less than 20 minutes depending on the patient's performance. Clinical status was also evaluated using Clinical Severity Impression-based scales (CGI-SCH), and functional disability due to mental disorder was evaluated using the WHO-DAS-S. Receiver-operating characteristic (ROC) techniques were used to identify patients whose functional disability differed in severity from the results obtained with the EPICOG-SCH battery.

Among 672 evaluable patients recruited from 234 centers in all constituted autonomous communities in Spain, 61.5% (n=413) had cognitive impairment according to the CGI-SCH (score > 2). The prevalence of cognitive impairment based on objective testing and cut-off score of ≤ 1.5 SD was 68.3% for CFT-Animals, with 95%CI 67.8 to 68.8%; 38.1% for DSC, with 95%CI 37.5 to 38.3%; 24.8% for LM-Units, with 95%CI 24.1 to 25.5%; 20.9% for LNS, with 95%CI 20.2 to 21.6%; and 11.7% for LM-Issues, with 95%CI 11.0 to 12.4%. The adjusted prevalences for CCAA inhabitants were similar. The severity of negative, positive and depressive symptoms and the presence of deficit syndrome were inversely related to cognitive

performance. Cognitive performance was also inversely related to the severity of functional disability according to the WHO DAS-S.

A linear regression model for predicting the presence of functional disability according to the WHO DAS-S included the following factors: CGI-SCH-Global Severity ($\beta=1.34635$, $p<0.0001$), CGI-SCH-Negative Symptoms ($\beta=0.75540$, $p<0.0001$), Working Memory (LNS) ($\beta=-0.16442$, $p=0.0004$) and Time of Disease Evolution ($\beta=0.05083$, $p=0.0094$), which explained 47% of the observed variability. It was concluded that the most prevalent impaired cognitive domain was Executive Functioning (CFT), although the domain most related to a patient's functionality was Working Memory (LNS).

The battery showed good internal consistency, Cronbach's alpha=0.78, and its diagnostic capacity to identify patients with moderate disability showed acceptable accuracy, with $AUC>0.70$, $p<0.0001$. To diagnose moderate functionality, a mean cut-off score of $FWCS\geq 100$ showed likelihood ratios (LR) up to 4.7, with an LR+ of 2.3 and an LR- of 0.5. An FWCS cut-off ≥ 96 provided the best balance between sensitivity (0.74) and specificity (0.62).

The EPICOG-SCH proved to be a useful brief tool to screen for the cognitive impact of schizophrenia, and its regression-weighted composite score is an efficient complement to clinical interviews for confirming patients' potential functional outcomes and is useful for monitoring cognition during routine outpatient follow-up visits.

JUSTIFICACIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta al 1% de la población y que suele iniciarse en etapas de la vida en las que el organismo está en pleno desarrollo o en etapas en las que el individuo se encuentra en su plenitud en cuanto al desarrollo profesional competitivo. Los aspectos más conocidos de la esquizofrenia suelen ser la sintomatología más visible, como los síntomas positivos y negativos, así como los efectos secundarios producidos por los tratamientos que se prescriben para el control de la enfermedad, entre los más conocidos están la sintomatología extrapiramidal y el embotamiento general.

La esquizofrenia tiene asociados además otro tipo de síntomas como la afectación cognitiva que, en la última década, han atraído la atención de profesionales de la salud e investigadores tanto clínicos como básicos. El perfil característico de afectación cognitiva en la esquizofrenia empezó siendo objetivo de estudio de grupos de investigación para conocer mejor las bases neurobiológicas de esta enfermedad, pero con el tiempo ha ido tomando relevancia por la potencial interferencia sobre el desarrollo funcional y en la calidad de vida de los pacientes que puede implicar. Así de este modo, más allá de ser clásicamente estudiado como marcador de las estructuras cerebrales afectadas en la esquizofrenia, la cognición recientemente se ha venido estudiando por su impacto sobre la independencia de los pacientes en la vida diaria.

La variabilidad que la esquizofrenia presenta en cuanto a la intensidad de la afectación cognitiva asociada y, en cuanto a su forma de presentación en los pacientes, ha representado un gran reto no solo para los clínicos que atienden a los pacientes, si no también, para los investigadores que trabajan en esta área. Además de la complejidad, la baja especificidad de las herramientas neuropsicológicas disponibles para evaluarla, han impedido que la cognición sea incluida como evaluación de rutina en el paciente con esquizofrenia, al igual que se evalúa la sintomatología positiva y negativa o los efectos secundarios asociados al tratamiento. En este sentido, la necesidad de clínica y el correspondiente desarrollo de herramientas de evaluación específicas y breves han seguido ritmos diferentes; a pesar de que la necesidad de evaluación está ampliamente reconocida, la falta de herramientas validadas ha impedido que en la actualidad la cognición sea incluida como variable a tener en cuenta en el manejo de la esquizofrenia.

El presente trabajo nació de la necesidad de conocer la frecuencia con la que se produce afectación cognitiva en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y también de la necesidad de disponer de una herramienta de evaluación específica para esta enfermedad, de fácil utilización y con potencial para ser utilizada en las consultas de psiquiatría, en el seguimiento periódico de pacientes ambulatorios.

Este tipo de trabajo se enmarca dentro de la creación de herramientas clínicas de cribaje, eficientes en su propósito de detectar casos que presentan alteraciones en capacidades cognitivas definidas. Al tratarse de cribaje, éstas deben ser herramientas diseñadas *ad hoc* para cubrir una necesidad específica, y como consecuencia, no permiten obtener una descripción detallada y amplia de las capacidades cognitivas del sujeto que sería lo más adecuado si, en lugar de detectar impacto cognitivo lo que se pretendiera fuera diseñar estrategias de rehabilitación cognitiva.

De este modo, este trabajo constituye un primer paso hacia un mejor manejo de los pacientes con esquizofrenia, al proporcionar un método para identificar, aunque a grandes rasgos, el grado de afectación cognitiva del paciente en áreas clave de esta enfermedad y, con ello, facilitar el seguimiento del estado cognitivo a lo largo del tiempo y además facilita la monitorización del efecto de las intervenciones. En este sentido, la evaluación que se propone puede integrarse en las actividades que realizan de rutina psiquiatras y psicólogos durante visitas de seguimiento, cubriendo de este modo, aspectos de la enfermedad que de no ser evaluados quedarían sin la atención que precisan.

Con el objetivo de definir la prevalencia de disfunción cognitiva en la esquizofrenia y de crear una batería breve cognitiva específica, la doctoranda diseñó y coordinó un estudio epidemiológico multicéntrico a nivel nacional (España), en el que participaron psiquiatras clínicos interesados en los aspectos cognitivos de los trastornos mentales y que realizaron evaluaciones de pacientes siguiendo un protocolo pre-establecido. Para la creación de la batería cognitiva breve se tuvieron en cuenta todos los conocimientos existentes hasta la fecha de su creación, información revisada por el grupo del *Neuropsychiatric Institute* (UCLA), la iniciativa NIH MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) y disponible on-line, así como criterios específicos relativos a su facilidad de utilización y eficiencia en esta enfermedad.

Tras construir la batería, la primera parte del trabajo consistió en estimar las prevalencias de disfunción cognitiva en una muestra de pacientes representativa, analizar las propiedades psicométricas de los subtests individuales que componen la batería y por último observar su relación con variables clínicas y funcionales. El segundo trabajo consistió en validar psicométricamente la batería como un todo y, con ello, extraer las puntuaciones compuestas que serían de utilidad en la práctica clínica. El estudio también ha permitido co-normativizar los diferentes subtests que componen la batería propuesta, y obtener sus datos normativos utilizando la población estudiada, que representan un complemento de los datos normativos ya existentes en población general Española. Por último, se han obtenido datos normativos de las Puntuaciones Compuestas derivadas, como resumen del rendimiento global. Estos nuevos datos normativos permiten, en la práctica clínica, que los resultados obtenidos por pacientes individuales puedan ser interpretados a diferentes niveles, es decir, con respecto a diferentes poblaciones de referencia, según sea el interés del clínico para cada situación clínica que necesite resolver.

Este trabajo aportará datos de referencia de prevalencia de disfunción cognitiva que serán útiles para trabajos futuros e información que permita una mayor comprensión sobre la compleja interacción entre factores cognitivos, clínicos y funcionales en pacientes con esquizofrenia clínicamente estables. Por último, este trabajo proporciona herramientas que en último término fomentaran la evaluación de la cognición en las consultas psiquiátricas de pacientes con esquizofrenia en seguimiento.

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

Cognición en la Esquizofrenia, Estudios y Evidencias

El déficit cognitivo es una de las características principales de la esquizofrenia y tiene asociado un impacto sobre el funcionamiento del paciente en su vida diaria (1-8). A partir de diversos estudios se puede afirmar que la cognición, por sí sola, puede explicar un porcentaje de la variabilidad observada de la funcionalidad del paciente, o contribuir junto con otros factores entre un 20 a un 60%, según los estudios (6;9;10). A nivel práctico, está ampliamente aceptado que la capacidad funcional de los pacientes tiene una fuerte y constata asociación con el rendimiento en las baterías de tests cognitivos (11;12).

Los trabajos existentes sobre cognición en la esquizofrenia se han centrado fundamentalmente en dos métodos, la mayoría en el estudio de la cognición en comparación con grupos de sujetos control, mientras que otros han comparado el rendimiento cognitivo de los pacientes con respecto al rendimiento de la población general de referencia utilizando, para ello datos normativos locales (13).

En la esquizofrenia el tratamiento farmacológico juega un papel relevante sobre la salud cognitiva del paciente, no solo por el potencial efecto de los propios agentes antipsicóticos sobre la cognición sino también, por el uso de tratamientos concomitantes con potencial de interferir sobre funciones como la memoria y la velocidad de procesamiento (ej. con el uso concomitante de agentes con efecto sedante o agentes anticolinérgicos). En relación a los agentes antipsicóticos, estudios existentes muestran que tras el tratamiento con agentes de segunda generación, la respuesta de la sintomatología cognitiva es muy variable (8;14).

A pesar de lo expuesto y de su clara relevancia en el abordaje de la enfermedad, el examen cognitivo en la esquizofrenia no suele estar incluido como práctica clínica habitual (15;16).

Prevalencia del Déficit Cognitivo y Solapamiento con la Población Normal

El déficit cognitivo en la esquizofrenia está reconocido aunque es heterogéneo. Esto se manifiesta en una alta variabilidad entre pacientes tanto en los dominios que se pueden ver afectados como el grado de afectación (17). A pesar de que se suele describir un perfil específico de afectación cognitiva en la esquizofrenia, lo que se observa es que, aunque una gran parte de los pacientes pueden presentar alteraciones cognitivas significativas con gravedades de moderadas a graves (18), cerca del 20-25% de los pacientes pueden llegar a obtener puntuaciones normales en los test neuropsicológicos (19-21). Esto apunta a un importante solapamiento del rendimiento cognitivo de los pacientes con el rendimiento de la población sana (12). En uno de los primeros metaanálisis publicados sobre este tema, el rendimiento de los pacientes con esquizofrenia se situó entre 0,46 y 1,41 DE por debajo del rendimiento de los casos control, basándose en el rendimiento medio de 22 tests cognitivos diferentes (22). A pesar de esto, cuando existe déficit, su gravedad puede alcanzar niveles de hasta 2– 3 DE por debajo de la media (13).

Dominios Cognitivos Relevantes en la Esquizofrenia

La identificación de dominios cognitivos relevantes en la esquizofrenia varían de un estudio a otro y según los autores. En el año 2004 la iniciativa NIH-MATRICS, identificó como dominios cognitivos relevantes en la esquizofrenia la Velocidad de Procesamiento, la Atención-Vigilancia, la Memoria de Trabajo, el Aprendizaje Verbal, el Aprendizaje Visual, el Razonamiento-Resolución de Problemas y la Cognición Social. Este grupo además, identificó, de 2-5 test representativos para evaluar cada uno de estos dominios. Para la selección de los tests se basaron en diferentes criterios (5;23-25). Cabe señalar que esta importante de revisión realizada por NIH-MATRICS sintetizó el conocimiento existente acumulado hasta la fecha del proyecto con el como objetivo desarrollar un instrumento estándar para ser utilizada en ensayos clínicos. Para ello la selección final de tests en cada dominio tuvo en cuenta el criterio de utilidad para alcanzar el objetivo deseado. Este importante trabajo sentó las bases y procedimientos de gran interés para desarrollar herramientas *ad hoc* en esta u otra enfermedad.

A parte de la identificación de los dominios relevantes en esta enfermedad, también es importante revisar las pruebas existentes. Las pruebas que utilizan habitualmente para evaluar el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia se pueden clasificar en tres grandes grupos: baterías de evaluación basadas en el rendimiento que incluyen tests neuropsicológicos estándares (la mayoría de papel y lápiz), baterías de tests de rendimiento computarizados, y evaluaciones basadas en entrevista (26). Aunque el déficit cognitivo es un aspecto del trastorno tan importante como objetivo terapéutico como lo es la discapacidad funcional del paciente (27), cabe decir que no existe un consenso sobre cuál es el mejor método para evaluar cognición en la práctica clínica. Aunque las evaluaciones basadas en el rendimiento son básicas para evaluar el cambio cognitivos, su coste asociado y el tiempo necesario para su administración son los principales factores que justifican su dificultad de aplicación en la práctica clínica (27). En la reunión de consenso de la *International Society for CNS Clinical Trials Methodology* (ISCTM) se revisaron todos factores asociados a las pruebas basadas en el rendimiento, a saber, la complejidad de administración, sensibilidad, fiabilidad, tiempo requerido, coste, política de reembolso y necesidad de formación o entrenamiento.

Ante esta situación, las baterías basadas en rendimiento que son breves se han venido considerando como una solución real para cubrir las necesidades de evaluación en la práctica clínica. Por ello, en los últimas décadas se han desarrollado o estudiado el uso baterías breves en la esquizofrenia, utilizando para ello diferentes métodos (27;28). Actualmente se encuentran disponibles para el contexto clínico baterías “breves” como la *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS) (29), la *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS) (30), la *Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry* (SCIP-S) (31), y otras, que se pueden denominar “ultrabreves” compuestas con menos de 4 subtests como la *Brief Neurocognitive Assessment* (BNA) (32), la *Brief Cognitive Assessment* (BCA) (33), o la *Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia* (B-CATS) (34).

Las baterías “ultrabreves” que existen en la actualidad, se desarrollaron a partir de los datos registrados en estudios con grandes muestras de pacientes, a partir de los que se sugirió que una selección de pocas pruebas era igualmente sensible en la detección del deterioro cognitivo. Sin embargo, este tipo de aproximación (utilizadas en la creación de las baterías B-CATS y BNA) ofrece un control muy pobre de la homogeneidad de la muestra utilizada por el hecho

de que los criterios utilizados fueron creados para el objetivo principal del proyecto pero diferente al objetivo definido para validar una batería de estas características.

Mediante estas baterías breves se ha sugerido que al dominio de *Velocidad de Procesamiento de la Información*, y más recientemente al de *Memoria de Trabajo*, como indicadores válidos y eficientes del funcionamiento cognitivo global de los pacientes con esquizofrenia que además estarían relacionados con el estado funcional del paciente en la vida diaria (32;34-36). Pruebas como la de Secuencia de Letras-Números (LNS), la de Codificación de Dígitos-Símbolos (DSC) y de Fluencias (CFT) han sido identificadas como pruebas clave en la esquizofrenia. Además, estas pruebas también se han visto estar relacionadas con hallazgos psicopatológicos importantes en esta enfermedad (37).

Evaluación del Rendimiento Cognitivo en el Contexto de la Esquizofrenia Ambulatoria

Para la creación de la batería EPICOG-SCH se definieron a priori los criterios a utilizar y también como sería el proceso de selección de las pruebas junto con criterios para la selección de la muestra del estudio. El interés fundamental en crear una batería específica para la esquizofrenia se basó en los aspectos señalados por Fagerlund et al (38) que fuera una herramienta destinada a ser utilizada en la práctica clínica, útil para determinar las capacidades cognitivas, para definir inicialmente la existencia y grado de la afectación, para estimar las fortalezas y las debilidades cognitivas, para estimar el impacto en el caso de afectación sobre el resultado clínico y funcional, monitorizar el efecto de los cambios clínicos sobre la cognición, y el efecto de los cambios o ajustes en el tratamiento farmacológico. Además de estos objetivos iniciales, en la creación de la batería también se consideró la realidad de los pacientes con esquizofrenia en cuanto a prácticas de prescripción ya que, entre ellos, existe un alto porcentaje de pacientes que están siguiendo tratamientos con diversos agentes psicótrópos, no solo politerapia con diferentes antipsicóticos para el trastorno esquizofrénico sino también por otras patologías co-mórbidas (depresión, ansiedad, etc.), y otra sintomatología asociada relacionada con efectos adversos del tratamiento (síntomas extrapiramidales entre otros). Por ello, se reforzó la inclusión de pruebas que evaluaran dominios cognitivos relevantes como la memoria que permitiera registrar el efecto de fármacos concomitantes como, por ejemplo, el efecto de agentes anticolinérgicos. Para todos los dominios seleccionados se dio prioridad a

los tests que presentaran una relación documentada con aspectos funcionales de la vida del paciente (situación laboral y vida independiente entre otras).

Para el presente proyecto, se elaboró una batería cognitiva breve, con el fin de determinar la prevalencia de disfunción cognitiva en pacientes con diagnóstico establecido de esquizofrenia, y a su vez aportar una mayor información acerca de su inter-relación con la independencia funcional. La batería resultante ha sido validada para su utilización en esta población de pacientes, con el fin de evaluar el estado cognitivo, durante las visitas de seguimiento ambulatorio.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2 OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1 Objetivos

1. Caracterizar el *rendimiento cognitivo* de pacientes con esquizofrenia ambulatorios, clínicamente estables, en tratamiento antipsicótico de mantenimiento.
2. Estimar la *prevalencia de disfunción cognitiva* entre pacientes con de pacientes con esquizofrenia ambulatorios, clínicamente estables, en tratamiento antipsicótico de mantenimiento.
3. Describir la *relación* entre el *rendimiento cognitivo* de los pacientes y *variables sociodemográficas*.
4. Describir la *relación* entre el *rendimiento cognitivo* de los pacientes y *variables del curso clínico* del trastorno.
5. Describir la *relación* entre el *rendimiento cognitivo* de los pacientes y la *sintomatología clínica asociada* a la esquizofrenia.
6. Describir la *relación* entre el *rendimiento cognitivo* de los pacientes en áreas específicas y el *estado funcional*.
7. Describir en qué medida el *rendimiento cognitivo contribuye al grado de discapacidad funcional* relacionado con la enfermedad mental.
8. Analizar la viabilidad de considerar las diferentes pruebas como batería única (denominada EPICOG-SCH) como resultado global del rendimiento cognitivo del paciente, proponiendo métodos de cálculo de *Puntuaciones Compuestas*.
9. *Validar* la batería cognitiva EPICOG-SCH del estudio como herramienta de cribaje del estado cognitivo de pacientes con esquizofrenia de pacientes ambulatorios, clínicamente estables, en tratamiento antipsicótico de mantenimiento.
10. Describir si el resultado en la batería cognitiva EPICOG-SCH es un buen *predictor* del grado de *independencia funcional* de los pacientes en su vida diaria.
11. Obtener Datos Normativos, para cada Subtest (co-normativizar) y para las Puntuaciones Compuestas derivadas, utilizando el resultado de los pacientes del estudio como población normativa de referencia.

2.2 Hipótesis

1. Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia ambulatorios, clínicamente estables, en tratamiento antipsicótico de mantenimiento, presentan un *impacto cognitivo* que es *heterogéneo* tanto en las áreas cognitivas que están afectadas como en el grado de afectación, pudiendo incluso algunos pacientes obtener resultados dentro de la normalidad.
2. El resultado del *examen cognitivo* basado en pruebas objetivas estará relacionado con la *evaluación clínica* basadas en escalas de impresión clínica.
3. Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia durante fases de estabilidad clínica y en tratamiento de mantenimiento, su rendimiento estará relacionado con su *estado clínico psicopatológico* considerando su estado General, la gravedad de los Síntomas Positivos, de los Síntomas Negativos, de los Síntomas de Depresión, así como la presencia de Síndrome Deficitario.
4. En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia durante fases de estabilidad clínica y en tratamiento de mantenimiento, el rendimiento cognitivo está relacionado con su *estado funcional*.
5. En los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia durante fases de estabilidad clínica y en tratamiento de mantenimiento, su *estado cognitivo* contribuirá *significativamente al grado de discapacidad* relacionada con su trastorno mental.
6. El resultado obtenido en la batería breve permitirá *identificar a los pacientes* con esquizofrenia estables con potencial para seguir vida moderadamente independiente.

METODOLOGÍA

3 METODOLOGÍA

Estudio epidemiológico observacional transversal a partir de historias clínicas de pacientes con esquizofrenia que están en tratamiento de mantenimiento con algún fármaco antipsicótico de segunda generación –atípico- como tratamiento principal, a dosis estable al menos durante los 6 meses anteriores a la inclusión en el estudio.

Todas las instituciones participantes pertenecen a los Servicio Nacional de Salud (o de sus Comunidades Autónomas) y se seleccionaron en base a su distribución geográfica en España. Los pacientes se incluyeron de forma consecutiva en cada centro, a partir de la inclusión del primer paciente elegible según los criterios de selección definidos en el protocolo del estudio. Para asegurar que no se introdujeran sesgos en el proceso de selección de pacientes, se propuso a los investigadores participantes llevar un registro (*exclusion log*) de aquellos pacientes elegibles y no elegibles (véase Apéndice 10).

El Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) de cada paciente se identificó mediante un código de paciente y, una vez completado, las hojas originales fueron enviadas al centro de procesamiento de datos para ser incluidos en la base de datos del estudio (véase Apéndice 5). Durante el proceso de gestión de datos se aplicaron sistemas de control de calidad (véase Apéndice 7).

3.1 Selección de la Población de Estudio

Fueron elegibles para el estudio pacientes según los siguientes criterios de selección.

3.1.1 Criterios de Inclusión

Se incluyeron en el estudio los pacientes que cumplían los siguientes criterios:

1. Hombre o mujer de 18 a 65 años de edad,
2. Paciente con diagnóstico de esquizofrenia según criterios del DSM-IV-TR que fuera ambulatorio y que a criterio del investigador se encontrara clínicamente estable,

3. Paciente en tratamiento estable con algún fármaco antipsicótico de segunda generación como tratamiento principal, durante un mínimo de 6 meses previos a la inclusión en el estudio,
4. Paciente que acudía a una visita de seguimiento de rutina programada (que no hubiera sido causada por una exacerbación de la enfermedad),
5. Paciente que hubiera otorgado su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

3.1.2 Criterios de Exclusión

Los pacientes que cumplían con uno o más de los siguientes criterios no podían ser incluidos en el estudio:

1. Pacientes que no dispusieran de historia clínica de como mínimo 12 meses en el centro donde se realizaba el estudio,
2. Paciente con cuadro agudo de depresión en el momento de la inclusión,
3. Paciente sometido a un examen del funcionamiento cognitivo en los dos meses previos a la inclusión,
4. Paciente que presentara disfunciones sensoriales auditivas o visuales graves y/o sin corrección, o alteraciones psicomotoras que impidieran la realización de las tareas cognitivas del estudio.

3.2 Variables del Estudio

3.2.1 Evaluaciones realizadas en el estudio

Los procedimientos que se siguieron en el estudio son los de la práctica clínica habitual que se siguen durante visitas de seguimiento a pacientes ambulatorios en cada centro; los datos del estudio también se obtuvieron mediante revisión de la historia clínica del paciente.

A continuación en la Tabla 1 se detallan los procedimientos y los datos que se obtuvieron en el estudio de los pacientes elegibles:

Tabla 1. Diagrama del Estudio EPICOG-SCH

REGISTROS DE DATOS DEL ESTUDIO	VISITA PERIÓDICA DE CONTROL*
Firma del Consentimiento Informado	X
Criterios de Inclusión / Exclusión	X
Datos Sociodemográficos y Funcionales	X
Datos Clínicos	X
Impresión Clínica Global- Esquizofrenia (ICG-ESQ)	X
Evaluación Discapacidad (WHO-DAS-S)	X
Evaluación Cognitiva	X
Registro Tratamiento/s Antipsicótico/s	X
Registro Tratamientos Concomitantes	X
Satisfacción con el Tratamiento	X
Acontecimientos Adversos Relacionados con el Funcionamiento Cognitivo	X

* Consultas Externas en Centros de Salud Mental (CSM) y en Hospitales

3.2.2 Datos Sociodemográficos

Las valoraciones sociodemográficas incluyeron:

- Fecha de nacimiento, sexo, nivel de estudios finalizados, estado civil.

3.2.3 Datos Clínicos

A partir de la anamnesis psiquiátrica y del historial clínico se obtuvo la siguiente información: fecha del primer episodio; tipo de esquizofrenia: según criterios DSM-IV-TR en; *tipo paranoide* (295.30), *tipo desorganizado* (295.10), *tipo catatónico* (295.20), *tipo indiferenciado* (295.90) o tipo residual (295.60); otro/s diagnósticos psiquiátricos asociados a la esquizofrenia en el momento de la visita (enfermedades psiquiátricas co-mórbidas); fecha de la visita y motivo de la misma; tiempo transcurrido desde la última recidiva (en meses); número de recaídas o recidivas y

hospitalizaciones (39) producidas dentro del año anterior a la visita del estudio; gravedad de la enfermedad en el momento de la visita mediante la Escala de Impresión Clínica Global - Esquizofrenia (ICG-ESQ) de Gravedad (40).

La escala ICG-ESQ es una medida sencilla para evaluar la gravedad de la enfermedad y el grado de mejoría en la esquizofrenia. Esta escala ha sido diseñada para que el clínico evalúe los diferentes grupos de síntomas (positivos, negativos, cognitivos y depresivos) que están presentes en la esquizofrenia y la gravedad clínica global. La escala debía ser aplicada después de realizar una entrevista clínica. Las puntuaciones debían basarse, no sólo en la información procedente de la entrevista clínica, sino también en toda otra información disponible.

Las dimensiones para cada evaluación fueron: *Síntomas Positivos*, *Síntomas Negativos*, *Síntomas Depresivos*, *Síntomas Cognitivos* y *Gravedad Global*.

Para los primeros cuatro apartados (*Síntomas Positivos*, *Negativos*, *Depresivos* y *Cognitivos*), la evaluación debía centrarse solamente en la gravedad de los síntomas. Para la puntuación de la *Gravedad Global*, debía considerarse tanto la gravedad de los síntomas como su interferencia para el funcionamiento. Se facilitó un manual al investigador con las instrucciones precisas para evaluar cada subescala. Se facilitó el manual de la escala a todos los investigadores para realizar la evaluación siguiendo los mismos procedimientos.

3.2.4 Evaluación Cognitiva

3.2.4.1 Criterios de Selección de las pruebas Cognitivas Evaluación

Para la selección de las pruebas cognitivas se utilizó una metodología similar a la utilizada por la iniciativa NIH-MATRICES y descrita en Green et al, 2004, en la que se definió *a priori* un listado de criterios (véase Tabla 2) que orientaron la selección de pruebas cognitivas para formar parte de la batería final EPICOG-SCH. Así, las pruebas candidatas debían cumplir el mayor número posible de criterios mencionados *a priori*, siendo prioritarios los 5 primeros mientras que el resto únicamente orientaron la selección cuando habían diversas alternativas.

Tabla 2 Criterios Empleados para la Selección de las Pruebas para la Batería Cognitiva EPICOG-SCH

Listado de Criterios Pre-Definidos
<p>Las pruebas candidatas deberían:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Evaluar dominios relacionados con variables funcionales.^a2. Medir algún dominio de los que se pretende evaluar.3. Ser de administración fácil, sin necesidad de entrenamiento previos4. Haber demostrado sensibilidad en estudios psicofarmacológicos previos.^a5. Ser medidas estables en el tiempo (o con escasa variación test-retest).^{a,b}6. Tener disponibilidad de versiones validadas localmente en España y disponer de datos normativos locales en población general, a ser posible, publicados.7. Permitir extraer conclusiones (no excesivamente simplistas).8. Ofrecer un interés estratégico para investigaciones futuras.9. Tener posibilidad de formar parte la batería final y obtener datos normativos a partir del estudio.

a. En base a los resultados documentados en la revisión facilitada por panel NIH-MATRICS,

b. McCaffrey et al., 2000

3.2.4.2 Información considerada en la selección final de subtests

Tras la revisión de la literatura y considerando el análisis realizado por el proyecto del NIH MATRICS, se determinaron los siguientes dominios cognitivos como el conjunto mínimo de áreas a evaluar en esquizofrenia; la Memoria de Trabajo, la Función Ejecutiva, la Memoria Verbal y la Velocidad de Procesamiento de Información. Para tal fin se recopiló la información disponible en el momento de la selección de pruebas, acerca de las características de las diferentes pruebas candidatas para ser incluidas en cada dominio. Las pruebas seleccionadas finalmente fueron: Secuencia de Letras y Números (LNS), Evocación Categorical (3 categorías) (CFT), Codificación de Dígitos (DSC) y Memoria Lógica (recuerdo inmediato de un texto) LM.

Las tablas que se presentan a continuación describen las propiedades psicométricas de los subtests seleccionados (Tabla 3), la relación de los subtest con variables funcionales según la revisión realizada por la iniciativa NIH-MATRICES (Tabla 4) y las evaluaciones subjetivas realizadas por investigadores sobre cada subtest obtenido mediante la aplicación el método RAND (Tabla 5), una modificación del proceso Delphi (23).

Tabla 3 Características Psicométricas y Propiedades de las Pruebas Seleccionadas para la Batería EPICOG-SCH

EPICOG- SCH Subtests	Fiabilidad Test- Retest¹ (2-12 semanas)	Utilidad como Medida Repetida ² (estabilidad en el tiempo en 2-12 semanas)	Potencial de Cambio ante Agentes farmacológicos
Secuencia de Letras y Números (WAIS-III)	Sujetos Sanos (16-29 años) 0,70 (30-54 años) 0,78 (55-74 años) 0,80 (75-89 años) 0,75	Adultos Sanos (16-29 años) 10,6 (2,3) - 10,7 (2,9) (30-54 años): 9,9 (2,9) - 10,6 (3,0) (55-74 años): 10,1 (2,9) - 10,4 (2,9) (75-89 años): 10,0 (3,1) - 10,5 (3,4)	No hay datos disponibles
Memoria Lógica (WMS-III)	Adultos Sanos (16-54 años) 0,74 (55-89 años) 0,77	Adultos Sanos (16-54 años): 10,2(3,2)-12,1(3,1) (55-89 años): 9,6(2,8)-11,3(3,1)	0/1 estudios hallaron mejoría
Evocación Categorical (4 categorías)	Pacientes con Esquizofrenia (45-75 años) 0,768 (50-60 años) 0,775	Pacientes con Esquizofrenia (45-75 años) 14,9 (4,7) - 15,0 (4,5) (50-60 años) 15,5 (5,4) -15,4 (4,2)	No hay datos disponibles
Codificación de Dígitos-Símbolos (WAIS-III)	Adultos Sanos (16-29 años) 0,81 (30-54 años) 0,84 (55-74 años) 0,86 (75-89 años) 0,86	Adultos Sanos (16-29 años) 37,4 (14,8) - 38,0 (14,5) (30-54 años) 10,2 (3,0) - 11,4 (2,9) (55-74 años) 9,6 (2,9) - 10,7 (3,2) (75-89 años) 9,6 (2,8) - 10,2 (3,3)	6/10 estudios hallaron mejoría

WAIS-III, Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos, WMS-III, Escala de Memoria Wechsler para Adultos,
¹Correlación, ² Media (DE) Test 1- Media (DE) Test 2

**Tabla 4 Relación con Aspectos Funcionales de las Pruebas Seleccionadas para la Batería
EPICOG-SCH**

Subtests	Contrato Laboral (<i>Job Tenure</i>)	Capacidad Funcional	Calidad de Vida	Actividad Resultante Vocacional
Secuencia de Letras y Números (WAIS-III)	Enfermedad Mental Grave N= 33, r= 0,48, p< 0,01 N= 40, r= 0,38, p< 0,05			Schizophrenia N= 77, r= 0,27, p=0,017
Memoria Lógica (WMS-III)	Enfermedad Mental Grave r=0,4, p<0,05		Pacientes con Esquizofrenia r=0,37, p=0,04	Schizophrenia N= 77, r= 0,39, p=0,001
Evocación Categorial (4 categorías)	r=0,44, no sign.	Pacientes con Esquizofrenia r=0,535, p<0,001		
Codificación de Dígitos- Símbolos (WAIS-III)				Adultos Sanos r=0,42, p<0,001

WAIS-III, Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos, WMS-III, Escala de Memoria Wechsler para Adultos.

Tabla 5 Opinión de Expertos sobre las Pruebas Seleccionadas para la Batería EPICOG-SCH (según método RAND)

EPICOG-SCH	Fiabilidad Test-retest¹	Utilidad como medida repetida¹	Relación con resultados funcionales²	Potencial de cambio ante agentes farmacológicos	Aspectos prácticos y tolerabilidad¹
Secuencia de Letras y Números (WAIS-III)	7	7	6,5	5	7
Memoria Lógica (WMS-III)	7	4	6	4,5	6,5
Evocación Categorical (4 categorías)	7	7,5	5,5	6	7
Codificación de Dígitos-Símbolos (WAIS-III)	8	7	6	7	7,5

WAIS-III, Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos, WMS, Escala de Memoria Wechsler para Adultos,

¹Se solicitó a los miembros del comité evaluar los criterios en una escala de 9 puntos, de 1 "Pobre" a 9 "Excelente". ²Se solicitó a los miembros del comité evaluar los criterios en una escala de 9 puntos, de 1 "Ninguna" a 9 "Muy fuerte". ³Se solicitó a los miembros del comité evaluar los criterios en una escala de 9 puntos, de 1 "Ninguna" a 9 "Muy fuerte".

3.2.4.3 Batería Cognitiva Experimental Final: EPICOG-SCH

Para todas las pruebas se utilizaron las versiones de los tests publicadas y validadas en población española, y para la mayoría de pruebas se dispuso de datos normativos publicados estratificados de acuerdo a variables relevantes como edad, sexo y nivel de estudios, a excepción de dos de las tres categorías en la prueba CFT.

La batería de pruebas se administró siguiendo las normas de administración y corrección publicadas al respecto en los manuales correspondientes a cada tests. En el caso de la prueba CFT, en ausencia de instrucciones publicadas, éstas fueron construidas a partir de las instrucciones facilitadas en el Test de Isaacs (Set Test) (42) ya validado en España y modificando las instrucciones en cuanto al límite de elementos y el tiempo permitido para la realización de la prueba.

**Tabla 6 Composición Final Batería Cognitiva
Experimental EPICOG-SCH**

SUBTESTS	TIEMPO DE EVALUACIÓN ESTIMADO*
1. Secuencia de Letras y Números	5' – 15'
2. Evocación Categorical (<i>3 categorías</i>) 	5'
3. Codificación de Dígitos y Símbolos 	5'
4. Memoria Lógica (<i>de un texto</i>)	6'-10'
Tiempo Total	De 21' a 30'

* Según el rendimiento del paciente  Es imprescindible cronometrar la administración de la prueba. Se facilitó un cronómetro para cada centro como parte del material del estudio.

El tiempo estimado de duración del examen cognitivo fue de entre 21'a 30' según el nivel de rendimiento del paciente durante la evaluación.

- Evaluación de la Memoria de Trabajo:
 - El investigador administró al paciente la prueba de *Secuencia de Números y Letras (LNS)* (43).

Tal como se establece en el manual de la batería WAIS-III (43) para esta prueba se le leyó al paciente una combinación de números y letras y se le pidió que en primer lugar indicara los números en orden ascendente y a continuación, las letras en orden alfabético. Se realizaron tres ensayos para cada ítem, donde cada ítem era una combinación diferente de números y letras.

Para administrar la prueba es necesaria una hoja con las secuencias a utilizar que se facilitaron junto con la hoja de registro de las respuestas.

El examinador registró la respuesta del paciente a cada ítem de forma literal, la puntuación obtenida en cada ensayo, la puntuación de cada ítem y el total de respuestas por filas. Para cada prueba se puntúa con 1 punto por cada respuesta correcta, 0 puntos cada respuesta incorrecta. Una respuesta es incorrecta si un número o una letra se omite o si el paciente da las letras en secuencia antes que los números. Se sumaron los ensayos para obtener las puntuaciones de cada ítem y sumaron las puntuaciones de cada ítem para obtener la puntuación total.

La puntuación de esta prueba oscila entre 0 y 21 puntos. Las puntuaciones brutas pudieron convertirse a puntuaciones escalares utilizando las tablas normativas del Manual del WAIS-III (43). Las puntuaciones escalares oscilan entre 1 y 19.

El tiempo estimado para la administración de la prueba es de 5 a 15 minutos.

Para la realización de esta prueba se facilitó al investigador una hoja de registro de datos. Para la administración de la prueba y antes de evaluar a los pacientes, el evaluador practicó en recitar los dígitos a una velocidad de 1 por segundo

para evitar las agrupaciones (*chunking*), que facilitasen la ejecución por parte del paciente.

- Evaluación de la Función Ejecutiva:
 - El investigador administró al paciente la prueba de *Fluencia Verbal de Categorías* (CFT).

El CFT evalúa la capacidad del paciente de generar listas de palabras de cada una de cuatro categorías semánticas (animales, frutas y ciudades/pueblos) lo más rápido posible, en 1 minuto por categoría. Se utilizó, para su administración, las instrucciones de una versión adaptada del test de fluencia verbal de Isaacs (Set Test) sin dar limitaciones en cuanto al número de elementos evocados por categoría (42).

Para esta prueba se solicitó al paciente denominar tantos elementos como fuera posible dentro de una categoría durante un tiempo de 1 minuto. Se facilitó la instrucción de "*Le pediré que me diga nombres de animales en 1 minuto*". Se puso en marcha el cronómetro una vez que el paciente indicara al evaluador haber comprendido las instrucciones.

Se asignó una puntuación de 1 punto a cada elemento correcto; no se contaron las palabras que no pertenecen a la categoría especificada ni la repetición de una misma palabra, pero el número de perseveraciones se registrará aparte. Si el paciente no dijo nada al final de los 60 segundos, debía parar el cronómetro, repetir la explicación y volver a ponerlo en marcha.

La puntuación de esta prueba oscila entre 0 y el número máximo de elementos evocados en cada categoría. El tiempo estimado para la administración de la prueba fue de 5 minutos para todas las categorías. Para la realización de esta prueba se facilitó al investigador una hoja de registro de datos y un cronómetro.

Para la realización de esta prueba se facilitó al investigador una hoja de registro de datos y un cronómetro. El evaluador debió explicar las instrucciones para su realización tal y como se indicó en la hoja de registro de datos. Se instruyó al investigador anotar todas las respuestas que indicara el paciente en la hoja de registro y de forma literal.

- Evaluación de la Velocidad de Procesamiento de Información:

Este dominio cognitivo fue evaluado mediante dos subtests:

- Se utilizan los mismos resultados obtenidos que en la prueba de CFT citada en el apartado anterior.
- El investigador administró al paciente el subtest de DSC (43).

Tal como se establece en el manual de la batería WAIS-III,(43) para esta prueba el paciente copió símbolos que están aparejados con números. Utilizando estas claves, el paciente dibuja cada símbolo bajo su correspondiente número. La puntuación del paciente se determinó por el número de símbolos correctamente dibujados durante un tiempo limitado de 120 segundos.

Para esta prueba se solicitó al paciente que escribiese tantos símbolos como fuera posible. El evaluador realiza a modo de ejemplo los 7 primeros símbolos de prueba.

Se registra 1 punto para cada símbolo correctamente dibujado dentro del tiempo de 120 segundos. Los símbolos de prueba no se contabilizaron en la puntuación total. Un símbolo era correcto si era claramente identificable como los símbolos clave, aunque estuviera dibujado de forma imperfecta o si fuera una corrección espontánea de un símbolo incorrecto.

Para la realización de esta prueba se facilitó al investigador una hoja de registro de datos, dos lápices del número 2 (sin goma de borrar) y un cronómetro. Antes de administrar la prueba el evaluador debía asegurarse de que el paciente fuera capaz de ver los estímulos adecuadamente. Si fuera el caso el paciente debía utilizar sus gafas correctoras para realizar la prueba.

La puntuación de esta prueba oscila entre 0 y 133 puntos para cada categoría. Las puntuaciones directas se convirtieron a puntuaciones escalares utilizando las tablas normativas en el manual del WAIS-III. Las puntuaciones escalares oscilan entre 1 y 19.

El tiempo estimado para la administración de la prueba es de 5 minutos.

- Evaluación de la Memoria Verbal:

- El evaluador administró la prueba *LM* en recuerdo inmediato, utilizando como puntuación del sujeto el número de ítems correctamente memorizados (44). Para la realización de esta prueba el evaluador presentó de forma oral una historia para el recuerdo inmediato. Se señalaron los elementos de la historia recordados correctamente y se registran los tipos de errores (intrusiones y perseveraciones).

Para administrar la prueba era necesaria una hoja con las instrucciones y también la historia a memorizar, que se facilitó junto con la hoja de registro de las respuestas.

El examinador debió registrar literalmente la respuesta del paciente y, a continuación, señalar los elementos correctamente recordados de la historia.

La puntuación de esta prueba osciló entre 0 y 25 cuando se consideraron los ítems correctamente recordados, y de 0 a 7 puntos cuando se consideraron los temas recordados. El tiempo estimado para la administración de la prueba era de 6 a 10 minutos.

- Examen Cognitivo Previo al Estudio

El investigador registró si el paciente había sido sometido a algún examen cognitivo o examen neuropsicológico en el pasado y el tiempo transcurrido desde la última evaluación.

3.2.5 Tratamiento farmacológico

3.2.5.1 Tratamiento farmacológico antipsicótico

Se registraron el/los tratamiento/s farmacológico/s que estuvieran prescritos al paciente en el momento de la inclusión en el estudio y durante los 6 meses previos. El investigador indicó el tratamiento antipsicótico principal y el/los secundario/s señalando de una lista, el nombre el principio activo y registrando la dosis y la fecha de inicio y fin (si procedía).

3.2.5.2 Tratamientos concomitantes

Se registraron los tratamientos concomitantes que estuviera tomando el paciente para otras enfermedades o trastornos psiquiátricos.

Se registró de forma específica si el paciente estaba siguiendo tratamientos que pudieran interferir con el funcionamiento cognitivo, como por ejemplo el tratamiento con anticolinérgicos para el control de la sintomatología extrapiramidal.

Se registró cualquier programa de intervención no farmacológico que estuviera siguiendo el paciente (rehabilitación psicosocial, oportunidades vocacionales / educativas, etc.). (5;45)

3.2.6 Resultados funcionales

La descripción del *estado funcional* y del *nivel de autonomía* en pacientes con esquizofrenia ambulatorios en base al tratamiento antipsicótico se realizó en base a las siguientes variables:

- Impacto de la enfermedad en el funcionamiento social y laboral del paciente.
 - El investigador describió el impacto del estado clínico global del paciente sobre la actividad social y laboral mediante las subescalas de *Funcionamiento Ocupacional* y de *Funcionamiento en el Contexto Social General* de la escala de Evaluación de Discapacidades de la Organización Mundial de la Salud (WHO-DAS-S) (46;47), específicamente a la WHO-DAS versión reducida.

La escala de discapacidades de la OMS, surge de las pautas de valoración psiquiátrica de discapacidades de la OMS. Es un instrumento sencillo diseñado para registrar la valoración clínica de discapacidades causadas por trastornos mentales y somáticos. El instrumento puede ser utilizado por un clínico especialista (p.ej. psiquiatra, psicólogo clínico) u otro profesional sanitario que tenga una experiencia previa en valorar el comportamiento y que esté familiarizado en el uso de este instrumento. La escala de discapacidades no es un cuestionario y las puntuaciones deben basarse en el juicio clínico a partir de: información obtenida al examinar al paciente, de la proveniente de informadores clave tales como los miembros de la familia, de notas sobre el caso u otros registros sobre el mismo y de la observación del paciente.

La discapacidad del paciente en áreas específicas del funcionamiento en el período de tiempo elegido debió ser evaluada frente al presumible funcionamiento “de nivel medio” o “normal” de una persona del mismo sexo de similar edad y de formación y situación sociocultural parecida. Se espera que se puntúe las discapacidades haciendo un círculo sobre la escala que oscila de 0 (“ninguna discapacidad”) a 5 (“discapacidad máxima”) para cada una de las áreas específicas de funcionamiento. Se facilitó un manual al investigador con las instrucciones y las definiciones correspondientes a cada subescala y puntos de anclaje.

El marco temporal de referencia fue el mes previo a la visita.

- Capacidad de vivir de forma independiente:

Para describir la capacidad de vivir de forma independiente, el investigador registró la situación del paciente en cuanto a:

- Estado civil en; *soltero, pareja de hecho, casado, viudo*. En el caso de casado se diferenció entre *separado / divorciado*.
- Personas con las que convive en: *solo / con sus padres / otros familiares / familia propia / en residencia o piso asistido / otra situación / desconocido*.

- Actividad laboral del paciente en el momento de la visita:

Para describir la actividad laboral del paciente, el investigador registró la situación del paciente en cuanto a:

- Estado laboral según clasificación de: *estudiante / estudiante remunerado / trabajador en activo / en paro o desempleado / tareas del hogar / jubilado - retirado, desconocido*.
- En el caso de que el paciente estuviera empleado, se registró su ocupación (48;49) clasificado en: 1. *Ejecutivo / administrador*, 2. *Profesional (sanidad, enseñanza, docencia)*, 3. *Profesional asociado (enfermería, técnicos, etc.)*, 4. *Secretariado / recepcionista*, 5. *Trabajador cualificado (albañil, electricista)*, 6. *Servicios / ventas*, 7. *Trabaja en una fábrica (no cualificado)*.

- Tipo de Incapacidad o Minusvalía y el Porcentaje de Minusvalía (el concedido oficialmente cuando fuera conocida).
- Independencia Económica
 - Principal fuente de ingresos clasificada como (49): 1. *Salario / desempleo*, 2. *Ayuda estatal*, 3. *Pensión*, 4. *Ayuda de la familia*, 5. *Otra (especificar)*.
- Grado de Interacción Social
 - Frecuencia con la que el paciente veía a sus amigos y familiares.

3.2.7 Acontecimientos Adversos Relacionados con el Funcionamiento Cognitivo

Prevalencia de efectos adversos relacionados con el funcionamiento cognitivo mediante una pregunta abierta al paciente.

3.2.8 Otras evaluaciones

- Registro de Factores de Riesgo para el Deterioro Cognitivo:

Se registraron aquellas situaciones que se consideran factores de riesgo de deterioro cognitivo o factores que pudieran modificar la función cognitiva como son: Historial previo de retraso mental (Sí/No), Tratamiento con fármacos anticolinérgicos, Presencia de Síndrome Deficitario, Intervención farmacológica o no farmacológica sobre el funcionamiento cognitivo (fármacos potenciadores cognitivos o intervenciones no farmacológicas como son las sesiones de rehabilitación).

3.3 Supervisión de la Calidad de los Datos

En el estudio aseguró de que los investigadores participantes tuvieran la capacidad y los medios suficientes para poder llevarlo a cabo, asegurando la calidad de los datos y, con esta finalidad, los investigadores declararon su experiencia previa antes de aceptar su participación en el estudio (véase Apéndice 3).

En este estudio, para asegurar la calidad de los datos en el momento del registro, no se utilizó ningún sistema de control específico. Se puso a disposición de los investigadores un teléfono a través del cual se les ofrecía un entrenamiento telefónico en la administración de las escalas, que permitía certificarlos en la administración, registro y corrección. Al final del estudio 8 investigadores utilizaron este servicio y recibieron entrenamiento telefónico, representando el 3% de los investigadores participantes, y que incluyeron un total de 25 pacientes. Finalmente 24 de los pacientes cuyos investigadores recibieron entrenamiento fueron evaluables (que representa el 3,6% de los pacientes evaluables). En el Apéndice 6 se incluye la plantilla utilizada para el entrenamiento y las entrevistas telefónicas realizadas.

Se analizaron los resultados en vistas de posibles diferencias en el rendimiento cognitivo entre los pacientes incluidos por investigadores que habían realizado entrenamiento telefónico y pacientes de investigadores que no hubieron realizado entrenamiento telefónico. Para ello se realizó un análisis específico para observar diferencias en el rendimiento cognitivo entre los pacientes de ambos grupos de investigadores.

Para cada evaluación se registraron las iniciales del evaluador que administró la prueba. Los CRDs fueron recogidos de los centros y posteriormente un mismo revisor realizó una monitorización centralizada del 100% de los resultados de los tests cognitivos. A parte de este procedimiento descrito, no se realizaron actividades adicionales para auditar a los centros participantes.

Para asegurar la calidad de los datos recogidos se diseñó y ejecutó un plan de gestión y validación de datos, incluidos en los Apéndices 7 y 8.

3.4 Métodos Estadísticos y Determinación del Tamaño de la Muestra.

3.4.1 Determinación del Tamaño de la Muestra

Para la estimación del tamaño muestral se tomaron en consideración los porcentajes de pacientes con esquizofrenia que se encuentran en situación de *vida independiente*, definido como aquellos pacientes con esquizofrenia que viven solos (12,6%), en base a estudios epidemiológicos publicados y realizados en España (50).

Considerando el efecto que ejercen diferentes aspectos clínicos de la esquizofrenia sobre la cognición, como por ejemplo la presencia de Síndrome Deficitario, de Sintomatología Negativa o de Depresión, se proveyó la muestra de pacientes incluidos por alguna de las estas variables clínicas citadas. Por ello, se calculó una precisión global máxima inferior al 3%, para poder contar *a posteriori* con una precisión adecuada en cada subgrupo resultante.

Por lo tanto, para calcular el intervalo de confianza al 99% con la precisión descrita se propuso el reclutamiento de al menos 840 pacientes.

Para alcanzar dicho tamaño muestral y proponiendo un reclutamiento de 3 pacientes por investigador fueron necesarios un total de 280 investigadores.

Cada investigador solicitó la participación de los 3 primeros pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que acudiesen de forma consecutiva a la consulta para realizar un control periódico, sin atender a un muestreo por cuotas.

3.4.2 Selección de Centros e Investigadores

Los centros participantes en el estudio se seleccionaron de forma estratificada por Comunidad Autónoma, según el censo poblacional (51).

Se establecieron criterios específicos para la selección de investigadores, en base a la experiencia previa en la administración de pruebas cognitivas. La experiencia aportada por los investigadores en la realización de evaluaciones cognitivas quedó documentada (Apéndice 3). Asimismo, con el fin de completar la certificación, aquellos investigadores que lo solicitaran podían enviar las hojas de respuesta tras la evaluación del primer paciente, con el fin de confirmar la correcta administración y corrección.

3.4.3 Recogida de datos

El investigador registró toda la información en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) para cada paciente, específicamente diseñado para el estudio. El CRD de cada paciente fue identificado mediante un código y, una vez completado, se envió al centro de procesamiento de datos para ser incluido en la base de datos del estudio.

3.4.4 Poblaciones del estudio

Para el análisis de los datos se consideró toda la población de pacientes incluidos en el estudio. Se analizaron todos aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, que no cumplían los de exclusión y que contaran con datos válidos para dar respuesta a los objetivos del estudio.

Se definieron tres diferentes poblaciones de pacientes en base al (i) cumplimiento de todos los criterios del estudio, (ii) a la presencia o no de Síndrome Deficitario y (iii) a la presencia o no de Depresión como sintomatología asociada.

3.4.5 Plan de Análisis

Antes del cierre de la base de datos del estudio, se elaboró un plan de análisis estadístico, en el que se detallaron todos los análisis descriptivos y analíticos que esté previsto realizar.

Se realizaron análisis descriptivos de todas las variables relevantes. Las variables categóricas y ordinales se resumieron mediante recuentos y porcentajes. Las variables continuas se resumieron mediante los siguientes estadísticos: número de observaciones válidas (*no-missing*), media, desviación estándar (DE), mediana, cuartiles y valores extremos.

Se produjeron tablas con los datos descriptivos por grupos clínicos y sociodemográficos, cuando se consideró apropiado.

El análisis se llevó a cabo utilizando solo los datos disponibles. No se previó la utilización de técnicas para sustituir los datos faltantes.

Para la descripción del rendimiento cognitivo en las áreas específicas evaluadas, a partir de las puntuaciones de los tests obtenidos por los pacientes, se calcularon los estadísticos descritos en el apartado anterior para variables continuas.

Se definieron subgrupos de pacientes con características clínicas definidas (presencia de Síndrome Deficitario, afectación cognitiva según la subescala de impresión clínica ICG, presencia de sintomatología depresiva según subescala de impresión clínica ICG). Las puntuaciones de los tests obtenidas por los pacientes fueron comparados en los diferentes subgrupos mediante el test de la t de Student si se cumplían los supuestos de normalidad. En su defecto se utilizó su equivalente no paramétrico, test de la U de Mann-Whitney.

Cuando se compararon más de dos grupos, las puntuaciones de los tests fueron comparados mediante un análisis de la varianza (ANOVA) de una vía cuando se cumplieron los supuestos de normalidad. En su defecto se utilizó su equivalente no paramétrico, test de Kruskal-Wallis.

Asimismo se estudió el efecto de los fármacos anticolinérgicos (como tratamiento concomitante) sobre el resultado obtenido en los tests cognitivos.

Antes del cierre del plan de análisis estadístico se definió la prevalencia del déficit cognitivo en cada área evaluada y en base a los criterios utilizados en publicaciones previas; para las pruebas procedentes de la escala WAIS-III se utilizó el manual técnico de la escala (43) y otros datos publicados, como por ejemplo el manual técnico de la escala WAIS-II. Para las otras pruebas se utilizaron datos normativos publicados en España (52;53). Para ello se consideraron las variables edad, años de escolaridad del paciente como variables de estratificación para convertir las puntuaciones brutas directas en valores escalares o percentiles según el test.

En un intento de estimar las prevalencias ponderadas de disfunción cognitiva en la población de pacientes con Esquizofrenia en España, se utilizaron los pesos que se detallan para las diferentes Comunidades Autónomas-CCAA en la Tabla 7. Estos pesos se obtuvieron utilizando datos de población del año 2003 proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (51) con las siguientes suposiciones: la prevalencia de la esquizofrenia es del 1% (a pesar de que se comunican prevalencias entre el intervalo del 0,5 al 1,5%)(54) y es constante en las distintas unidades geográficas (CCAA).

Tabla 7 Pesos por CCAA para la Estimación de Prevalencias Ponderadas

CCAA	Población	Pacientes con esquizofrenia (1%)	Pesos
Andalucía	7.606.848	76.068	0,178
Aragón	1.230.090	12.301	0,029
Asturias	1.075.381	10.754	0,025
Baleares	947.361	9.474	0,022
Canarias	1.894.868	18.949	0,044
Cantabria	549.690	5.497	0,013
Castilla-León	2.487.646	24.876	0,058
Castilla-La Mancha	1.815.781	18.158	0,043
Cataluña	6.704.146	67.041	0,157
Comunidad Valenciana	4.470.885	44.709	0,105
Extremadura	1.073.904	10.739	0,025
Galicia	2.751.094	27.511	0,064
Comunidad de Madrid	5.718.942	57.189	0,134
Murcia	1.269.230	12.692	0,030
Navarra	578.210	5.782	0,014
País Vasco	2.112.204	21.122	0,049
Rioja	287.390	2.874	0,007
Ceuta-Melilla	143.394	1.434	0,003
Total	42.717.064	427.171	1,000

CCAA, Comunidades Autónomas

Se calcularon los intervalos de confianza para las estimaciones de la prevalencia ponderadas con un nivel de confianza del 95% utilizando el método basado en la aproximación normal.

- **Determinación de Prevalencias de Disfunción Cognitiva**

Tras la estandarización de los resultados de las pruebas, se estimaron las prevalencias para la disfunción cognitiva en las áreas específicas evaluadas por cada subtest. Para cada uno, se propusieron 3 puntos de corte en base a la aproximación normal para determinar disfunción cognitiva que se corresponden para puntuaciones estandarizadas, a 1 DE, 1,5 DE y a 2 DE con respecto al valor medio. Para las variables transformadas a percentiles, se establecen los percentiles correspondientes en el 5, el 10 y el 25. La correspondencia entre los valores escalares de media 10 y DE 3 y los puntos de corte en DE son: puntuación escalar de 7 para 1,5 DE, puntuación de 5,5 para 1,5 DE y puntuación de 4 para 2 DE.

Las prevalencias se definieron como la proporción de pacientes cuyo rendimiento cognitivo se situó por debajo de 1, de 1,5 y de 2 DE o percentil equivalente respecto a los valores estandarizados normativos poblacionales. Para cada variable cognitiva evaluada se derivan tres porcentajes de prevalencia, correspondientes a los tres puntos de corte descritos. A pesar de reportar las prevalencias en los puntos de corte mencionados, la disfunción cognitiva se consideró a partir de $\geq 1,5$ DE respecto la media.

La prevalencia se calculó para las 4 pruebas cognitivas cuando se dispuso de las tablas normativas de estandarización en población Española. En su ausencia, los datos de prevalencia no pudieron ser calculados.

Como resultado se describió la prevalencia de disfunción cognitiva muestral del estudio y también se realizó una aproximación ponderada por la población real censada en cada CCAA. Este último se realizó con el objetivo de compensar potenciales diferencias existentes en el reclutamiento por cuotas de pacientes.

Para cada subtest, también se analizan y describen las diferencias entre poblaciones normativas Españolas y población estudiada en cuanto a variables sociodemográficas. El resultado de esta comparación, permite considerar si los resultados de prevalencia observados en el presente estudio pueden estar subvalorados o sobrevalorados.

- **Disfunción de Dominios Cognitivos**

Para el cálculo del número de dominios con discapacidad en cada paciente, los subtests se agruparon según el dominio en el que clásicamente es clasificado (en memoria de trabajo, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y memoria verbal). Para que el paciente pudiera presentar afectación en un dominio, en aquellos dominios compuestos por más de una prueba, el paciente debería presentar afectación en todas las pruebas incluidas para tener afectación en el dominio.

- **Obtención de Puntuaciones Compuestas de la Batería EPICOG-SCH**

Para la obtención de puntuaciones compuestas como resumen del rendimiento, se consideró (i) la suma unitaria (UCS) de las 5 variables derivadas de los 4 subtests, así como (ii) la suma ponderada (FWCS) por la contribución de cada subtest al estado funcional del paciente evaluado mediante la WHO-DAS-S. Para determinar los coeficientes de ponderación se construyó un modelo de regresión lineal.

Previo a la regresión, puesto que la escala WHO-DAS-S no está validada como herramienta de resultado clínico para ser utilizada en investigación, se modelizó la forma de corrección del instrumento para maximizar su relación con las variables cognitivas.

- **Relación del rendimiento Cognitivo con variables Clínicas y Funcionales**

El rendimiento cognitivo, representado como variables derivadas de los subtests (puntuaciones directas, puntuaciones estandarizadas por población Española y puntuaciones estandarizadas por la muestra del estudio) y como puntuaciones compuestas la UCS y FWCS (estandarizadas por la muestra del estudio) fueron analizadas en base a su relación con variables sociodemográficas, clínicas y funcionales.

- **Análisis de la Capacidad Predictiva de las Puntuaciones Compuestas de la Batería**

La capacidad de las puntuaciones compuestas UCS y FWCS como resumen del rendimiento cognitivo global para predecir el estado funcional del paciente en del mes anterior a la visita del estudio, fue evaluada mediante las técnicas habituales utilizadas para valorar la fiabilidad de un test de diagnóstico en el ámbito de las ciencias de la salud. Para ello, el estado funcional se definió de diversos modos en base al número de áreas en las que el paciente registrara una puntuación de vida independiente. De este modo, mediante las técnicas *Receiver-Operating-Characteristic* (ROC), se modeló y testó la capacidad del rendimiento cognitivo, es decir, de cada puntuación compuesta en identificar correctamente a los pacientes independientes en un número de áreas definidas a priori utilizando para ello diferentes definiciones. No se aplicaron técnicas estadísticas específicas para la comparación de las curvas ROC resultantes de cada puntuación compuesta. La decisión de cuál fue el mejor test diagnóstico se basó en evaluar cuál de las dos puntuaciones compuestas obtuvieron mayores Áreas Bajo la Curva (AUC) en un mayor número de los modelos testados.

3.5 Aspectos Éticos

El investigador debió realizar el estudio de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

El estudio debió desarrollarse de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que aseguraban el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal como se describe en las Normas Tripartitas Harmonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica 1996.

De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los

aspectos éticos de la investigación epidemiológica, este tipo de estudios, excepto en ciertos casos específicos, debía someterse a revisión por un comité independiente.

El protocolo de este estudio se presentará para su evaluación al Comité Ético de Investigación Clínica Regional de Asturias (*Véase* Apéndice 4).

3.5.1 Evaluación de la relación beneficio-riesgo para los sujetos del estudio

Se trata de un estudio observacional transversal dentro de la práctica clínica habitual y, por tanto, sin intervención alguna sobre los pacientes.

Por participar en el estudio el paciente no fue sometido a riesgos adicionales ya que su inclusión no conllevó prácticas diferentes a las rutinas habituales. De la participación voluntaria en el presente trabajo se pudo extraer información de interés en el futuro para el mejor manejo de la esquizofrenia.

3.5.2 Hoja de información al paciente y consentimiento

Se solicitó a los pacientes que firmasen una hoja de consentimiento informado para que dieran su autorización para la utilización de la información recogida. Esta información siempre se trató como datos agrupados y nunca como datos individuales o personales, manteniendo de esta forma el anonimato y la confidencialidad.

En el Apéndice 2 se encuentra el modelo de hoja de Información a los pacientes y de formulario de consentimiento del paciente. La firma del acompañante se solicitó en los casos en que el investigador lo consideró conveniente de cara a completar el registro de la información necesaria.

3.5.3 Confidencialidad de los datos

La información referente a la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no fue desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos en el CRD durante el estudio se documentaron de manera anónima y disociada, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente el investigador podrá asociar tales datos a una persona identificada o identificable.

En lo referente a los datos del estudio se siguió con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de “Protección de Datos de Carácter Personal”, vigente en el momento de realizar el estudio. La base de datos que se generó tampoco contenía identificación alguna del paciente, más que un código numérico por el que no es posible desvelar su identidad.

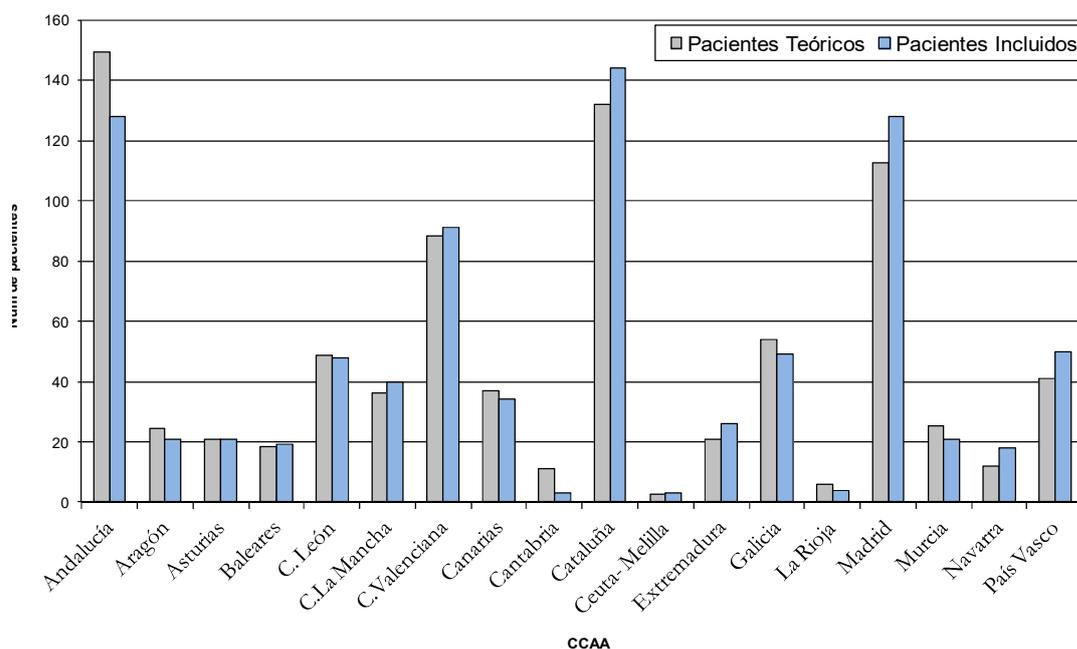
PUBLICACIONES Y RESUMEN DE RESULTADOS

4 LISTADO DE PUBLICACIONES Y RESUMEN DE RESULTADOS

4.1 Resultado del Muestreo

En la muestra resultante estuvieron representadas todas las CCAAs, de forma que los investigadores de cada una de ellas incluyeron pacientes en base a lo esperado, salvo algunas desviaciones que en ningún caso supera una desviación mayor del 5% con respecto a la inclusión teórica prevista por número de habitantes. Concretamente, las desviaciones observadas estuvieron en un intervalo de entre min -2.7% y max $+1,6\%$ pacientes incluidos con respecto a lo previsto.

Figura 1 Distribución Geográfica del Muestreo de Pacientes



4.2 Información de los Pacientes del Estudio

4.2.1 Distribución de los Pacientes

En el estudio se incluyeron 848 pacientes en 234 centros, de los pacientes incluidos, 672 han sido incluidos en grupo de pacientes analizados.

En el Apéndice 1 se muestra la distribución de los pacientes incluidos en el estudio la población de análisis.

4.2.2 Registro de Pacientes No Incluidos en el Estudio

El registro mediante el *Exclusion Log* se llevó a cabo en 106 centros (116 investigadores participantes) de los 234 (un 45,3%). Esto permite conocer los motivos por los que se han excluido casos del muestreo y confirmar potenciales sesgos de selección. De la información recogida por estos centros, se registraron 537 casos de pacientes con esquizofrenia visitados de los que finalmente fueron incluidos en el estudio 371 (el 69,1%). Los motivos registrados para las no inclusiones fueron en un 51% de los casos el no cumplimiento de alguno de los criterios de inclusión, en una 43% de los casos el paciente no aceptó participar, y en un 7% de los casos no se incluye el paciente debido a “otros motivos” (se mencionan ejemplos como falta de tiempo por parte del investigador, el paciente no acude a la visita, paciente extranjero que no sabe Español, falta de colaboración del tutor legal del paciente incapacitado, entre otros).

4.2.3 Desviaciones al Protocolo

De entre los 848 pacientes incluidos en el estudio, se observaron un total de 176 casos con desviaciones al protocolo. Estos casos representan un 20,8% de los pacientes incluidos. Algunos pacientes presentaron más de una desviación al protocolo (*Véase* apéndice 1).

4.2.3.1 Violaciones en los Criterios de Inclusión y Exclusión

Del análisis, se excluyeron los pacientes que presentaron algún dato incompleto en las siguientes variables (excepto para la variable edad), que fueron especificadas en el protocolo como datos mínimos para incluir un paciente en el análisis:

- Datos demográficos del paciente (edad)
- Fecha de firma al consentimiento informado o firma del investigador en cumplimiento del procedimiento de obtención del consentimiento informado.
- Fecha de inicio del tratamiento antipsicótico principal (año como requisito mínimo)
- Tratamiento antipsicótico actual principal

4.2.4 Subgrupos de Pacientes

4.2.4.1 Subgrupo de Pacientes con Síndrome Deficitario

Del conjunto de pacientes estudiados, el 67,4% (453 casos) cumplía criterios para Síndrome Deficitario (55;56). Este grupo de pacientes se describe como subpoblación de pacientes con Síndrome Deficitario.

4.2.4.2 Subgrupo de Pacientes con Síntomas Depresivos

Del conjunto de pacientes estudiados, el 64,3% (429 casos) presentaba síntomas de depresión según la subescala de gravedad de la Depresión de la ICG-SCH (puntuación $> \text{ó} = 2$ “Mínimo”). Cabe señalar que el hecho de presentar un episodio depresivo era un criterio de exclusión del estudio por lo que la gravedad de la sintomatología depresiva registrada en la muestra es representativa de la gravedad real de la sintomatología depresiva que pueden sufrir los pacientes con esquizofrenia en seguimiento.

4.2.4.3 Resumen de Diferencias en los Subgrupos de Pacientes con Respecto al Grupo de Pacientes Estudiados

De la muestra global se destacan dos subgrupos o poblaciones, el subgrupo de pacientes con *Síndrome Deficitario* y el subgrupo de pacientes con *Síntomas Depresivos*, y ambas fueron comparadas por las variables sociodemográficas y clínicas. La comparación de los pacientes de cada subpoblación con la muestra del estudio es relevante para evitar confusiones en el momento de extraer conclusiones relacionadas con la presencia de Síndrome Deficitario o Síntomas Depresivos.

Las diferencias observadas en las variables sociodemográficas señalan que el subgrupo de pacientes con *síndrome deficitario* está formado por pacientes de mayor edad comparado con el resto de pacientes sin este síndrome y con un menor nivel de estudios finalizados, además se este grupo se registra un mayor número de pacientes cuyo tipo de esquizofrenia es residual o indiferenciada. En el grupo de pacientes con *síntomas depresivos* únicamente se observó una mayor proporción de mujeres comparado con el grupo de pacientes de la muestra que no presentaban ningún grado de sintomatología depresiva.

En cuanto a diferencias en las variables clínicas, observamos que, en ambos subgrupos, *el de pacientes con síndrome deficitario y el de pacientes con síntomas depresivos*, comparado con el resto de pacientes que no presentan estos síntomas, los pacientes son valorados con mayores niveles de gravedad en todas las subescalas de impresión clínica (en escala la General, de síntomas Positivos, Negativos, Cognitivos y Depresivos).

4.2.4.4 Subgrupo de Pacientes Incluidos por Investigadores que Recibieron Entrenamiento Telefónico

Del conjunto de investigadores participantes, únicamente 7 investigadores solicitaron y recibieron entrenamiento telefónico en la administración de las pruebas que formaban parte de la batería. Cabe señalar que las pruebas seleccionadas eran pruebas clásicas en neuropsicología, alguna incluidas en la baterías de uso habitual en la medición del Coeficiente de Inteligencia (WAIS), por lo que probablemente los investigadores ya las conocían. Los

pacientes incluidos por estos investigadores representa el 3,6% (24 casos) del conjunto de pacientes evaluables.

Las diferencias en cuanto a pacientes incluidos por *investigadores que realizaron entrenamiento telefónico*, no han sido analizadas por ser este grupo muy minoritario y no se prevé considerarlos como un grupo aparte en ningún análisis.

4.3 Lista de Publicaciones

Zaragoza Domingo, S, Bobes, J, García-Portilla, MP, Morralla, C. EPICOG-SCH: A brief battery to screen cognitive impact of schizophrenia in stable outpatients. Schizophrenia Research: Cognition. June 2017, Volume 8, Pages 7–20

IF (2015): 1.57

Zaragoza Domingo, S, Bobes, J, García-Portilla, MP, Morralla, C. Cognitive Performance associated to functional outcomes in stable outpatients with schizophrenia. Schizophrenia Research: Cognition. September 2015, Volume 2, Issue 3, Pages 146–158

IF (2015): 1.57

Total Tesis IF: 3.41

4.4 Resumen de los Resultados

4.4.1 Primera Publicación

Rendimiento Cognitivo

El resultado más bajo fue el obtenido en las pruebas cognitivas relacionadas con el dominio de *función ejecutiva* (CFT) y también en *velocidad de procesamiento de la información* (DSC y CFT), mientras que el mejor resultado se obtuvo en el dominio de *memoria verbal* (LM), específicamente el recuerdo inmediato de temas.

Prevalencia global y Perfiles Cognitivos

La función ejecutiva es la que presentó una mayor prevalencia de afectación, con un 65,8% de pacientes mostrando afectación en el subtest de CFT, seguido del 38,5% en DSC, del 25,2% en LM-Unidades, del 21,1% en LNS y del 12% en recuerdo inmediato de LM - Temas. Observamos como en todas las pruebas evaluadas, que las prevalencias obtenidas son mayores que las teóricas en una distribución normal en $<1,5$ DE respecto a la media, que sería del 9,05%. También observamos que el porcentaje de pacientes varía según el test evaluado, indicando un solapamiento con la población normal variable según la prueba. Con estos resultados se confirma la *Hipótesis 1* al observarse una importante heterogeneidad del rendimiento cognitivo en la muestra de pacientes estudiados con cifras de prevalencia entre el 65,8 y el 12,0%. Cuando los subtests se agruparon por dominios teóricos, observamos que la mayoría de pacientes presentan afectación en una o dos áreas cognitivas; así, una parte importante de la muestra presenta afectación al menos en un área, el 41% (220 casos), seguido de un 30,6% de casos con afectación en 2 áreas (164 casos), de un 12,5% con afectación en 3 áreas (67 casos) y un menor porcentaje de casos presenta afectación en las 4 áreas evaluadas, el 9,2% (50 casos). En el conjunto de pacientes estudiados se observa únicamente un 6,5% de pacientes sin afectación (35 casos).

Relación con la evaluación clínica subjetiva de afectación cognitiva

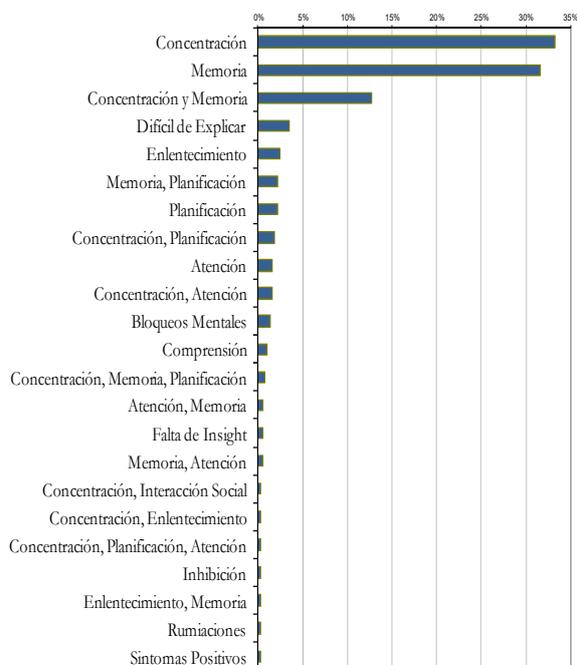
Los investigadores consideraron que los pacientes sufrían algún grado de disfunción cognitiva en el 91,2% de los casos, basados en la escala de impresión clínica.

El examen cognitivo basado en las pruebas de rendimiento estuvo significativamente relacionado con la impresión clínica de gravedad de la sintomatología cognitiva, en todos los subtests aunque el de memoria de trabajo (LNS) fue el que presentó la mayor correlación. Por consiguiente, los resultados obtenidos confirman la *Hipótesis 2* del trabajo.

Relación con la autoevaluación de afectación cognitiva

Tras preguntar a los pacientes mediante pregunta abierta, el 79% manifestó tener dificultades cognitivas. De estos, un poco más de la mitad especifica el tipo de problemas y, de estos, los más frecuentemente referidos fueron dificultades en realizar actividades que requiriesen *concentración y memoria* (ver Figura 2).

Figura 2 Dificultades Cognitivas Especificadas tras Pregunta Abierta



- "Como si ... tuviera el tendón del cerebro suelto"
- "Se me va la olla y las fuerzas de la cabeza"
- "Dificultad en leer y recordar qué leí"
- "Reviso constantemente las tareas del trabajo.."
- "A veces al hablarme tengo que decir que me lo repitan"
- "Si, se me olvida todo pero estoy muy bien como nunca, no me quite tratamiento."
- Me concentro fatal, ya no sabes, y me canso de todo. No quiero ir al taller, no me gusta la gente, me miran.
- "Cuando me pongo a pensar, la cabeza se vuelve torpe y no encuentro solución."

Relación con la gravedad de la sintomatología asociada

Se observó una relación moderada entre el rendimiento en las pruebas cognitivas y el estado clínico general del paciente evaluado según impresión clínica, de modo que los pacientes más graves clínicamente en la escala ICG-SCH-*General* obtuvieron peores resultados en las pruebas cognitivas. Lo mismo sucede con el rendimiento cognitivo en los pacientes que presentan mayor gravedad en los diferentes tipos de síntomas asociados evaluados incluyendo la presencia de Síndrome Deficitario. Estos resultados confirman la *Hipótesis 3* del presente trabajo.

4.4.2 Comparación de las poblaciones Normativas y del Estudio

Para poder detectar potenciales sesgos en la interpretación de las prevalencias de disfunción en la muestra del estudio, se realizó un análisis para detectar diferencias existentes entre la población utilizada para normalizar los tests y la población de pacientes con esquizofrenia evaluados. Tras este análisis observamos que la muestra normativa utilizada para normalizar los subtests de la batería WAIS (en especial las pruebas de LNS y la de DSC), la muestra normativa era de mayor edad de media ($p=0,000014$), con una distribución más homogénea entre hombre y mujeres ($p<0,0001$) y una mayor escolaridad ($p < 0,0001$) (*Véase* Tabla 8).

La muestra normativa utilizada para normalizar los subtests de la batería WMS-III (prueba de Memoria Verbal - Recuerdo Inmediato), también se diferencia a la muestra de pacientes estudiados en cuanto a la variable edad y sexo siguiendo el mismo patrón que el especificado en el caso del WAIS, siendo significativo para la edad y sexo en ambos casos con $p=0,0001$. Los años de escolaridad no fueron registrados en la muestra normativa de la batería WMS-III por lo que no se pudieron analizar las diferencias en relación a esta variable.

La normalización de la prueba CFT utilizó una muestra estudio piloto con sujetos de 20 a 49 años de edad (57). No se observaron diferencias de edad entre los sujetos del grupo normativo y los pacientes estudiados, pero como en los casos anteriores se observaron diferencias en cuanto a la proporción de hombres y mujeres, en el grupo de pacientes estudiado hay más proporción de hombres. También se observan diferencias en cuanto a la escolaridad, en la muestra normativa tenía mayor escolaridad.

Como conclusión, se puede afirmar que la muestra utilizada para estandarizar los resultados era diferente a la población del estudio en factores que son relevantes para el rendimiento cognitivo, como la edad y los años de escolaridad. Esto podría dar lugar a posibles sesgos de subestimación o sobreestimación de las prevalencias de disfunción cognitiva que deben ser tenidas en cuenta.

Tabla 8 Estudio de las Diferencias con entre la Población Normativa de Referencia y la Muestra del Estudio

Dominio Clásico	Subtest	Edad	Sexo	Escolaridad
Memoria de Trabajo	Secuencia de Letras y Números- WAIS-III	$p = 0,000014$ Muestra normativa de mayor edad y los datos presentan mayor dispersión.	$p < 0,0001$ En la muestra del estudio predominan hombres.	$p < 0,0001$ Muestra del estudio más casos con solo estudios primarios.
Velocidad de Procesamiento	Codificación de Dígitos- Símbolos- WAIS-III			
Función Ejecutiva y Velocidad de Procesamiento	Evocación categorial*	Muestras comparables, no se observan diferencias.	$p < 0,0001$ En la muestra del estudio predominan hombres.	$p < 0,0001^{**}$ Muestra normativa más años de escolaridad (más casos con estudios universitarios).
Memoria Verbal	Memoria Lógica WMS-III***	$p = 0,0001$ Muestra normativa de mayor edad y los datos presentan mayor dispersión.	$p = 0,0001$ En la muestra del estudio predominan hombres.	Información no disponible de la muestra normativa.****

*La muestra normativa utilizada para estandarizar la prueba de fluencia semántica procedía de estudio piloto con adultos entre 20 y 49 años (58). ** Los autores confirmaron que los años de escolaridad tiene una clara influencia sobre el resultado en esta prueba (número de elementos producidos)(58).*** Datos sociodemográficos no publicados. TEA facilitó la base de datos normativos para realizar la comparación de las variables de interés. Los tamaños muestrales fueron para WAIS-III de $N=1.369$ y para WMS-III de $N=890$.**** Los datos normativos españoles para WMS-III no proporcionan información sobre la escolaridad de los sujetos.

Relación con Variables Funcionales

Los pacientes con una situación laboral activa obtuvieron mejores resultados en todos los subtests cognitivos. Además el rendimiento en todos los subtests presentó una relación lineal con el grado de discapacidad del paciente debido a su enfermedad mental evaluado mediante la escala WHO-DAS-S. Estos resultados confirmarían la *hipótesis 4*.

Contribucion de la Cognicion a la Discapacidad

El primer modelo de regresión lineal múltiple se construyó incluyendo únicamente el resultado en las pruebas cognitivas (puntuaciones estandarizadas) observándose que el modelo explicaba el 12,13% de la variabilidad de la discapacidad funcional (escala WHO-DAS-S como suma de las puntuaciones en las 4 dimensiones), con coeficientes de regresión significativos únicamente para los subtests de LNS ($\beta = -0,32$, $P < 0,0001$) y de CFT - frutas ($\beta = -0,35$, $p = 0,0006$). Esto confirma la contribución del rendimiento cognitivo sobre el grado de discapacidad funcional del paciente, aunque dicha contribución por sí sola únicamente explicaría una pequeña parte de la variabilidad de la discapacidad.

De este modo, se construyó un segundo modelo de regresión añadiendo, junto con las pruebas cognitivas (como puntuaciones directas), las variables clínicas de impresión clínica de la gravedad (ICG-SCH) y las de curso de la enfermedad (el número de recaídas en el año previo, número de ingresos y el tiempo de evolución del trastorno) ($n = 367$). El modelo resultante seleccionó 4 factores explicando el 47% de la variabilidad observada; ICG-SCH-Gravedad Global ($\beta = 1,34635$, $p < 0,0001$), ICG-SCH-Síntomas Negativos ($\beta = 0,75540$, $p < 0,0001$), además de la *memoria de trabajo* (Secuencia de Letras y Números) ($\beta = -0,16442$, $p = 0,0004$) y del tiempo de evolución del trastorno ($\beta = 0,05083$, $p = 0,0094$). La inclusión de factores relacionados con el curso natural de la enfermedad justificó la realización de un análisis específico para analizar la relación de estos factores con el rendimiento cognitivo.

En un último modelo de regresión (no incluido en los artículos publicados) se añadió al modelo la variable *cumplimiento terapéutico*, para explorar su relevancia en el control de la enfermedad, a pesar de que incluir nuevas variables conlleva perder parte de la muestra ($n = 42$, un 6%). El modelo resultante fue significativo y, con él, aumentó la variabilidad explicada hasta el 49%. El modelo estuvo compuesto por los mismos factores que el anterior incluyendo

Función Ejecutiva (CFT-Frutas) además del cumplimiento: *ICG-SCH-Gravedad Global* ($\beta = 1,47$, $p < 0.0001$), *ICG-SCH-Síntomas Negativos* ($\beta = 0,64$, $p < 0.0001$), además de la *memoria de trabajo* (LNS) ($\beta = -0,13$, $p = 0.0037$), *función ejecutiva* (CFT-Frutas) ($\beta = 0,12$, $p = 0.0035$), del *tiempo de evolución del trastorno* ($\beta = 0,04$, $p = 0.0008$) y el *cumplimiento terapéutico* ($\beta = -0,80$, $p < 0.0036$).

Así, según estos resultados, la discapacidad funcional global registrada en los pacientes ambulatorios estudiados, estaría asociada tanto a variables clínicas, como cognitivas y, también, a variables de la propia evolución del trastorno y del cumplimiento terapéutico, siendo el dominio cognitivo de *memoria de trabajo* (LNS) el que presentó mayor relación con la discapacidad funcional global del paciente.

4.4.3 Segunda Publicación

Puntuaciones Compuestas

A partir de las puntuaciones directas estandarizadas de las pruebas, utilizando en este caso la población del estudio como muestra de referencia (en lugar de la muestra normativa Española), se obtuvieron dos Puntuaciones Compuestas siguiendo diferentes métodos de cálculo; una unitaria (UCS) obtenida a partir de sumar las puntuaciones de los 5 subtests y otra, ponderada (FWCS) multiplicando el resultado de cada test por los pesos obtenidos de la regresión lineal multivariante en la que se utilizó como variables predictivas las puntuaciones en los tests y como variable a predecir la discapacidad funcional evaluada mediante la WHO-DAS-S. La discapacidad funcional registrada en la escala WHO-DAS-S, al ser una entrevista, no ofrece un método definido de cálculo del total. Por ello el resultado en la escala fue modelado siguiendo diversos métodos de cálculo de la discapacidad total para maximizar la contribución de la cognición en el resultado de la prueba.

En la Tabla 9, se muestran los diferentes métodos de cálculo así como para cada uno, el resultado de la variabilidad total que explican las variables cognitivas.

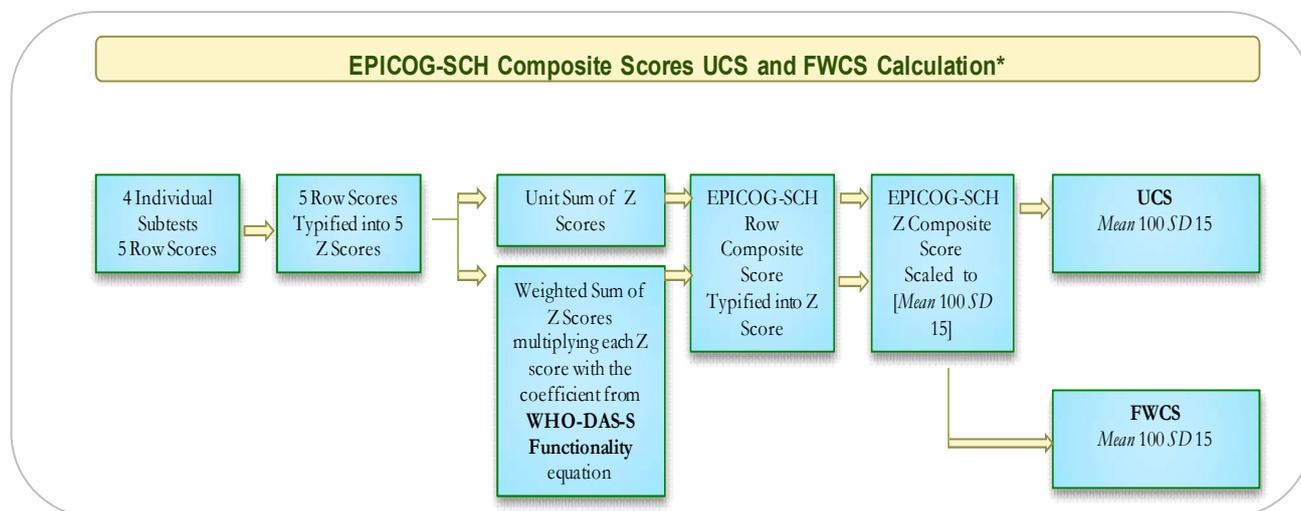
**Tabla 9 Variabilidad Explicada por las Variables Cognitivas bajo Diferentes
Métodos de Corrección de la WHO-DAS-S**

Regresión Lineal Múltiple (#Modelo)	Método de Corrección de la WHO-DAS-S	Intervalo de Valores de la Variable Total Escala	Variabilidad Explicada por las Variables Cognitivas (5 variables) R²
1	Suma Total Directa de la Puntuación de las Dimensiones	0 ÷ 20	12%
2	Discapacidad Presente en alguna de las Dimensiones o Ausente	Yes vs No	5%
3	# Dimensiones con puntuaciones correspondientes a Discapacidad > 2	0 ÷ 4 Donde: 0 = No Discapacidad. 4 = Todas las dimensiones con Discapacidad	17,5%
4	Igual al modelo #3 pero invertido	0 ÷ 4 0= Todas las dimensiones con Discapacidad (ninguna Funcional) 4= No Discapacidad (todas Funcionales)	17,5%
5	Las dimensiones con una puntuación igual a 3, 4 ó 5 se multiplican por 100, 500 ó 1000 respectivamente para amplificar las puntuaciones de discapacidad	0 - 4.000	5%
6	Igual que el modelo #3 pero la cifra resultante multiplicada por el valor de Discapacidad más alto obtenido.	0 - 20	19%

Los modelos #3 y #4 fueron los seleccionados para realizar el cálculo de la Puntuación Compuesta de la batería, FWCS, de forma que los pesos obtenidos en el modelo de regresión (valores beta) fueron los utilizados para calcular la Puntuación FWCS de la batería EPICOG-SCH, multiplicando el resultado de cada prueba, una vez estandarizado, por la beta del mismo test en la regresión obtenida en el modelo de regresión lineal. Aunque el modelo #6 fue el que ofreció el mejor resultado en cuanto a variabilidad explicada, el modelo #4 a diferencia del #6 ofrecía la posibilidad de dar un resultado que aumentaba en el mismo sentido de la funcionalidad, a mayor puntuación en el rendimiento cognitivo, el paciente obtiene mayores resultados funcionales. El hecho de que ambos factores aumentaran al mismo tiempo y la imposibilidad de invertir la variable resultante del modelo #6 llevó a tomar la decisión de seleccionar el modelo #4 como el más adecuado para el cálculo de la puntuación FWCS.

La Figura 3 esquematiza el proceso seguido para transformar las puntuaciones directas obtenidas por los tests en puntuaciones compuestas de la batería.

Figura 3 Proceso de Transformación de Puntuaciones Directas a Compuestas



Diferencias entre Sexos en el Rendimiento y en las Prevalencias

Hombres y mujeres obtuvieron resultados similares en todas las pruebas con una ligera ventaja en el grupo de hombres en Memoria de Trabajo (LNS) y Función Ejecutiva (CFT). En cuanto a prevalencia de disfunción cognitiva no se observaron diferencias en ninguna prueba en la proporción de hombres y mujeres con afectación definida a 1,5 DE respecto la media.

Relación entre Cognición y Variables Sociodemográficas

Los pacientes con una mayor escolaridad, más jóvenes y en un estado laboral activo presentaron un mejor rendimiento cognitivo en todas las pruebas y también en las Puntuaciones Compuestas. El efecto fue grande en cuanto a la escolaridad y media para la edad.

Relación entre Cognición y Variables Clínicas

En conjunto, las Puntuaciones Compuestas mostraron ser sensibles a la gravedad del perfil clínico de síntomas asociados. La variabilidad observada en la FWCS entre pacientes con diferentes grados de gravedad fue similar a la observada entre pacientes y controles en términos de SES (-0,56 to -0,87) o incluso mayor (-1,20) según la estrategia de agrupación de los grupos incluidos en la comparación.

En especial se observó una relación entre la gravedad de Sintomatología Negativa y Gravedad Global con la formación de memorias - Memoria Verbal Inmediata /Memoria de Trabajo (LM, LNS)- y también entre gravedad de la Sintomatología Positiva y la Velocidad de Procesamiento de la Información (DSC). La primera sugiere revisar el papel de la “motivación” hacia la novedad del estímulo durante el procesamiento de la información y del “esfuerzo” en intermediar esta relación, es decir entre síntomas negativos y rendimiento en memoria.

Relación con Variables del Curso Clínico

En cuanto a variables del curso clínico, los años de evolución del trastorno estuvieron inversamente relacionados con el rendimiento cognitivo en todas las pruebas cognitivas y también en las Puntuaciones Compuestas. Otros factores del curso clínico presentaron diferentes grados de relación con subtests específicos. Estos resultados, basados en técnicas de regresión, únicamente tienen un valor exploratorio y de generación de hipótesis por lo que en el artículo únicamente se describen sin que ello tenga implicación de cara a considerarlos resultados concluyentes.

Relación entre Cognición y Estado Funcional

Al igual que en el Estudio 1, los pacientes laboralmente activos y sin discapacidad ocupacional obtuvieron mejores resultados en las pruebas cognitivas individuales y, en el total batería, el efecto fue medio en ambos casos. Entre los pacientes que estaban cursando algún estudio en el momento de participar en el proyecto (n=80, 11,9%) también se observó un mejor rendimiento cognitivo comparado con los que no cursaban estudios y con un efecto mayor comparado con las anteriores variables funcionales. Esto indica que el resultado que se obtiene en la batería cognitiva permite diferenciar el estado funcional del paciente, como el hecho de estar laboralmente activo o seguir un programa de formación.

Validación de la Batería Cognitiva

Los subtests que componen la batería presentaron una adecuada consistencia interna con una α de Cronbach's de 0,78, y los subtests presentaron además una buena correlación entre ellos (Tabla 10). La validez de criterio de la batería EPICOG-SCH se apoya en la relación significativa del resultado de la batería con la gravedad clínica de la cognición evaluada por el clínico, con la gravedad clínica de la sintomatología asociada y con la situación funcional del paciente.

Tabla 10 Correlación entre Subtests de la Batería EPICOG-SCH

Subtest	LNS	DSC	CFT	LM Items	LM Temas
LNS	-	0,42***	0,45***	0,46***	0,31***
DSC	-	-	0,57***	0,35***	0,24***
CFT	-	-	-	0,39***	0,25***
LM Items	-	-	-	-	0,74***
LM Temas	-	-	-	-	-

*** $P < 0,000$

Capacidad Predictiva de las Puntuaciones Compuestas

En base al análisis ROC, ambas Puntuaciones Compuestas obtuvieron valores de $AUC > 0,70$, pero la FWCS resultó ser la más eficiente en identificar a pacientes con una capacidad funcional moderada utilizando diferentes modelos en el continuo funcionalidad-discapacidad.

El mejor resultado se obtuvo al identificar, partir de la puntuación FWCS, pacientes funcionales en la dimensión de *Cuidado Personal* con $AUC = 0,75$, 95% IC 0,71 a 0,79 resultado indicativo de una “buena” capacidad discriminativa, seguido de una capacidad “regular” tanto de identificar a pacientes, sin ninguna discapacidad funcional o discapacidad en solo uno o dos dominios sobre cuatro, $AUC = 0,70$, 95% IC 0,66 a 0,74, como de identificar pacientes con ninguno o solo un dominio de discapacidad sobre cuatro $AUC = 0,71$, 95% CI 0,66 a 0,76.

En cuanto a la capacidad de *detección*, una puntuación FWCS de 100 en la batería (puntuación media), tiene un poder discriminativo expresado como Ratio de Probabilidad (*diagnostic odds*) de 3,7 a 4,7 según el modelo considerado. Esto indica que tras la administración de la batería, obtener un resultado de $FWCS \geq 100$ aumenta en 4,7 veces la probabilidad de identificar correctamente a los pacientes sin discapacidad funcional o con discapacidad es moderada. Este resultado es bueno ya que indica una mejora en la capacidad de diagnosticar funcionalidad moderada, sin embargo para ser transferido a la práctica clínica se debería conocer cuál es la probabilidad diagnóstica real actual, y de este modo calcular cuánto aumenta con el huso de la batería.

Por otro lado, en términos de poder *confirmatorio*, de la batería mostró resultados que, aunque son bajos, señalan un poder discriminante interesante, con unos Cocientes de Probabilidad (*Likelihood Ratios*) Positivo LR+ de 1,7 a 2,3 y Negativo LR- de 0,4 a 0,5. Para el LR+. Este resultado se interpreta como que un test positivo ($FWCS \geq 100$) se observa hasta 2,3 veces más entre pacientes con una funcionalidad moderada que entre los que presentan una discapacidad grave, y que obtener un resultado negativo ($FWCS < 100$) en la batería disminuye en 0,5 la probabilidad de que la funcionalidad sea moderada, lo que es equivalente a decir que aumenta en 0,5 la probabilidad de que la discapacidad sea grave.

En cuanto a la *sensibilidad* y *especificidad*, los resultados mostraron una “buena” sensibilidad aunque “baja” especificidad. El mejor balance entre ambos parámetros se observó en la puntuación de corte de $FWCS = 96$ (ésta representa $< 0,5$ DE por debajo de la media), con sensibilidad entre 0,72 y 0,74 (probabilidad de clasificar correctamente a un individuo con funcionalidad moderada) y especificidad entre 0,56 y 0,62 según el modelo utilizado; a medida que la puntuación FWCS disminuye, se pierde especificidad (probabilidad que un sujeto con discapacidad tenga un resultado negativo en la prueba, por debajo del punto de corte).

4.5 Estudios Publicados

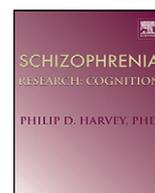
4.5.1 Primer Estudio

Zaragoza Domingo, S, Bobes, J, García-Portilla, MP, Morralla, C. Cognitive Performance associated to functional outcomes in stable outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*. September 2015, Volume 2, Issue 3, Pages 146–158.



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research: Cognition

journal homepage: <http://www.schizrescognition.com/>

Research Paper

Cognitive Performance associated to functional outcomes in stable outpatients with schizophrenia



Silvia Zaragoza Domingo, MA ^{a,*}, Julio Bobes, MD, PhD ^b,
 Maria-Paz García-Portilla, MD, PhD ^b, Claudia Morralla, MA ^c, On behalf of the EPICOG-SCH Study Group

^a Department of Psychiatry, Medical Psychology Unit, School of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Campus de Bellaterra, s/n, 08193 Bellaterra, Cerdanyola del Vallès

^b Psychiatry Department, University of Oviedo, CIBERSAM, Julián Clavería, 6, 33006 Oviedo, Spain

^c Sanofi-Aventis, Medical Department, Josep Pla, 2, 08019 Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 October 2014

Received in revised form 14 February 2015

Accepted 18 March 2015

Available online 14 April 2015

Keywords:

Cognition

Functional outcome

Neuropsychology

Outpatient

Schizophrenia

Epidemiology

ABSTRACT

Background–objective: Prevalence data of cognitive impairment in Schizophrenia based on large population samples are scarce. Our goal is to relate cognition and functional outcomes, and estimate prevalence of cognitive impairment in a large sample of schizophrenia outpatients treated with second-generation antipsychotics.

Method: A cross-sectional outpatient evaluation conducted during follow-up visits. Selection criteria included six-months stable treatment. The brief battery, EPICOG-SCH, covered four cognitive domains related to functional outcomes: *working memory* (WAIS-III-Letter-Number-Sequencing), *executive function* (Category Fluency Test; CFT), *verbal memory* (WMS-III-Logical-Memory), and *information processing speed* (Digit-Symbol-Coding and CFT). Clinical severity and functional impairment were assessed with CGI-SCH and WHO DAS-S. Impairment prevalence was calculated at ≤ 1.5 SD.

Results: Among patients recruited ($n = 848$) in 234 participating centers, 672 were under 6-month treatment. 61.5% ($n = 413$) reported cognitive impairment according to CGI-SCH *Cognitive Subscale*. Estimated prevalences were 85.9% (95% CI 85.6–86.2%) CFT-Fruits; 68.3% (95% CI 67.8–68.8%) CFT-Animals; 38.1% (95% CI 37.5–38.3%) Digit-Symbol-Coding; 24.8% (95% CI 24.1–25.5%) *Verbal Memory-Units*; 20.9% (95% CI 20.2–21.6%) Letter-Number Sequencing; 11.7% (95% CI 11.0–12.4%) *Verbal Memory-Items*. Negative and Depressive symptoms, Deficit Syndrome, and functional disability were related to poor performance. Functional disability was predicted by CGI-SCH-Overall severity (OR = 1.34635, $p < 0.0001$), CGI-SCH-Negative Symptoms (OR = 0.75540, $p < 0.0001$), *working memory* (Letter-Number-Sequencing) (OR = -0.16442 , $p = 0.0004$) and the time-course (OR = 0.05083, $p = 0.0094$), explaining 47% of the observed variability.

Conclusion: Most prevalent impairments were on *executive function* and *processing speed* domains; however, *working memory* showed the strongest relationship to functional disability. Monitoring cognitive function during follow up is critical to understand patient's everyday functional capacity.

© 2015 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

One of the primary features of schizophrenia is cognitive impairment; in past decades, this has been associated with patient functioning in daily life (Bowie and Harvey, 2006; Bowie et al., 2008; Green, 1996; Green et al., 2000, 2004a; Velligan et al., 1997; Harvey et al., 2006a,b) and greatly influences functional outcome on nearly the same level as negative symptoms (Hofer et al., 2005). Although the characteristics of cognitive impairment of schizophrenia have been extensively described, there are wide variability and heterogeneity in the domains that are affected and their degree of

involvement (Fioravanti et al., 2012). A large proportion of schizophrenia patients – but not all – may develop significant, moderate-to-severe cognitive impairment (Montgomery and van Zwieten-Boot, 2007), but also it has been reported that 20–25% of patients may have normal scores on neuropsychological tests (Palmer et al., 2009; Wexler et al., 2009). Existing studies on cognitive deficits, have focused primarily on two methods of comparison: most studies compared patients' deficits with deficits in control groups, while other have compared patients' cognitive performance to that of the general population using normative data (Keefe et al., 2006). In one of the first published meta-analyses, the average patient performance on 22 psychological tests was described to be between 0.46 and 1.41 standard deviations below controls (Heinrichs and Zakzanis, 1998), and later on it was showed that deficit severity can be as great as 2–3 standard deviations below the mean (Keefe et al., 2006).

Drug therapy also plays a role in the patient's cognitive health, and cognitive symptoms' responses following treatment with second-

* Corresponding author at: Departament de Psiquiatria, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Campus de Bellaterra, s/n-08193 Bellaterra, Cerdanyola del Vallès.

E-mail addresses: szaragoza@psyncro.net (S. Zaragoza Domingo), bobes@uniovi.es (J. Bobes), albert@uniovi.es (M.-P. García-Portilla), Claudia.MorrallaPuertolas@sanofi-aventis.com (C. Morralla).

generation antipsychotic agents are highly variable (Harvey et al., 2006a; Keefe et al., 1999). Contrary to what one might expect, international surveys on the use of neuropsychological assessments in psychiatric clinical practice have shown that cognitive assessment is not usually included in routine clinical practice (Belgaied et al., 2014; Green et al., 2005).

Schizophrenia's characteristic cognitive deficits have led to various attempts to generate specific batteries (Gold et al., 1999; Hurford et al., 2011; Keefe et al., 2004; Nuechterlein et al., 2008; Pietrzak et al., 2009; Velligan et al., 2004) (for a review of the available measurement tools, see Fagerlund, 2004 and Pino et al., 2008) (Pino et al., 2008), some of which aim to meet time constraints of clinical settings and also result in a composite score representative of the overall deficit. Also, the NIH initiative, Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS), promoted cognitive assessment in pharmacological research on schizophrenia, following a pre-defined methodology aiming to build a battery addressed to specific goals (Buchanan et al., 2005; Green et al., 2004a; Green and Nuechterlein, 2004).

In clinical practice, determining patient's cognitive abilities conveys specific challenges i.e. not only the efficiency to initially define the existence and degree of impairment and to estimate patients' cognitive strengths and weaknesses, but also to predict its related impact on clinical and functional outcomes, to monitor the effect of clinical changes on cognition and to determine the effect of adjustments/changes on drug treatments (Fagerlund, 2004) or the impact of rehabilitation programs.

After decades of research, the relationship between cognition and function in schizophrenia is now well recognized but not fully described; little is known about this interrelationship over time, about how other variables may influence the role of cognition in shaping functional outcomes (Rajji et al., 2014) or how changes induced in patients' cognitive functioning impact on functional outcomes (Green and Nuechterlein, 2004; Matza et al., 2006; Ventura et al., 2013).

In this Epidemiological Study of Cognitive Impairment in Schizophrenia (EPICOG-SCH) we evaluated the performance of patients on specific cognitive domains associated with patients' functional status according to review works published elsewhere, and we estimated the prevalence of cognitive impairment in those domains using published normative data.

This study is based on a large sample of clinically stable schizophrenia outpatients treated with second-generation antipsychotic drugs as their primary therapy. To this end, the EPICOG-SCH brief battery was built using cognitive tests validated in Spain and with available normative data from the general population. In addition, we aimed to describe the observed relationship between cognitive, clinical variables and patients' functional disability. Functional disability was assessed by the World Health Organization Short Disability Assessment Schedule (WHO DAS-S) (Janca et al., 1996) in which clinicians assesses the patient's difficulties in different functional areas due to his or her mental illness.

This study will provide useful information for clinicians to better understand the complex interaction between cognitive, clinical and functional factors in stable schizophrenia outpatient and, as well as, will provide reference data on the prevalence of cognitive impairment based on a large population, as reference for future studies.

2. Materials and methods

We conducted a cross-sectional epidemiological study with a sample of schizophrenia outpatients on maintenance treatment with second-generation antipsychotic drugs. The patients visited a clinic for a routine control visit at one of the community-based

mental-health service centers in Spain, within of the National Public Health System including all 17 Autonomous Communities in the country.

2.1. Participants

Inclusion criteria were at least 18 years of age, having an established diagnosis of schizophrenia according to DSM-IV-TR criteria (American Psychiatric Association, 2002), on maintenance treatment with at least one second-generation antipsychotic drug and treatment remaining stable during the previous six months, and completion of informed consent to participate in the study. Exclusion criteria were not having a clinical history of at least one year at the participating center, suffering an acute depressive episode at the time of selection, at least 2 months elapsed since the most recent neuropsychological or cognitive assessment and presenting severe or uncorrected auditory or visual sensory dysfunctions or psychomotor disturbances that would prevent the completion of cognitive tasks.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of one of the participating centers, and this approval extended to all the other participating centers in the country.

2.2. Cognitive assessment battery

For the selection of the domains to be included, the MATRICS-RAND review work was taken into account regarding documented relationship of subtests to functional outcomes (Nuechterlein et al., 2008; Green et al., 2004b). Subtests were selected also considering available versions validated at local level and with published local normative data based on general population. Four domains were identified as relevant in schizophrenia including executive function (although not considered initially within the MATRICS review model); the selected tests composing the final EPICOG-SCH battery were; Letter-Number Sequencing (WAIS-III) (Wechsler, 2001; Gold et al., 1997) (*working memory*), Logical Memory (WMS-III-Text A) (Wechsler, 2001) (*verbal memory*), Category Fluency Test (3 categories: animals, fruits, cities-villages) (Benton and Hamscher, 1978) (*executive functioning and information processing speed*), and Digit-Symbol Coding (WAIS-III) (Wechsler, 2001) (*information processing speed*). For Category Fluency Test the category "vegetables" was substituted by "cities-villages" due to issues observed in Spanish languages with the original one (Pascual et al., 2000; Buriel et al., 2004). Category Fluency Test was selected as measure of *executive function* as described widely in the literature (Lezack et al., 2004; Heilman and Valenstein, 2003) but also as a measure of *information processing speed*.

2.3. Procedure

Data were collected from a clinical patient interview, including sociodemographic and clinical data and details about both antipsychotic treatments and other concomitant treatments, especially treatments using anticholinergic agents. In addition, socio-occupational status, functional status in different aspects of life and a history of cognitive difficulties symptoms were assessed.

Data on the clinical psychiatric diagnosis included the date of the first schizophrenic episode and the type of schizophrenia according to the DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2002). The presence of the Deficit Syndrome was recorded (Kirkpatrick et al., 2000; Arango et al., 1998, 2004), and the severity of the disorder was determined based on the week before the visit by the Clinical Global Impression-Schizophrenia (CGI-SCH) Severity Scale (Haro et al., 2003a,b) which includes aspects of the disease in addition to overall severity, such as *positive, negative, depressive and cognitive symptoms*.

2.3.1. Functional variables

Socio-occupational information about the patients' competitive employment working activity was recorded (Knudsen et al., 2000). The impact of the patient's overall mental health on daily function was assessed using the WHO DAS-S (Janca et al., 1996; Sartorius et al., 1986). This assessment tool is a semi-structured interview designed to assess disability from mental disorders and includes the following dimensions: *personal care*, *occupational and family functioning*, *functioning in the wider social context* and an *overall score*.

2.3.2. Cognitive test

Before administering the battery, patients were asked about the existence of cognitive difficulties using an open question and asking about previously conducted testing. Cognitive battery was composed of four subtests with an estimated mean administration time between 20 and 30 min; the sequence of administration was set in the way to avoid administering consecutively tests with verbal material stimuli. Investigators were selected provided they had demonstrable experience administering cognitive tests. Procedures to administer the battery were standardized using the instructions provided in the relevant manuals (Buriel et al., 2004; Wechsler, 2001; Wechsler, 2001). Raters were asked to register all patients' responses into the forms and to obtain subtest scores.

2.4. Data analysis

All forms were centrally collected and scores for cognitive tests were centrally monitored to check accuracy and consistency among raters. After reviewing cognitive tests of 40% of the patients, observed discrepancies on scoring criteria were discussed in a meeting to reach consensus. Discrepancies were found mainly on the Category Fluency tests in the way raters scored language/country specificities on the produced names and also on Logical Memory when accepting synonyms as correct answers, among others. Resolution criteria were then applied to all data. Raw scores were transformed into standardized scores (scalar or centile depending on the test) based on published local normative data (Buriel et al., 2004; Wechsler, 2001; Wechsler, 2001). For standardization age was the only stratification variable that was available for all age ranges for all subtests with the exception of Category Fluency Cities–Villages. For the WHO-DAS-S, the sum of the scores was considered the measure of overall patient functional disability.

Disability based on the cognitive tests results was identified as equal to or less than 1.5 standard deviations (SD) from the mean of standardized scores (i.e., a 1.5 SD cut-off or 10th centile) i.e., corresponding to a score <5.5 for scalar ratings and <10 for centiles. The prevalence of impairment was defined as the percentage of patients with scores below the cut-off mentioned; prevalence estimates are given with the 95% CI. Raw and adjusted prevalence, according to the estimated total number of patients with schizophrenia in Spain, was estimated. For adjusted prevalence, weights were derived from 2004 population data provided by the National Statistics Institute (Instituto Nacional de Estadística, 2006) and considering a prevalence of schizophrenia of a constant 1% in all constituted communities. In addition, we also provided the prevalence estimates for the cut-off of 1.0 and 2.0 SD below the mean, corresponding to the *lower limit of normal cognitive performance* and to *severe impairment*, respectively (Harvey et al., 2006a; Taylor and Heaton, 2001); these cut-offs correspond to scores between <7 and <4 for scalar scores and between <25 and <5 for centile scores, respectively. The prevalence of impairment for each domain was established when all of the tests administered associated with that domain were below the cut-off. Criterion validity of the battery was based on its relationship with actual patient's clinical and functional status. Wilcoxon test was used to describe differences

on performance among clinical subgroups; Spearman correlations were used to describe the association between cognitive performance and, clinical severity and functional disability results.

For exploratory purposes, we constructed two regression models to study the association between cognitive performance and the overall level of functional disability. Both the scores (raw and standardized) of all of the tests and the clinical variables were considered. All of the statistical tests were performed with the significance level set at 5%. The data were analyzed using SAS software release 8.02 (SAS Institute, Cary, NC).

3. Results

3.1. Description of patients and subgroups

Eight hundred and forty-eight (848) patients from 234 centers were evaluated between June and December 2006, from which 176 cases with protocol deviations were observed (20.8%) primarily due to an insufficient duration of maintenance treatment or due to documented changes on the prescribed drugs within the period or not enough data to confirm treatment duration. Ultimately, 672 patients with no changes on their drug therapy regimen were included in the group of analyzed patients. Table 1 shows the patients' sociodemographic and clinical characteristics. The sample consisted of patients with mild to moderate degrees of disease severity according to the CGI-SCH scale (Haro et al., 2003a,b) showing a wide variability in disease duration and overall adherent to prescribed drug treatment. Occupationally active patients comprised 18.9% ($n = 122$) of the cases; 33.6% ($n = 226$) had some type of government-recognized disability. Table 1 shows the results obtained in each functional area evaluated by the WHO-DAS-S; the mean of overall disability was 8 out of 20, with greater disability observed in the subscales of *occupational functioning* and *functioning in the wider social context*.

A total of 67.4% of patients ($n = 453$) met the criteria for the Deficit Syndrome (Arango et al., 1998; Kirkpatrick et al., 2000) and 64.3% ($n = 429$) showed some degree of depression according to the CGI-SCH scale (Haro et al., 2003a,b). Nine hundred and forty-six antipsychotic treatments were recorded, either as primary or as secondary treatment for schizophrenia, and 15.6% of patients had prescribed anticholinergic agents as concomitant treatment ($n = 105$). In total, 42.6% ($n = 286$ cases) were being treated simultaneously with several antipsychotic agents. Among the registered treatments there were Amisulpride (40.8%, $n = 274$), Risperidone (35.7%, $n = 240$), Olanzapine (22.9%, $n = 154$) and Quetiapine (11.8%, $n = 79$), and other agents at lower percentages.

A few patients had a previous cognitive assessment (12.5%, $n = 83$ cases), with a mean time of 28.5 months from the previous test. According to clinical criteria, a large number of patients had cognitive impairment (CGI-SCH ≥ 2 minimal = 91.2%, $n = 613$; and CGI-SCH ≥ 3 moderate = 61.5%, $n = 413$). Additionally, in response to the open question, most patients reported having or suffering cognitive difficulties in their daily lives (78%, $n = 524$), including difficulties in concentration, remembering, maintaining attention when reading, planning capacity, keeping on track during conversations, following instructions or a combination of these, among others.

3.2. Performance and cognitive impairment

The domains with the lowest results were *executive function* (Category Fluency Test) and *information processing speed* (Digit-Symbol Coding and Category Fluency Test), whereas the best results were obtained in the *verbal memory* domain, specifically, in the immediate recall of items (see Table 2).

Table 1
Sociodemographic, clinical and functional characteristics of the patients.

Variable	Total Sample (N = 672)	
	Mean	SD
Age (years)	39.0	10.5
Time course of the disorder (years)	14.4	9.9
	n	%
Schizophrenia subtypes		
Paranoid (295.30)	500	75.3
Undifferentiated (295.90)	71	10.7
Residual (295.60)	59	8.9
Disorganized (295.10)	32	4.8
Catatonic (295.90)	2	0.3
Gender		
Man	447	67.2
Woman	218	32.8
Educational level completed		
No education completed	66	9.8
Primary	312	46.4
High School	226	33.6
University	60	8.9
Unknown	8	1.2
Psychiatric Comorbidities ^a		
Substance Use	165	24.6
Mood disorders	74	11.1
Anxiety disorders	51	7.6
Personality disorders	28	4.2
Family History ^b		
Depressive disorder	171	25.5
Psychotic disorder	133	19.6
Substance abuse	94	14.0
Bipolar Disorder	23	3.4
Treatment Adherence		
Yes	542	80.7
No	103	15.3
	Mean	SD
Mental Health Care Records (Past Year)		
Number visits to the specialist	7.6	5.9
Number relapses ^c	0.7	2.5
Elapsed time since last relapse (months)	25.5	33.9
Number of hospital admissions ^c	0.4	1.1
Mean length of hospital admissions (days)	6.5	13.7
	n	%
Governmental disability/handicap		
Officially awarded	226	33.6
	Mean	SD
Percentage of disability acknowledged (%) ^d	64.4	10.9
	n	%
Patients with long term labor incapacity (disability awarded officially)		
Temporal labor incapacity	26	3.9
Permanent labor incapacity	338	50.3
Absolute (for any type of work)	197	62.3
Total (for the usual activity)	101	32.0
Partial	17	5.4
Great incapacity	1	0.3
Under evaluation	52	7.7
Unknown	86	31.1
Occupational status each		
Retired	241	35.6
Unemployed	176	26.2
Active work	122	18.9
Housework	48	7.2
Student	34	5.1
Unknown	51	3.4
Type of work		
Not working or unknown	472	70.2

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Variable	Total Sample (N = 672)	
	Mean	SD
Worker in a factory	81	12.5
Qualified worker	44	6.5
Services/Retails	40	6.0
Secretary/Receptionist	10	1.5
Associated professional	9	1.3
Professional	12	1.8
Manager-Business Administrator	4	0.6
Currently studying	80	11.9
Principal income source		
Pension-subsidy	264	39.3
Family support	139	20.7
Salary or unemployment benefit	134	19.9
Various income sources	43	6.4
Not specified	58	8.6
Social interaction: frequency of interaction with family		
On a daily basis or almost daily	267	39.7
Once or twice per week	140	20.8
Once or twice per month	119	17.7
Every several month	64	9.5
Rarely	65	9.7
Never	10	1.5
Unknown	7	1.0
Social interaction: frequency of interaction with friends		
On a daily basis or almost daily	252	37.5
Once or twice per week	201	29.9
Once or twice per month	83	12.4
Every several month	20	3.0
Rarely	78	11.6
Never	26	3.9
Unknown	12	1.8
	Mean	SD
WHO DAS-S ^e		
Total Score	8.0	4.1
Personal Care	1.1	1.1
Occupational Functioning	2.5	1.4
Familiar Functioning	1.9	1.2
Broad Social Context Functioning	2.6	1.3

WHO DAS-S, World Health Organization Disability Scale-Short Version (Janca et al., 1996; Sartorius et al., 1986).

WHO-DAS-S subscales also showed association with their corresponding sociodemographic data. In this way *Occupational functioning* was related to patient's actual Work Status ($Chi2 = 172.7626, gf = 25, p < 0.0001$) and Principal Source of Incomes ($Chi2 = 164.9863, gf = 20, p < 0.0001$). *Broad social context functioning* was associated both with Frequency of Social Interactions with Family ($Chi2 = 84.6947, gf = 25, p < 0.0001$) and with Friends ($Chi2 = 218.8328, gf = 25, p < 0.0001$). *Familiar Functioning* was associated to Frequency of Social Interaction with Family ($Chi2 = 73.2496, gf = 25, p < 0.0001$). No complementary information was recorded to analyze the association to Personal Care subscale.

^a Psychiatric conditions were reported in 45.5% ($n = 305$) of the patients as associated to the diagnosis of schizophrenia; eating disorders, sleep disorders, sexual disorders, and obsessive-compulsive disorders were reported at lower rates.

^b 50% ($n = 337$) of the patients reported family history of psychiatric disorders; intellectual disability, anxiety disorders, dementia, obsessive-compulsive disorder, eating disorder, and personality disorder were reported at lower rates.

^c Related to all patients, including those without relapses or admissions during the specified period.

^d Established in percentages and ranging in the study from 15% to 100%. Governmental classification system with anchor percentages: 0% means a permanent handicap proof by objective measures not involving disability; from 1% to 24% corresponds to permanent handicap resulting in a mild disability; from 25% to 49% corresponds to permanent handicap resulting in a moderate disability; from 50% to 70% corresponds to permanent handicap resulting in a severe disability; from 70% onwards corresponds to permanent disability producing high severe handicap with a dependent status to carer for daily living activities.

^e Total score is in a range from 0 to 20 and subscales from ranging from 0 to 5. Higher score means higher disability. For each subscale few patients showed Functioning with Help i.e. Personal Care 6.9% ($n = 46$), Occupational Functioning 8.4% ($n = 56$), Familiar Functioning 7% ($n = 47$), and Broad Social Context Functioning 7.9% ($n = 53$).

On most of the tests, a higher percentage than expected was observed in the 1.5 SD cut-off compared to a normal reference distribution (i.e., 9.06%) except for the test of verbal memory for items (see Table 2).

Impairment prevalence estimates with 95% CIs for each cognitive tests were, from low to high, *verbal memory* (items), 11.7% (95% CI 11.0–12.4%); *working memory* (Letter-Number Sequencing), 20.9% (95% CI 20.2–21.6); and *verbal memory* (units), 24.8% (95% CI 24.1–25.5%). The most prevalent impairments were in *executive function* and *processing speed* (Category Fluency Test and Digit-Symbol Coding), with Digit-Symbol Coding percentages of 38.1% (95% CI 37.5–38.3%); Category Fluency Test-Animals 68.3% (95% CI

67.8–68.8%); and Category Fluency Test-Fruits 85.9% (95% CI 85.6–86.2%). The population-adjusted prevalence was very similar (results are included as *supplementary material*, see Supplementary Table 1).

As expected, marked heterogeneity was observed in overall cognitive performance. Most of the patients had cognitive impairment in one or two of the assessed cognitive domains i.e. 41% ($n = 220$ cases) had cognitive impairment in one, and 30.6% ($n = 164$) had cognitive impairment in two domains. Impairment for three or four domains were lower: 12% ($n = 67$) and 9.3% ($n = 50$), respectively. A small number of patients had normal performance in all assessed areas (6%, $n = 35$).

Table 2

Results obtained from the EPICOG-SCH cognitive battery and prevalence of cognitive impairment.

Cognitive Subtest	Raw Score					Standardized Score					Percentage of patients with Cognitive Impairment		
	n	Mean	SD	Min	Max	n	Mean	SD	Min	Max	Cut off scores for Scalar Scores		
											≤1 SD (Score ≤ 7)	≤1.5 SD (Score ≤ 5.5)	≤2 SD (Score ≤ 4)
Letter-Number Sequencing (WAIS-III) ^a	670	8.5	3.9	0	21	647	8.9	3.9	0	19	37.7	20.9	12.8
Digit-Symbol Coding (WAIS-III) ^a	671	43.6	21.5	0	133	648	6.3	3.4	1	19	63.4	38.1	27.9
Logical Memory (WMS-III-Text A) ^a													
Units	672	10.4	4.6	0	23	641	8.4	3.4	1	19	38.0	24.8	12.2
Issues	672	4.6	1.7	0	7	649	9.4	2.8	2	15	25.4	11.7	6.0
											Cut off scores for Centile Scores		
											Centile_25	Centile_10	Centile_5
Category Fluency Test (total score) ^b	672	39.4	15.6	0	148	–	–	–	–	–	–	–	–
Animals	672	14.0	5.6	0	39	539	3.0	2.6	1	13	85.9	68.3	59.9
Fruits	672	10.0	3.6	0	31	539	1.9	1.7	1	14	97.6	85.9	76.9
Cities-Villages ^c	672	15.5	8.1	0	78	–	–	–	–	–	–	–	–

SD, Standard Deviation.

Observed percentages of patients showing cognitive impairment for all subtests are higher than the expected percentages in a normal distribution i.e. 15.7% for ≤ 1 SD and 2.3% for ≤ 2 SD.

When interpreting the estimated prevalences, the similarities and differences between the study sample and normative sample need to be taken into account. In this sense, some differences on sociodemographic factors were observed: participants on the normative samples for WAIS-III and WMS-III were older than the patients in the study sample ($p = 0.00014$ and $p = 0.0001$ respectively) and also the normative sample was composed of a lower percentage of men than the study sample ($p = 0.0001$ for both WAIS-III and WMS-III). Regarding education, patients on the normative sample for WAIS-III had a lower percentage of patients with primary school completed ($p < 0.0001$) compared to the study sample that showed a higher level of education. Information about education was not available for WMS-III normative sample.

With regards Category Fluency normative sample was older ($p < 0.0001$) and with a higher level of education ($p < 0.0001$). Years of education have a clear impact on the performance of this subtest (Buriel et al., 2004).

^a Standardized as scalar scores (mean 10 SD 3) (Weschler, 2001).

^b Standardized as centile score. Available normative data only for patients aged 20 to 49 years old (Buriel et al., 2004).

^c No available normative data in Spain. The category “vegetables” was substituted with “cities-villages” due to the issues related to the category “vegetables” in Spanish language, as noted in past published research (Buriel et al., 2004). The category “cities” is one of the categories included in the Set-Test of Isaac measuring category fluency validated in Spain (Pascual et al., 2000).

On all of the cognitive tests administered, performance was inversely and moderately associated with the level of functional disability assessed by the WHO DAS-S; higher performance was related to less disability (see Table 3).

Patients who were actively employed at the time of participation in the study or who were in training programs performed better on all tests (see Table 4).

3.3. Cognitive performance and clinical profile

With respect to criterion validity, the relationship between performance on cognitive tests and the patient's overall clinical status

according to the clinical impression was moderate and statistically significant. Therefore, the more clinically severe patients, according to the CGI-SCH-Overall severity and Cognitive scales, performed more poorly on cognitive tests (see Table 5). In both cases, performance in the *working memory* domain (Letter-Number Sequencing) had the highest correlation with the clinical impression of severity as assessed by the clinician's CGI-SCH subscale.

For the remaining evaluated clinical aspects, such as *negative symptoms*, *depressive symptoms* and the presence of the Deficit Syndrome, the results are shown in Figs. 1 and 2 and Table 5. In all cases, the severity of the associated symptoms showed a statistically significant inverse relationship to cognitive performance

Table 3

Relationship between clinical impression, disability and cognitive results.

Cognitive test (N = 672)	ICG- SCH ^a		WHO-DAS-S Dimensions ^b				WHO-DAS-S Total Score
	General Subscale	Cognitive Subscale	Personal Care	Family and household	Occupational Functioning	Functioning in Broader Social Context	
Letter-number sequencing-WAIS-III	−0.33***	−0.35***	−0.37***	−0.30***	−0.30***	−0.31***	−0.39***
Digit-symbol coding-WAIS-III	−0.23***	−0.28***	−0.31***	−0.25***	−0.27***	−0.27***	−0.33***
Category Fluency Test (total score)	–	–	−0.30***	−0.25***	−0.27***	−0.28***	−0.33***
Animals	−0.19***	−0.25***	−0.27**	−0.23***	−0.27***	−0.24***	−0.31***
Fruits	−0.20***	−0.23***	−0.30***	−0.22***	−0.24***	−0.24***	−0.29***
Cities/Villages	–	–	−0.27***	−0.23***	−0.23***	−0.27***	−0.30***
Logical Memory ^a -WMS-III-Text-A							
Units	−0.26***	−0.29***	−0.24***	−0.23***	−0.21***	−0.25***	−0.28***
Issues	−0.21***	−0.20***	−0.15***	−0.19***	−0.14***	−0.19***	−0.21***

Statistical Significance: ** $p < 0.001$ *** $p < 0.0001$.

CGI-SCH-SCH, The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale (Haro et al., 2003a,b).

WHO DAS-S World Health Organization Disability Assessment Scale Short Version (Janca et al., 1996; Sartorius et al., 1986).

^a Correlation coefficients using standardized scores for cognitive subtests.

^b Correlation coefficients using raw scores for cognitive subtests.

Table 4
Results on cognitive tests on EPICOG-SCH battery according to occupational status.

Cognitive Test	Occupational Status ^a				Sign.	95% IC of Difference	
	Active Status (n = 204)		Non Active Status (n = 417)			Low	High
	Mean	SD	Mean	SD			
Letter-number sequencing-WAIS-III	9.3	4.0	8.3	3.9	<i>p</i> = 0.0023**	0.3	1.6
Digit-symbol coding-WAIS-III	49.5	20.1	40.7	20.5	<i>p</i> < 0.0001***	5.4	12.2
Fluency Test (Total)	43.1	16.6	38.3	15.0	<i>p</i> = 0.0014**	2.2	7.4
Animals	15.2	6.0	13.5	5.6	<i>p</i> = 0.022*	0.7	2.7
Fruits	10.7	3.6	9.8	3.5	<i>p</i> = 0.0091**	0.3	1.5
Cities/Villages	17.2	8.8	15.1	7.8	<i>p</i> = 0.0026**	0.8	3.6
Verbal Memory-WMS-III*							
Units	11.8	4.6	9.9	4.6	<i>p</i> < 0.0001***	1.1	2.7
Issues	5.1	1.5	4.4	1.7	<i>p</i> < 0.0001***	0.4	1.0

95% IC, Confidence Interval; Statistical Significance: **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001, *****p* < 0.0001.

Patients in an active situation showed better results in all cognitive tests in the EPICOG-SCH battery compared with those in a non-active situation.

^a Active Status included active workers, students and patients in charge of housework while non-active included unemployed and retire patients.

across all assessed domains. For depressive symptoms, this relationship was also true, except in the *verbal memory* domain, where patients with depressive symptoms showed similar results to those with no such current symptoms. Finally, the subgroup of patients with the Deficit Syndrome performed poorly on all tests (see Table 5).

The first multiple linear regression model was constructed using only the results of cognitive tests (standardized scores) and explained 12.13% of the variability of functional disability, with significant coefficients only for the subtests of Letter-Number Sequencing (OR = -0.32, *P* < 0.0001) and Category fluency Test-Fruits (OR = -0.35,

p = 0.0006). A second regression model was constructed, by adding clinical variables such as *clinical impression of severity (CGI-SCH)* and *course of the disease* (as the number of relapses in the previous year, number of admissions and the time course of the condition) to the scores of the cognitive tests (standardized). The resulting model isolated four factors that explained 47% of the observed variability of functional disability: CGI-SCH-Overall Severity (OR = 1.34635, *p* < 0.0001), CGI-SCH-Negative Symptoms (OR = 0.75540, *p* < 0.0001), *working memory* (Letter-Number Sequencing) (OR = -0.16442, *p* = 0.0004), and the time course of the disorder (OR = 0.05083, *p* = 0.0094).

Table 5
Results on cognitive tests on the EPICOG-SCH battery and functional disability according to patient's clinical profile.

Cognitive Tests	Deficit Syndrome ^a					Depressive Symptoms ^b					Anticholinergic Treatment ^c				
	Meet Criteria (n = 453)		Not Meet (n = 209)			Present (n = 429)		Absent (n = 238)			Yes (n = 105)		No (n = 567)		
	Mean	SD	Mean	SD	<i>p-value</i>	Mean	SD	Mean	SD	<i>p-value</i>	Mean	SD	Mean	SD	<i>p-value</i>
Letter-number sequencing-WAIS-III ^d	8.3	3.7	10.1	3.9	<0.0001****	8.7	3.9	9.3	3.8	0.0193*	8.2	4.1	9.0	3.8	0.0179*
Digit-symbol coding-WAIS-III ^d	6.0	3.3	7	3.3	<0.0002***	6.1	3.3	6.8	3.6	0.0368*	5.9	3.5	6.3	3.3	0.1467
Category Fluency Test (Total) ^d	36.9	14.7	44.8	16.3	<0.0001****	38.2	15.9	38.2	15.9	0.0098**	37.0	14.4	39.9	15.8	0.0525
Animals	13.2	5.6	15.6	5.7	<0.0001****	13.5	5.8	14.8	5.7	0.0104*	13.5	5.5	14.1	5.8	0.3333
Fruits	9.5	3.5	11.1	3.6	<0.0001****	9.7	3.6	10.5	3.5	0.0068**	9.6	3.26	10.1	3.6	0.2291
Cities/Villages	14.2	7.5	18.1	8.8	<0.0001****	15.1	8.5	16.2	7.5	0.0328*	13.9	7.6	15.6	8.2	0.0223*
Verbal Memory -WMS-III-Text-A ^e															
Units	7.9	3.2	9.5	3.6	<0.0001****	8.4	3.5	8.4	3.1	0.5726 ns	7.1	3.4	8.6	3.3	<.0001****
Issues	9.2	2.8	10.1	2.7	<0.0001****	9.4	2.9	9.6	2.3	0.4159 ns	8.3	2.9	9.7	2.8	<.0001****
WHO-DAS-S Subscales															
Personal Care	1.3	1.1	0.6	0.9	<0.0001****	1.2	1.1	0.8	1.0	<0.0001	-	-	-	-	-
Occupational Functioning	2.8	1.3	1.7	1.3	<0.0001****	2.6	1.4	2.2	1.5	<0.0002	-	-	-	-	-
Family and Household	2.2	1.1	1.4	1.1	<0.0001****	2.0	1.1	1.7	1.2	<0.0003	-	-	-	-	-
Functioning on Broader Social Context	3.0	1.2	1.8	1.2	<0.0001****	2.7	1.2	2.3	1.4	<0.0001	-	-	-	-	-

WHO DAS-S, World Health Organization Disability Scale-Short Version (Janca et al., 1996; Sartorius et al., 1986).

Statistical Significance: **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001, *****p* < 0.0001.

^a According to specific criteria for Deficit Syndrome (Arango et al., 1998, 2004; Kirkpatrick et al., 2000). Deficit Syndrome was significantly related to functional disability in all areas i.e. Personal Care, Chi2 = 54.6915, *gl* = 5, *p* < 0.0001; Occupational Functioning, Chi2 = 102.9530, *gl* = 5, *p* < 0.0001; Familiar Functioning, Chi2 = 67.8735, *gl* = 5, *p* < 0.0001; Functioning in Broader Social Context Chi2 = 125.4340, *gl* = 5, *p* < 0.0001).

^b According to Depression Subscale of CGI-SCH (Haro et al., 2003a,b). Depressive symptoms were significantly related to functional disability in all areas evaluated i.e. Personal Care, Chi2 = 27.2771, *gl* = 5, *p* < 0.0001; Occupational Functioning, Chi2 = 22.1539, *gl* = 5, *p* = 0.0005; Familiar Functioning, Chi2 = 24.7892, *gl* = 5, *p* = 0.0002; Functioning in Broader Social Context, Chi2 = 29.0690, *gl* = 5, *p* < 0.0001).

^c Subgroup of patients treated with anticholinergic agents was similar to other patients regarding socio-demographic variables i.e. age, gender and years of education. This subgroup had a higher percentage of patients at higher severity scores on the ICG-General Subscale (*p* = 0.0054).

^d Raw scores.

^e Standardized scores.

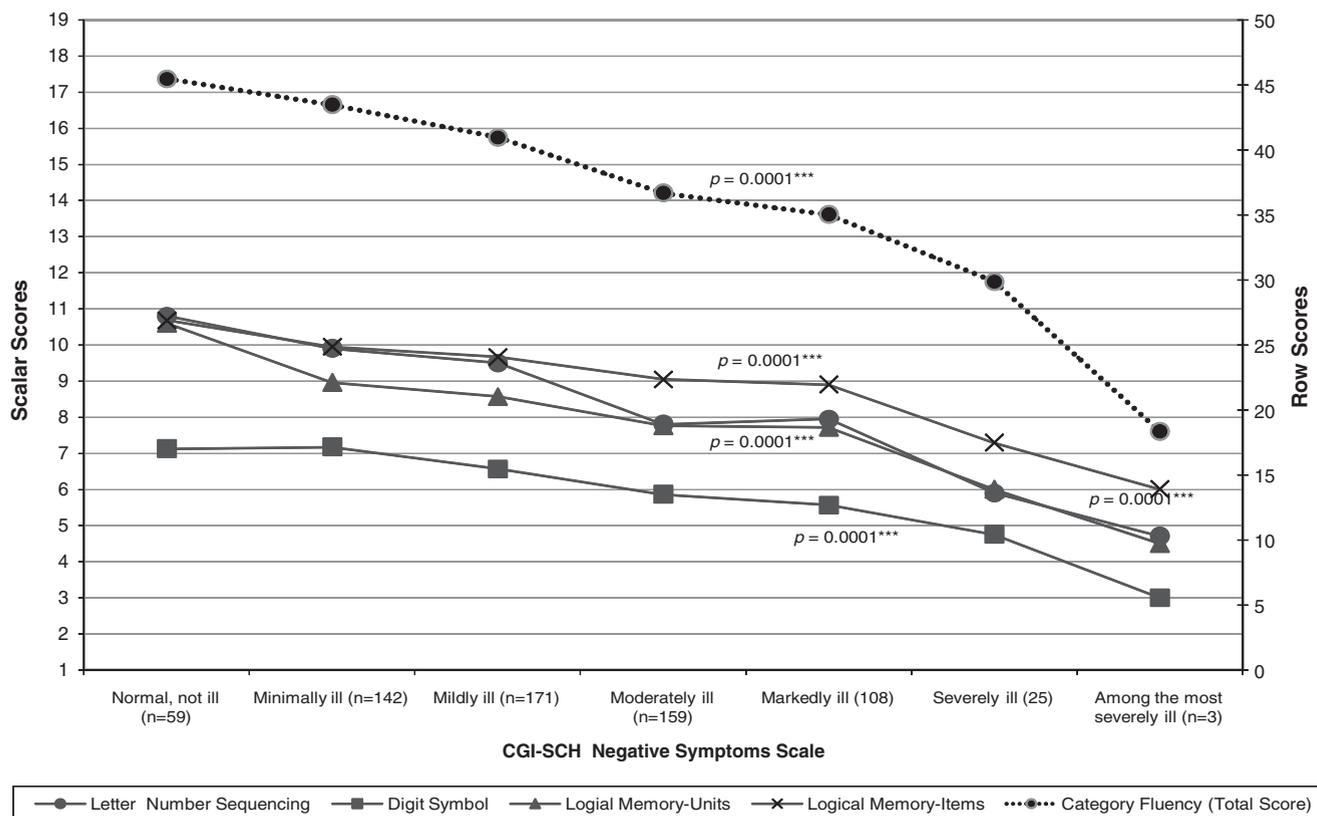


Fig. 1. Patients showing negative symptoms (e.g. affective flattening, avolition or anhedonia) obtained lower results in all cognitive tests.

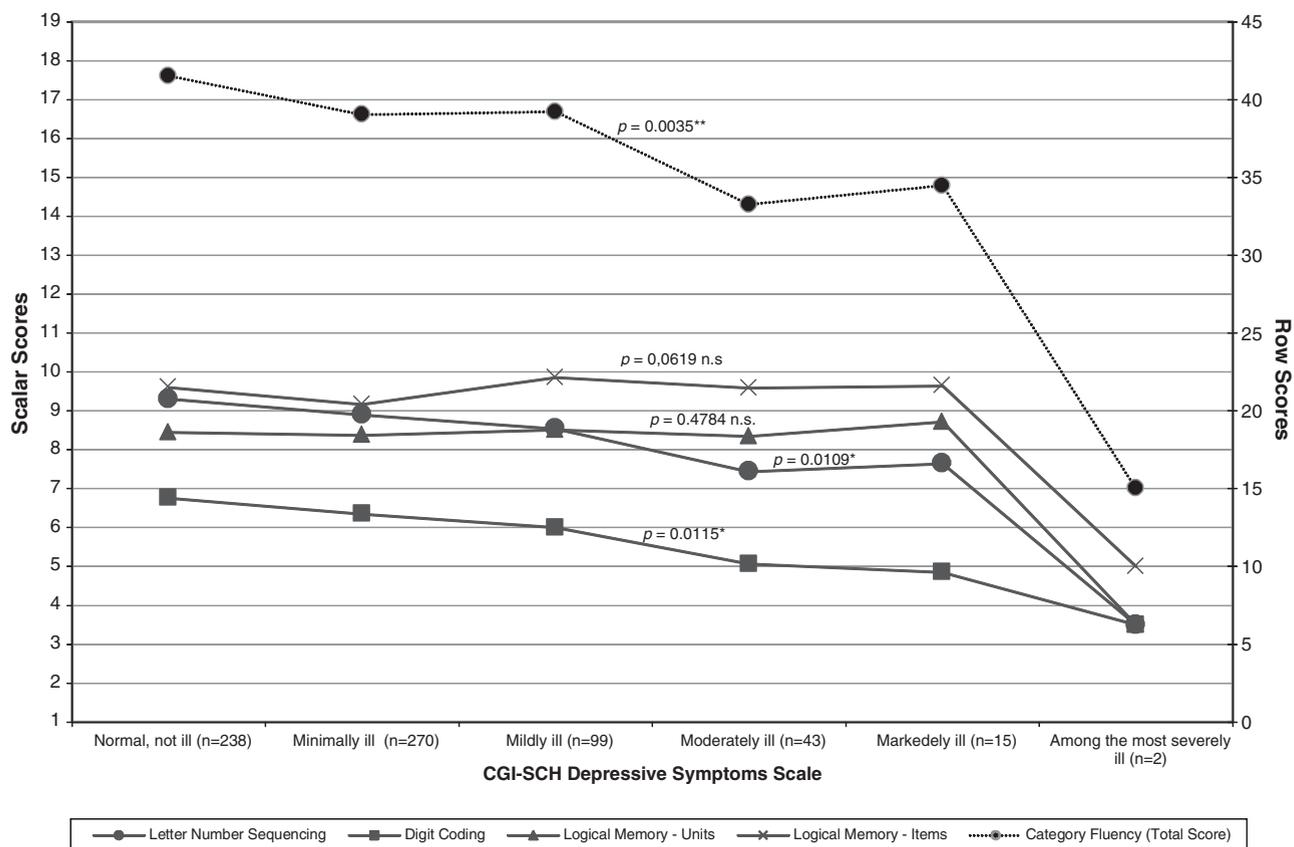


Fig. 2. Patients with depressive symptoms (e.g. sadness, depressed mood or hopelessness) showed lower performance on Category Fluency, Letter Sequencing and Digit Coding tests.

Thus, the overall functional disability recorded in the sample of schizophrenic outpatients studied was associated with both clinical and cognitive variables and with the evolution of the disorder; the cognitive domain of *working memory* showed the highest relationship to the patient's overall functional disability.

4. Discussion

In this study, we describe the cognitive performance of the EPICOG-SCH battery subtests on a large sample of schizophrenia patients receiving stable treatment from second-generation antipsychotic drugs. The lowest performance was obtained in tests assessing *executive function* and *speed of information processing*, followed by tests of *working memory* and *verbal memory*, where the results obtained were below the normative reference population. The cognitive impairment with the higher prevalence (<1.5 SD below the mean) was found for the *executive function* domain (between 70 and 80% of the sample according to the subtest) and *information processing speed*, which had a prevalence of nearly 40%.

However, along with other clinical factors, the domain that had the highest association with overall patient functional disability was the *working memory*.

This result is consistent with previous studies conducted with clinically stable patients, which reported similar results in *working memory* and occupational functioning (Hofer et al., 2005) and between patients with and without cognitive deficits according to their state of competitive employment or vocational functioning using a cut-off of <2 SD (Holthausen et al., 2007). In other studies, *working memory*, along with other domains, such as *processing speed* and *attention*, was also associated with functional outcomes in social and functional skills (Bowie et al., 2008). In addition, in our study, *working memory* was the domain that had the highest correlation with the clinical criteria of cognitive impairment according to the CGI-SCH Cognitive Subscale.

Various studies have identified subtests, such as symbol coding and fluencies, along with tests that have components such as *processing speed*, to be valid and efficient indicators of overall cognitive functioning using different patient groups (Hurford et al., 2011; Wong et al., 2013). With regard to functional outcome, recently Fervaha et al. (2014) using data from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) study, concluded that the subtests of *working memory* and *information processing speed* (Letter Sequencing and Digit-Symbol Coding, respectively) were a valid estimate of overall cognitive status and had a similar relationship to clinical and functional outcomes, as in this administration of the full EPICOG-SCH battery.

The relationship between overall functional status and the cognitive status of patients has been widely discussed and is not as direct as it was believed to have been in the past. In our study, this relationship was mediated by other factors. In the sample of patients studied, patient functioning was related not only to cognitive status and to other clinical factors, such as overall severity and associated negative symptoms, but also to the course of the disease as the time of the disorder's evolution. Our model explained 47% of the variability in this large sample of clinically stable patients monitored on an outpatient basis. The relevance of the time of evolution on cognitive status was highlighted in a meta-analysis study that included 113 different studies. In this study, time of evolution of the disease was a large source of variation contributing to the heterogeneity observed in studies of cognitive impairment in schizophrenia (Fioravanti et al., 2005, 2012).

The contribution of cognition to patient functional status has been examined in several studies, with percentages of the explained variability in functional status accounted for by performance on cog-

nitive tests in the range of 10–40% (Velligan et al., 1997); this range is due to different factors, such as the social context and type of patients studied. With increasing experience and information on this subject, understanding the interaction between cognition and the functioning of patients in the community has become more complex (Green, 2007).

With respect to the factors associated with cognitive outcome, the association between **negative symptoms** and cognitive status has also been reviewed and described in multiple previous studies using more specific tools (Bowie et al., 2008; Harvey et al., 2006b; Hurford et al., 2011; Keefe et al., 2006; Milev et al., 2005; Palmer et al., 2009; Velligan et al., 2004; Villalta-Gil et al., 2006), where negative symptoms have been associated with functional areas of work, education and social functioning (Shamsi et al., 2011; Lin et al., 2013). In contrast, the influence of **depressive symptoms** on cognition in schizophrenia has produced conflicting results in the past (Stip and Mancini-Marie, 2004; Holthausen et al., 2007). In our study, although the presence of symptoms of depression did not seem to affect performance in *verbal memory-immediate recall*, it did negatively influence performance in the remaining tests, which confirmed previous findings that this factor could have a different impact depending on the domain being assessed (Bowie et al., 2008). In the subgroup with depressive symptoms, women were predominating and, although their ages and educational level were similar to the cases without depressive symptoms, they obtained higher clinical severity scores on the CGI-SCH scale, which may partially explain the observed results.

Finally, patients who met the criteria for the Deficit Syndrome (Arango et al., 1998, 2004; Kirkpatrick et al., 2000) obtained lower scores on the cognitive tests compared to the scores of patients who did not meet the criteria. This group consisted of older patients with less education and greater clinical severity assessed by the CGI-SCH overall severity scale, factors that in turn may have influenced cognitive outcomes. These results should be viewed with caution due to the limitations involved in evaluating symptoms using clinical impression scales. Future studies should include specific validated scales in schizophrenia and train raters on the administration of tests.

With respect to limitations, it should be noted that the patients studied were clinically stable and had mild to moderate degrees of severity, thus compromising the external validity of the results in other populations of outpatients with more severe schizophrenia. In addition, cross-sectional studies do not allow for the establishment of causal relationships among the factors studied, and prospective studies are required to confirm any causal links. Also, due to time constraints at clinical settings, the number of subtests included in the resulting battery is not comprehensive enough to provide a complete picture of patient cognitive status and this is important to take into account when considering our results. Lastly, for this project raters were not trained to administer the cognitive or the clinical tests. Raters were requested to have demonstrable experience performing cognitive testing and a telephonic training was offered in this context, however few investigators used this resource. Although no major findings were observed with regards to quality of registered data, the lack of training on the administration of the tests has compromised the quality of test administration and in turn, the results presented in this paper.

At the time of the study, we found that little attention has been paid to the cognitive state of patients in Spain due to the low percentage of cases that had received cognitive assessments. Although cognitive deficit is recognized in schizophrenia, a recent survey of psychiatrists in Europe, Asia and the US also revealed that only 12% of psychiatrists use appropriate tests for cognitive assessments, and in general, population-normative data are not used to interpret results (Belgaied et al., 2014).

An individualized assessment of cognitive status, using objective and validated cognitive tests that have normative data available from

the reference population to properly interpret the results, would be appropriate in clinical practices with outpatients. This assessment would provide a good estimate of the cognitive state of patients compared to that of the general population and would inform or advise the patients and their families about their potential functional development in daily life. The assessment would also allow for the observation of the evolution and fluctuation of cognitive states throughout the course of the disease based on the different therapeutic interventions and rehabilitation programs.

Monitoring the ability of *working memory* and speed of information processing becomes particularly relevant in our study because of their potential impact on functional capacity and changes in dosage of drugs, adjustments of antipsychotic drugs or simultaneous medication (anticholinergic agents, etc.).

The EPICOG-SCH cognitive battery subtests allowed us to differentiate among patients according to their overall functional status, their employment status and ongoing training activities. For schizophrenia, short batteries of tests have been shown to have a good correlation with the more thorough long batteries of tests (between 0.56 and 0.77) (Wong et al., 2013). This level of efficiency is significant in clinical situations in which available time for assessment is limited. The EPICOG-SCH battery, which includes four domains relevant to functional outcome, may be a good alternative tool for use in routine clinical practice. This methodology would require completing its psychometric study, analyzing the sensitivity to clinical and pharmacological changes and providing alternative versions of each subtest for repeated administrations.

This study proposes a brief cognitive assessment battery that determines patient cognitive status. The EPICOG-SCH battery, in its experimental version, has proven to be related to functional outcome variables, such as overall disability and occupational status; furthermore, it has proven to be sensitive to clinical aspects of the disease that are related to cognition.

This study constitutes the first step toward the construction and validation of a cognitive battery for clinical practice in schizophrenia with specific purposes. The battery will consist of widely known tests with available normative data, which will allow for use in different health care settings in different countries. This battery will be able to be administered in a limited amount of time, will be easy to interpret, and will require only limited resources. The results of the test battery will provide a good estimate of a patient's cognitive state relative to the general population and will be designed to inform or advise patients and their families about potential functional development for performing activities of daily life.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.scog.2015.03.002>.

Role of Funding Source

Funding for this study was provided by Sanofi-Aventis.

Portions of this study's results were presented at the Joint Mid-Year Meeting of the International Neuropsychological Society, the Federation of Spanish Societies of Neuropsychology, the Spanish Neuropsychological Society and the Spanish Psychiatry Society held in Bilbao in July 2007. Partial results were also presented in poster form at the 20th European Clinical Neuropsychological Society (ECNP) Congress, (October 13–17, 2007) and at the 14th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia Research, held in Montreux (Switzerland) on February 2–7, 2008.

Contributors

Mrs S. Zaragoza Domingo, Dr J. Bobes and Dr P. García-Portilla designed the study and wrote the protocol. Author Mrs C. Morralla

managed the literature searches. Statistical analysis was performed by Dr García-Portilla. All authors contributed to and have approved the final manuscript. See Appendix 1 for a complete list of participating investigators.

Conflict of Interest

S. Zaragoza and Dr. J. Bobes have been advisors for Sanofi-Aventis; C. Morralla is an employee of Sanofi-Aventis (Spain); Dr. P. Garcia-Portilla has no declarations of conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank Mireia Puig-Palma and Beatriz Gancedo-Villegas from the Neuropsychological Research Organization s.l. (PSYNCR0) for their contribution to study protocol elaboration, data collection and technical support. The authors would also like to thank all of the members of the EPICOG-SCH study group. Additionally, we thank Dolores Badenes Guia at the Dementia Unit of Hospital Mutua de Terrassa for her advice on cognitive testing and for the use of normative data in clinical settings. The EPICOG-SCH Study Group is a collaborative study team of investigators representing Spain's Public Mental Health Services; the group is developing the EPICOG-SCH screening battery. We also thank TEA Publishers in Spain for their technical support and for facilitating additional unpublished Spanish normative data for the WMS-III subtests.

Appendix 1. List of investigators for EPICOG-SCH study group

Aguera Fernández, Antonio, Consulta Privada, Córdoba Alarcon Terroso, Ricardo, Clínica de Salud Mental Santa Isabel, Cartagena Albaiges Sans, Lluís, Centro de Salud Mental l'Hospitalet, Hospitalet Albarrán Barrado, Ma de los Angeles, Unidad de Salud Mental Ventorrillo, A Coruña Alberca de Castro, F. Javier, Equipo de Salud Mental, Linares Alfonso Suarez, Susana, Centro de Salud Mental Valdemoro, Valdemoro Alonso de la Torre López, Ángeles, Centro de Salud Mental San Antonio, León Alonso López, Dolores, Centro de Salud Mental Lerez, Pontevedra Alvarez Morales, Isabel, Hospital Psiquiátrico Adolfo Díaz Amarona, Mérida Alverdi Sudupe, Jesús, Complejo Hospitalario Juan Canalejo, A Coruña Alzate López, Guillermo, Fundación Argibide, Pamplona Amor Salamanca, Alejandro, Centro de Atención Primaria Sant Cugat, Sant Cugat Antizar Moro, Azaskun, Hospital San Juan de Dios, San Sebastian Anton Saiz, Cesar, Unidad de Salud Mental Son Pisá, Palma de Mallorca Argila Giribets, Carlos, Benito Menni CASM, Sant Boi de Llobregat Argudo Capel, Isabel M, Servicio de Salud Mental Chamberri Área 7, Madrid Arias Horcajadas, Francisco, Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón Arteaga Darias, José Ramón, Unidad de Salud Mental Tacoronte, Tacoronte Asensio Serqueda, Francesca, Centro de Salud Mental Ciutat Vella, Barcelona Avila González, María José, Complejo Hospitalario Juan Canalejo, A Coruña Balbás Rodríguez, Concepción, Unidad de Salud Mental Carballo, A Coruña Balbo Ambrosolio, Eduardo, Centro de Salud Mental Fuenlabrada, Madrid Barceló Iranzo, Manuel, Hospital La Fe, Valencia Bardeletti i Casas, Concepción, Unidad de Salud Mental Son Pisá, Palma de Mallorca Bedate Villar, Jesus, Centro de Salud Mental n° 8 (H. General), Valencia Beramendi Eguiluz, Victor, Hospital de Zamudio, Getxo Berdun Pe, Rut, Centro de Salud Mental Tetuan, Madrid Bescos García, Susana, Centro de Salud Mental Coslada, Coslada Blanco González, Angel Luis, Hospital Psiquiátrico, Plasencia Bobadilla Perez, Eva, Unidad de Salud Mental Abente y Lago (Juan Canalejo), A Coruña Bobes García, Julio, Centro de Salud Mental Teatinos, Oviedo Bonet Verdú, Esteve, Centro de Salud Mental Parc Taulí, Sabadell Bonete Llacer, José María, Unidad de Salud Mental Elda, Elda Bordas Reig, Ricard, Centro de Salud

Mental de Adultos, Masnou Burguillo Prieto, Fernando, Servicio de Salud Mental de Parla, Parla Burutaran Usandizaga, Tomas, Sanatorio de Usurbil, Usurbil Caceres Pereira, Jose Luis, Hospital Comarcal de Medina, Medina del Campo Calzado Solaz, Cecilio, Unidad de Media Estancia, Albacete Campillo Agusti, Mateo, Hospital general Universitario J.M. Morales, Jumilla Campo Guerras, Fernando, Consulta Privada, Sanlucar de Barrameda Campos Velázquez, Salustiano, Equipo de Salud Mental Granada Sur, Granada Carrillo Gomez, Antonio, Centro de Salud Mental Galiana 1, Madrid Caruezo Rodriguez, Ma Elena, Hospital Psiquiátrico Conxo, Santiago de Compostela Casal Pena, Cristina, Centro Psiquiatría, Lugo Castaño Asins, Juan, Centro de Salud Mental San Marti Sur, Barcelona Caste Mcgoufh, Horacio, Centro de Salud Mental Nou Barris Nord, Barcelona Cervera Boada, Pablo, Hospital Dr. Peset, Valencia Córdoba Raventós, Antonio, Hospital Dos de Maig, Barcelona Corominas Castell, Nuria, Centro de Especialidades Burjassot, Burjassot Coronas Borri, Ramon, Centro de Salud Mental Parc Taulí, Sabadell Cortell Sivera, Alfredo, Salud Mental Departamento 12, Gandia Cortiella Alvarez, Ma José, Centro de Salud Mental Nou Barris Nord, Barcelona Crespo Iglesias, Jose Manuel, Unidad de Salud Mental I Ferrol, Ferrol Cuesta Bascones, Jesús Mariano, Unidad de Salud Mental Salamanca, Sta. Cruz de Tenerife de Blas Soto, Jose, Complejo Hospitalario Benito Menni, Elizondo De la Rubia Martinez, Alfredo, Hospital Psiquiátrico Adolfo Diaz Amarona, Mérida de la Sierra Bidle, Deirdre, Unidad de Salud Mental Tetuan, Santander de Miguel Gimeno, Segundo, Hospital Provincial, Zaragoza de Vicente Jimenez, Angel, Centro Penitenciario Alcalá Meco, Alcalá de Henares Del Pino Cuadrado, Pablo, Centro de Salud Rafael Alberti, Madrid Delgado González, José Francisco, Centro de Salud Mental Móstoles, Móstoles Dieguez Gomez, Jose, Centro de Salud Metal Leganés, Leganés Eizmendi Izquierdo, Jose Ramon, Centro de Salud Mental Urime, Getxo Elstein Schwartz, Liliana, Centro de Salud Mental Nou Barris Nord, Barcelona Escar Arguis, Cesar Miguel, Unidad de Salud Mental Monzón-Fraga, Monzón Espiñeira Alvarez, Manuel, Centro de Salud Mental Elviña-Mesoiro, A Coruña Fábregas Mingell, Ma Eugenia, Centro de Salud Mental Ambulatorio Dr. Pujadas, Sant Boi de Llobregat Fadon Martin, Patricia, Centro de Salud Mental Moratalaz, Madrid Faus Boronat, Gustavo, Centro de Salud Mental A Dreta eixample, Barcelona Fernandez Gamboa Fernandez Ardoz, Ruth, Hospital Clínico, Málaga Fernández López, Ma Lourdes, Hospital Universitario Canarias, La Laguna Fernandez Olmeda, Remedios, Hospital General, Salud Mental, Valencia Fernández Sanabria, Juan Antonio, Unidad de Rehabilitación Area, Huelva Ferreres Villar, Ma Amparo, Centro de Salud Mental Xàtiva, Xàtiva Figuerido Poulain, Juan Luis, Hospital Santiago Apostol, Vitoria Franquelo Cruz, José Carlos, Centro de Salud Mental Sant Feliu de Llobregat, St. Feliu de Llobregat Furquet Tavera, Jose Antonio, Unidad de Salud Mental. Hospital Provincial de Castellón, Castellón Gallego González, José Antonio, Unidad de Salud Mental Salamanca, Sta. Cruz de Tenerife Gangoiti Gurtubai, Alberto, Hospital de Bermeo, Bermeo García Briñol, Carlos, Hospital Naval de Cartagena, Murcia García Campayo, Javier, Hospital Miguel Servet, Zaragoza García Castro, Emilia, Centro de Salud Mental Arriendas, Arriendas García Escudero, Miguel Alfonso, Unidad de Salud Mental Altabix, Elche García Mahía, Ma del Carmen, Hospital Gil Casares, Santiago de Compostela García Morales, Pilar, Unidad de Salud Mental Vecindario, Vecindario García Parajua, Pedro, Hospital Puerta de Hierro, Madrid García Resa, Jesús Eloy, Clínica Mediterranea Neurociencias, Partida del Bacarot García-Ramberde Rodriguez, Pilar, Hospital Gutierrez Ortega, Valdepeñas García-Ramberde Rodriguez, Pilar, Hospital Gutierrez Ortega, Valdepeñas Garrone Bonino, Oscar, Hospital General de Cataluña, Barcelona Gómez Tomé, Ma Victoria, Hospital Psiquiátrico, Plasencia González Galán, María José, Centro de Salud Mental Hortaleza, Madrid Gonzalez García, Gixane, Centro de Salud Felicidad, Barakaldo Gonzalez

Martinez, Maria, Centro Psiquiátrico Santa Teresa, Arevalo Gonzalez Muñoz, Pilar, Centro de Salud Mental Lleida, Lleida Gonzalez Rodriguez, Aida, Centro de Salud Mental José Aguado, León Gonzalo Pérez, María Salomé, Equipo de Salud Mental D-Cártama Estación, Cártama Estación Guash Cardona, Mónica, Centro de Salud Mental Castelldefels, Castelldefels Guerra Amador, Basilia, Servicios Sanitarios y Asistenciales, Ciudad Real Guerrero Prado, Delio Agustín, Centro de Salud Mental Avila Norte, Avila Guiral Torner, Albert, Unidad de Salud Mental Sagunto, Sagunto Gutierrez Pérez, Ana María, Hospital Sierrallana, Torrelavega Hernández Fleta, José Luis, Unidad de Salud Mental Canalejas, Las Palmas Hernandez Hazafias, Jose Luis, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla Hernandez Martinez, Jose, Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar Hernández Viadel, Miguel, Centro de Salud Mental Malvarrosa, Valencia Herrero Martín, Juan Jesús, Equipo de Salud Mental Guadix, Guadix Hijazo Vicente, Luis Fernando, Hospital Militar San Carlos, Sevilla Holgado Madera, Pedro Manuel, Centro de Salud Mental Carabanchel, Madrid Hospital Balada, Ma Dolores, Centro de Salud Mental Martorell, Martorell Hunt Ortiz, Ana María, Equipo de Salud Mental Aljarafe, Sanlucar la Mayor Ibañez Aramayo, José Ignacio, Módulo de Salud Mental de Cruces, Baracaldo Ibañez Filesi, María Liliana, Centro de Salud Mental Maresme Nord, Calella Ibarra Jato, Montserrat, Centro de Salud Mental A Martí Julià, Santa Coloma de Gramanet Jaén López, María Eulalia, Centro de Salud Mental Reyes Magos, Madrid Jimenez Morón, Diego, Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón Jove Arnau, Jose María, Centro de Salud Mental Santa María, Lleida Juan Berna, José Antonio, Unidad de Salud Mental Orihuela, Orihuela Jurado Segovia, Manuel, Equipo de Salud Mental Las Albarizas, Marbella Kukauskas Osse, Daniel, Unidad de Salud Mental Bañaderos, Las Palmas Labrador Freire, Jose Francisco, Equipo de Salud Mental Macarena Centro, Sevilla Larrazabal Salazar, Luis Ma, Centro de Salud Mental Gernika, Gernika Lobato Dominguez, Teresa, Unidad de Salud Mental Marina Española, Elda López Corral, Ignacio, Unidad de Salud Mental Pere Garao, Palma de Mallorca Lopez Gil, Patxi, Centro de Salud Mental Zalla, Zalla Lopez Plana, Juan Jose, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza Lopez Santin, José Manuel, Centro de Salud Mental A Martí Julià, Santa Coloma de Gramanet Lopez Velasco, Rafael, Hospital San Juan de Dios, Mondragon Lozano San Martín, Ma Elena, Clínica Medicina Psicosomática, Sevilla Lucia Ortega, Esther, Centro de Salud Mental Distrito I, Soria Madrid Lahoz, Ma Clotilde, Centro de Salud Mental Granollers, Granollers Manso García, José Manuel, Centro de Salud Mental de Alcalá, Alcalá de G. Marín Fernández, José Luis, Consulta Privada, Murcia Marsal Tardá, Frederic, Centro de Salud Mental Parc Taulí, Sabadell Martin Muñoz, Joaquim, Equipo de Salud Mental Tomillar, Dos Hermanas Martín Pérez, María Fe, Centro de Salud Mental, Blanes Martin Recuero, Luis, Unidad de Salud Mental, Naval moral de la Mata Martinez Galvez, Miguel, Consulta Privada, Huelva Martinez Gras, María Isabel, Centro de Salud Mental Retiro, Madrid Martinez Grueiro, Manuel, Hospital Reina Sofía, Córdoba Martinez Martinez, Ángeles, Servicio de Salud Mental Alcobendas, Alcobendas Martínez Pastor, Carlos, Unidad de Salud Mental Altabix, Elche Masegoza Palma, Manuel, Consulta Privada, Sevilla Matarredona Catala, José, Unidad de salud Mental Alcoy, Alcoy Mauri Maza, Roberto, Ambulatorio Monteolivete, Valencia Mayoral Moyano, Sacramento, Centro de Salud Mental, Prat de Llobregat Medina Merino, Carmen, Centro de Salud Mental José Aguado, León Medrano Albéniz, Juan, Centro de Salud Mental Gasteiz Centro, Vitoria Merino Andrés, Concepción, Consorcio Sanitario Tenerife, Sta. Cruz de Tenerife Micó Chofré, Javier, Unidad de Salud Mental Aldaya, Aldaya Milán Lozano, Ignacio, Servicio de Salud Mental Alcobendas, Alcobendas Min KIM, Hyo-Bin Javier, Hospital Santa Isabel, León Miret Fallada, Salvador, Centro de Salud Mental Santa María, Lleida Miron Ortega, Eduardo, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo Misiego Peral, José María, Unidad de Salud Mental Pere Garao,

Palma de Mallorca Moré Herrero, Miguel Ángel, Servicio de Salud Mental Villaverde, Madrid Moreno Corona, Cristina, Centro de Salud Mental Joaquín Pece, San Fernando Moreno García, Isabel, Hospital Virgen de la Salud, Toledo Moreno García, Isabel, Hospital Virgen de la Salud, Toledo Moreno Pagador, Pilar, Equipo de Salud Mental Mairena Aljarafe, Mairena del Aljarafe Morillas Ariño, Jesus, Unidad de Salud Mental 2.2, Castellón Morrillo-Velarde Quintero, Carlos, Equipo de Salud Mental Peñarroya, Peñarroya Moya Berenguer, Manuela, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete Moyano Castro, Leonardo, Centro de Salud Mental Córdoba Centro, Córdoba Moyano Ramírez, Esther, Centro de Salud Mental Majadahonda, Majadahonda Navarro Pichardo, Rafael, Hospital Clínico, Granada Navarro Rapiso, Carmen, Hospital Civil Incesa, Ceuta Novo del Valle, Ma Teresa, Hospital Psiquiátrico de San Rafael, Castro de Rei Ortega Martínez, Eduardo t., Unidad de Salud Mental Rebolera, Zaragoza Ortuño Sanchez-Pedreño, Felipe, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona Padin Calo, Jesús José Fátima, Centro de Salud Mental San Blas, Marín Parra Velázquez, Concepción, Salud Mental Véjer, Véjer Pendas Campos, Albert, Centro de Salud Mental Cerdanyola, Cerdanyola Pereira Fernández, Manuel, Centro de Salud Mental Galiana 1, Madrid Perez Alferes, Nicolas, Equipo de Salud Mental Loja, Loja Perez Lopez, Gonzalo, Equipo de Salud Mental Guadix, Guadix Pérez Portilla, José Alfredo, Centro Psiquiatría, Lugo Perez Poza, Alfonso, Unidad de Salud Mental Fuentes Norte, Zaragoza Piñeiro Dieguez, Benjamin, Consorcio Sanitario de Terrassa, Terrassa Planas Company, Pere, Centro de Salud Mental Granollers, Granollers Plaza Rubio, Sonia, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca Portilla Arroyo, José Ignacio, Centro de Salud Mental El Coto, Gijón Puig Alcaraz, Ma Carmen, Hospital de Sagunto, Sagunto Pujiula Ribera, Jordi, Centro de Salud Mental Ripoll, Girona Quintero Gutierrez del Alamo, Francisco Javier, Instituto Neuroconductual S.L., Madrid Ramiro Sousa, Nuria, Centro de Salud Mental Santa María, Lleida Ramos Carracedo, Celia Elena, Centro de Salud Mental Alcalá de Henares, Alcalá de Henares Ramos-Quiroga, Josep Antoni, Galton Gabinet col·lectiu, Barcelona Raya Chamorro, Nuria, Unidad de Salud Mental Aldaya, Aldaya Real Román, Vicente, Unidad de Salud Mental Altabix, Elche Reyes Nadal, Manuel Enrique, Equipo de Salud Mental Loja, Loja Riaza Bermudez Soriano, Carlos, Hospital Provincial de Toledo, Toledo Richez, Nicolas, Unidad de Salud Mental, Paterna Rios Muñoz, Ma Peñitas, Unidad de Salud Mental de Cáceres, Cáceres Rodriguez Campos, Alicia, Hospital San Antoni Abad, León Rodriguez Arrebola, Eloy, Centro de Salud Mental Málaga Centro, Málaga Rodriguez Cano, Elena, Centro de Salud Mental Ambulatorio Dr. Pujadas, Sant Boi de Llobregat Rodriguez Colubi, Luis, Centro de Salud Mental Teatinos, Oviedo Rodriguez Juan, Emilio, Centro de Salud Mental de Trinitat, Valencia Rodriguez Navarro, José Carlos, Equipo de Salud Mental D Axarquía, Málaga Rodriguez Perez, Antonio, Unidad de Salud Mental, Huelva Rodriguez Picaso, Stella, Centro de Salud Mental Lleida, Lleida Rodriguez Pulido, Francisco, Unidad de Salud Mental OFRA, Sta. Cruz de Tenerife Rodríguez Solano, José Juan, Servicio de Salud Mental Puente de Vallecas, Madrid Rodríguez-Palancas Palacio, Alfonso, Hospital Central Defensa, Madrid Rojano Capilla, Pilar, Centro de Salud Mental Colmenar Viejo, Colmenar Viejo Romero Comella, Dionisio, Equipo de Salud Mental Sanlúcar Barrameda, Sanlúcar de Barrameda Romero Garces, Víctor Jose, Centro de Salud Espartero, Logroño Romero Neira, María Eugenia, Unidad de Salud Mental Conxo, Santiago de Compostela Ron Martin, Santiago, Hospital Santiago Apostol, Vitoria Roruela Rico, Angel, Hospital Rio Carrión, Palencia Ruiz Aguado, Jesús María, Hospital Psiquiátrico de Álava, Vitoria Ruiz Carrasco, Patricio, Equipo de Salud Mental Alcalá Centro de Especialidades, Sevilla Ruiz Moriana, Oscar Antonio, Centro de Salud Mental Cruz Roja, Palma de Mallorca Safont Lacal, Gemma, Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa Salido Martinez, Francisco, Consulta Privada, Huelva

Salmeron Arias Camison, José Ma, Centro de Salud Mental Jumilla, Jumilla Sanchez Caldevilla, Lourdes, Centro de Salud Mental 2º Este, Valladolid Sánchez García, Araceli, Hospital Provincial de Avila, Avila Sanchez García, José María, Centro de Salud Mental A Mollet del Vallés, Mollet del Vallés Sanchez Iglesias, Santiago, Hospital Universitario, Salamanca Sanchez Mañez, Amparo, Unidad de Conductas Adictivas (Paterna), Paterna Sánchez Martínez, Ma Enriqueta, Unidad de Salud Mental Liria, Liria Sánchez Sevilla, Juan, Hospital de Jerez, Jerez Sanchez Yago, Francisco, Consulta Privada, Murcia Santamaría Rodríguez, Benigno, Centro de Salud Mental Ciudad Lineal, Madrid Santiago Vega González, Luis, Centro de Salud Mental Usera, Madrid Sanz Granada, Olga, Hospital Militar, Burgos Schaltter Navarro, Javier, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona Selva Vera, Gabriel, Salud Mental Foios, Foios Serrano Blanco, Antonio, Centro de Salud Mental Cornellá, Cornellá Serrano Quintana, Inmaculada, Centro de Salud Mental La Eria, Oviedo Sierra Nieto, Carmen, Centro de Salud Mental Fuenlabrada, Madrid Sistere Manonelles, Miquel, Centro de Salud Mental Santa María, Lleida Sobotkiewiczova, Blanka, Centro de Salud Mental Masnou, Masnou Soler Arrebola, Miguel, Equipo de Salud Mental El Ejido, El Ejido Soler Llobet, Ma Fátima, Centro de Salud Mental Mataró, Mataró Sopelana Rodríguez, Pedro, Centro de Salud Mental Alcalá de Henares, Alcalá de Henares Sors Pérez, José Luis, Centro de Salud Mental II La Calzada, Gijón Sotelo Borjas, Carmen, Centro de Salud Mental l'Hospitalet Sud, Hospitalet Soto Ruano, Agustín, Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón Taberner Lado, Juan Angel, Unidad de Salud Mental IV, Santiago de Compostela Terradas Viladomat, Anna, Fundación Hospital St. Pere Claver, Barcelona Torrell Llaurodó, Ernest, Centre Salut Mental Garrotxa, Olot Tost Pardell, Lina, Unidad de Salud Mental OFRA, Sta. Cruz de Tenerife Traid Sender, Virgilio, Unidad de Salud Mental Pere Garao, Palma de Mallorca Urrutia Sanzberro, Austin, Complejo Hospitalario Benito Menni, Elizondo Vaz Leal, Francisco, Facultad de Medicina, Badajoz Vazquez Ventoso, Carlos, Hospital Marítimo de Oza, A Coruña Vega Davila, Dulcinea, Unidad de Salud Mental Telde, Telde Velasco Vallesco, Jose Luis, Centro de Salud Mental Las Torres, Burgos Velez Noguera, Juan Luis, Centro de Salud Mental Macarena Centro, Sevilla Vicario Ruiz, Francisco, Equipo de Salud Mental D-Guadalhorce, Cártama Estación Vicente Martin, Francisco José, Centro de Salud Mental Latina/Aguilas, Madrid Vicente Sobrino, Ma José, Unidad de Media Estancia, Ciudad Real Villanueva Peña, Rosa, Servicio de Salud Mental Fuenlabrada, Madrid Watman Nisensohn, Horacio, Hospital de Día, Vilafranca Zafra Villena, Augusto, Unidad de Salud Mental Sueca, Sueca Zuñiga Lagares, Antonio, Centro de Salud Mental Nou Barris Nord, Barcelona.

References

- American Psychiatric Association, 2002. *DSM-IV-TR. Manual de Diagnostico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta Edición, Texto Revisado*. Editorial Masson, Barcelona, p. 911.
- Arango, C., Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., Carpenter Jr., W.T., 1998. The deficit syndrome: a domain of schizophrenia. *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines* 26, 180–186.
- Arango, C., Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., Carpenter, W.T., 2004. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur. Psychiatry* 19, 21–26.
- Belgaid, W., Samp, J., Vimont, A., Remuzat, C., Aballea, S., El, H.E., Kooli, A., Toumi, M., Akhras, K., 2014. Routine clinical assessment of cognitive functioning in schizophrenia, major depressive disorder, and bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24, 133–141.
- Benton, A.L., Hamscher, 1978. *Multilingual aphasia examination manual (revised)*. University of Iowa, Iowa City, IA: AJA Associates.
- Bowie, C.R., Harvey, P.D., 2006. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2, 531–536.
- 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. *Biol. Psychiatry* 63, 505–511.

- Buchanan, R.W., Davis, M., Goff, D., Green, M.F., Keefe, R.S., Leon, A.C., Nuechterlein, K.H., Laughren, T., Levin, R., Stover, E., Fenton, W., Marder, S.R., 2005. A summary of the FDA-NIMH-MATRICS workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 31, 5–19.
- Buriel, Y., Gramunt, N., Bohm, P., Rodes, E., Pena-Casanova, J., 2004. Verbal fluency: preliminary normative data in a Spanish sample of young adults (20–49 years of age). *Neurologia* 19, 153–159.
- Fagerlund, B., 2004. Cognitive assessment of schizophrenia patients in clinical practice. *Adv. Schizophr. Clin. Psychiatry* 1, 85–92.
- Fervaha, G., Agid, O., Foussias, G., Remington, G., 2014. Toward a more parsimonious assessment of neurocognition in schizophrenia: a 10-minute assessment tool. *J. Psychiatr. Res.* 52, 50–56.
- Fioravanti, M., Carbone, O., Vitale, B., Cinti, M.E., Clare, L., 2005. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol. Rev.* 15, 73–95.
- Fioravanti, M., Bianchi, V., Cinti, M.E., 2012. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry* 12, 64–84.
- Gold, J.M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1997. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 159–165.
- Gold, J.M., Queern, C., Iannone, V.N., Buchanan, R.W., 1999. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia I: sensitivity, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry* 156, 1944–1950.
- Green, M.F., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 153, 321–330.
- Green, M.F., 2007. Cognition, drug treatment, and functional outcome in schizophrenia: a tale of two transitions. *Am. J. Psychiatry* 164, 992–994.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., 2004. The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr. Res.* 72, 1–3.
- 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"? *Schizophr. Bull.* 26, 119–136.
- Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K., 2004a. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr. Res.* 72, 41–51.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Gold, J.M., Barch, D.M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F., Goldberg, T.E., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kern, R.S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D.R., Zalcman, S., Marder, S.R., 2004b. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICS conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol. Psychiatry* 56, 301–307.
- Green, M.F., Barnes, T.R., Danion, J.M., Gallhofer, B., Meltzer, H.Y., Pantelis, C., 2005. The FOCIS international survey on psychiatrists' opinions on cognition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 74, 253–261.
- Haro, J.M., Edgell, E.T., Jones, P.B., Alonso, J., Gavart, S., Gregor, K.J., Wright, P., Knapp, M., 2003a. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study: rationale, methods and recruitment. *Acta Psychiatr. Scand.* 107, 222–232.
- Haro, J.M., Kamath, S.A., Ochoa, S., Novick, D., Rele, K., Fargas, A., Rodriguez, M.J., Rele, R., Orta, J., Kharberg, A., Araya, S., Gervin, M., Alonso, J., Mavreas, V., Lavrentzou, E., Lontos, N., Gregor, K., Jones, P.B., 2003b. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 16–23.
- Harvey, P.D., Bowie, C.R., Loebel, A., 2006a. Neuropsychological normalization with long-term atypical antipsychotic treatment: results of a six-month randomized, double-blind comparison of ziprasidone vs. olanzapine. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 18, 54–63.
- Harvey, P.D., Koren, D., Reichenberg, A., Bowie, C.R., 2006b. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr. Bull.* 32, 250–258.
- Heilman, K.M., Valenstein, E., 2003. *Clinical Neuropsychology*. Fourth edn. Oxford University Press, New York, pp. 431–432.
- Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426–445.
- Hofer, A., Baumgartner, S., Bodner, T., Edlinger, M., Hummer, M., Kemmler, G., Rettenbacher, M.A., Fleischhacker, W.W., 2005. Patient outcomes in schizophrenia II: the impact of cognition. *Eur. Psychiatry* 20, 395–402.
- Holthausen, E.A., Wiersma, D., Cahn, W., Kahn, R.S., Dingemans, P.M., Schene, A.H., van den Bosch, R.J., 2007. Predictive value of cognition for different domains of outcome in recent-onset schizophrenia 1. *Psychiatry Res.* 149, 71–80.
- Hurford, I.M., Marder, S.R., Keefe, R.S., Reise, S.P., Bilder, R.M., 2011. A brief cognitive assessment tool for schizophrenia: construction of a tool for clinicians. *Schizophr. Bull.* 37, 538–545.
- Instituto Nacional de Estadística, 2006. Padrón Municipal de Habitantes. Anuario estadístico de España 2004. Ref type: report.
- Janca, A., Kastrup, M., Katschnig, H., Lopez-Ibor Jr., J.J., Mezzich, J.E., Sartorius, N., 1996. The World Health Organization Short Disability Assessment Schedule (WHO DAS-S): a tool for the assessment of difficulties in selected areas of functioning of patients with mental disorders. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 31, 349–354.
- Keefe, R.S., Silva, S.G., Perkins, D.O., Lieberman, J.A., 1999. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 25, 201–222.
- Keefe, R.S., Goldberg, T.E., Harvey, P.D., Gold, J.M., Poe, M.P., Coughenour, L., 2004. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr. Res.* 68, 283–297.
- Keefe, R.S., Bilder, R.M., Harvey, P.D., Davis, S.M., Palmer, B.W., Gold, J.M., Meltzer, H.Y., Green, M.F., Miller, D.D., Canive, J.M., Adler, L.W., Manschreck, T.C., Swartz, M., Rosenheck, R., Perkins, D.O., Walker, T.M., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Lieberman, J.A., 2006. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology* 31, 2033–2046.
- Kirkpatrick, B., Kopelowicz, A., Buchanan, R.W., Carpenter Jr., W.T., 2000. Assessing the efficacy of treatments for the deficit syndrome of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 22, 303–310.
- Knudsen, H.C., Vazquez-Barquero, J.L., Welcher, B., Gaité, L., Becker, T., Chisholm, D., Ruggeri, M., Schene, A.H., Thornicroft, G., 2000. Translation and cross-cultural adaptation of outcome measurements for schizophrenia. EPSILON Study 2. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. *Br. J. Psychiatry Suppl.* s8–s14.
- Lezak, M.D., Howieson, B., Loring, D.W., 2004. *Neuropsychological Assessment*. Fourth edn. Oxford University Press, New York, pp. 518–521.
- Lin, C.H., Huang, C.L., Chang, Y.C., Chen, P.W., Lin, C.Y., Tsai, G.E., Lane, H.Y., 2013. Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 146, 231–237.
- Matza, L.S., Buchanan, R., Purdon, S., Brewster-Jordan, J., Zhao, Y., Revicki, D.A., 2006. Measuring changes in functional status among patients with schizophrenia: the link with cognitive impairment. *Schizophr. Bull.* 32, 666–678.
- Milev, P., Ho, B.C., Arndt, S., Andreasen, N.C., 2005. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am. J. Psychiatry* 162, 495–506.
- Montgomery, S.A., van Zwieten-Boot, B., 2007. ECNP consensus meeting. Negative, depressive and cognitive symptoms of schizophrenia. Nice, March 2004. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 17, 70–77.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., Essock, S., Fenton, W.S., Frese III, F.J., Gold, J.M., Goldberg, T., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Weinberger, D.R., Young, A.S., Zalcman, S., Marder, S.R., 2008. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry* 165, 203–213.
- Palmer, B.W., Dawes, S.E., Heaton, R.K., 2009. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol. Rev.* 19, 365–384.
- Pascual, L.F., Martínez, J.V., Modrego, P.J., 2000. El test de Isaac. *Neurologia* 5, 82–85.
- Pietrzak, R.H., Olver, J., Norman, T., Piskulic, D., Maruff, P., 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. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 31, 848–859.
- Pino, O., Guilera, G., Rojo, J.E., Gomez-Benito, J., Bernardo, M., Crespo-Facorro, B., Cuesta, M.J., Franco, M., Martínez-Aran, A., Segarra, N., Tabares-Seisdedos, R., Vieta, E., Purdon, S.E., Diez, T., Rejas, J., 2008. Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 99 (1–3), 139–148.
- Rajji, T.K., Miranda, D., Mulsant, B.H., 2014. Cognition, function, and disability in patients with schizophrenia: a review of longitudinal studies. *Can. J. Psychiatry* 59, 13–17.
- Sartorius, N., Jablensky, A., Korten, A., Ernberg, G., Anker, M., Cooper, J.E., Day, R., 1986. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol. Med.* 16, 909–928.
- Shamsi, S., Lau, A., Lencz, T., Burdick, K.E., DeRosse, P., Brenner, R., Lindenmayer, J.P., Malhotra, A.K., 2011. Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 126, 257–264.
- Stip, E., Mancini-Marie, A., 2004. Cognitive function and depression in symptom resolution in schizophrenia patients treated with an atypical antipsychotic. *Brain Cogn.* 55, 463–465.
- Taylor, M.J., Heaton, R.K., 2001. Sensitivity and specificity of WAIS-III/WMS-III demographically corrected factor scores in neuropsychological assessment. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 7, 867–874.
- Velligan, D.L., Mahurin, R.K., Diamond, P.L., Hazleton, B.C., Eckert, S.L., Miller, A.L., 1997. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 25, 21–31.
- Velligan, D.L., DiCocco, M., Bow-Thomas, C.C., Cadle, C., Glahn, D.C., Miller, A.L., Biggs, M.M., Shores-Wilson, K., McKenzie, C.A., Crismon, M.L., 2004. A brief cognitive assessment for use with schizophrenia patients in community clinics. *Schizophr. Res.* 71, 273–283.
- Ventura, J., Wood, R.C., Helleman, G.S., 2013. Symptom domains and neurocognitive functioning can help differentiate social cognitive processes in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 39, 102–111.
- Villalta-Gil, V., Vilaplana, M., Ochoa, S., Haro, J.M., Dolz, M., Usall, J., Cervilla, J., 2006. Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients? 1. *Schizophr. Res.* 87, 246–253.
- Wechsler, D., 2001. *Escala de Memoria de Wechsler para Adultos: Manual de Aplicación y Corrección TEA Ediciones*, Madrid.
- Wechsler, D., 2001. *Escala de Interlengua de Wechsler para Adultos-III: Manual Técnico TEA Ediciones*, Madrid.
- Wexler, B.E., Zhu, H., Bell, M.D., Nicholls, S.S., Fulbright, R.K., Gore, J.C., Colibazzi, T., Amat, J., Bansal, R., Peterson, B.S., 2009. Neuropsychological near normality and brain structure abnormality in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 166, 189–195.
- Wong, Q.J., Miller, M., Fiorito, A., Ireland, J., 2013. A snapshot of cognitive functioning: deriving a tool for the efficient assessment of cognition in schizophrenia and other chronic psychiatric disorders in a real-world inpatient setting. *Psychiatry Res.* 210, 375–380.

Supplementary Table 1. Country population-adjusted estimated prevalences for cognitive impairment.

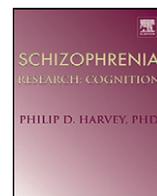
Cognitive Subtest	Percentage of patients on each defined cut off score			
	Cut off scores for scalar scores *	$\leq 1 SD$	$\leq 1.5 SD$	$\leq 2 SD$
Letter-Number Sequencing (WAIS-III)		38.2	21.1	12.8
Digit-Symbol Coding (WAIS-III)		63.4	38.5	28.5
Logical Memory (WMS-III-Text A)				
Units		38.4	25.2	12.4
Issues		25.7	12.0	6.0
	Puntos de Corte	Centil 25	Centil 10	Centil 5
Category Fluency Test				
Animales		86.3	68.3	60.3
Fruits		97.5	86.9	77.3
Cities-Vilages**		-	-	-

*For Scalar Scores, cut-off scores of 1 DE, 1.5 DE y 2 DE for scalar scores corresponded to ≤ 7 , $\leq 5,5$ y ≤ 4 scores respectively.

** For the category *Cities-Vilages* there were not normative data available at the time of the study was performed.

4.5.2 Segundo Estudio

Zaragoza Domingo, S, Bobes, J, García-Portilla, MP, Morralla, C. EPICOG-SCH: A brief battery to screen cognitive impact of schizophrenia in stable outpatients. *Schizophrenia Research: Cognition*. Volume 8, June 2017, Pages 7–20.



Research Paper

EPICOG-SCH: A brief battery to screen cognitive impact of schizophrenia in stable outpatients[☆]



Silvia Zaragoza Domingo^{a,*}, Julio Bobes^b, Maria-Paz García-Portilla^b, Claudia Morralla^c

^a Department of Psychiatry, Medical Psychology Unit, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Campus de Bellaterra, s/n, 08193 Bellaterra, Spain

^b Psychiatry Department, University of Oviedo, CIBERSAM, Julián Clavería, 6, 33006 Oviedo, Spain

^c Medical Department, Sanofi-Aventis, Josep Pla, 2, 08019 Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 November 2016

Received in revised form 1 March 2017

Accepted 4 March 2017

Available online 18 March 2017

ABSTRACT

Brief batteries in schizophrenia, are needed to screen for the cognitive impact of schizophrenia. We aimed to validate and co-norm the Epidemiological Study of Cognitive Impairment in Schizophrenia (EPICOG-SCH) derived brief cognitive battery. A cross-sectional outpatient evaluation was conducted of six-hundred-seventy-two patients recruited from 234 centers. The brief battery included well-known subtests available worldwide that cover cognitive domains related to functional outcomes: WAIS-III-Letter-Number-Sequencing-LNS, Category Fluency Test-CFT, Logical-Memory Immediate Recall-LM, and Digit-Symbol-Coding-DSC. CGI-SCH Severity and WHO-DAS-S were used to assess clinical severity and functional impairment, respectively. Unit Composite Score (UCS) and functional regression-weighted Composite Scores (FWCS) were obtained; discriminant properties of FWCS to identify patients with different levels of functional disability were analyzed using receiver-operating characteristic (ROC) technique. The battery showed good internal consistency, Cronbach's alpha = 0.78. The differences between cognitive performance across CGI-SCH severity level subscales ranged from 0.5 to 1 SD. Discriminant capacity of the battery in identifying patients with up to moderate disability levels showed fair discriminant accuracy with areas under the curve (AUC) > 0.70, $p < 0.0001$. An FWCS mean cut-off score ≥ 100 showed likelihood ratios (LR) up to 4.7, with an LR+ of 2.3 and a LR- of 0.5. An FWCS cut-off ≥ 96 provided the best balance between sensitivity (0.74) and specificity (0.62). The EPICOG-SCH proved to be a useful brief tool to screen for the cognitive impact of schizophrenia, and its regression-weighted Composite Score was an efficient complement to clinical interviews for confirming patients' potential functional outcomes and can be useful for monitoring cognition during routine outpatient follow-up visits.

© 2017 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Cognitive impairment is one of the primary features of schizophrenia, and such impairment has an associated impact on patient

functioning in daily life (Bowie and Harvey, 2006; Bowie et al., 2008; Green et al., 2000; Green et al., 2004a; Harvey et al., 2006a; Harvey et al., 2006b; Velligan et al., 1997; Green, 1996; Velligan et al., 1997). Overall, cognition accounts for 20–60% of the variance in patients' functional outcomes across studies (Galderisi et al., 2014; Velligan et al., 1997; Zaragoza Domingo et al., 2015). On a practical level, it is currently broadly accepted that functional capacity shows very strong and consistent associations with performance on neurocognitive test batteries (Green and Harvey, 2014; Harvey, 2012).

The cognitive impairment associated with schizophrenia is accepted, including its wide variability and heterogeneity both, in the domains that are affected and the degree to which these domains are involved (Fioravanti et al., 2012). A large proportion, but not all, of schizophrenia patients might develop significant, moderate-to-severe cognitive impairment (Montgomery and van Zwieten-Boot, 2007), however approximately 20–25% of patients might have normal scores on neuropsychological tests (Lennertz et al., 2016; Palmer et al., 2009; Wexler et al., 2009), consequently showing a substantial overlap of

[☆] Portions of this study's results were presented at the Joint Mid-Year Meeting of the International Neuropsychological Society, the Federation of Spanish Societies of Neuropsychology, the Spanish Neuropsychological Society and the Spanish Psychiatry Society held in Bilbao in July 2007. Partial results were also presented in poster form at the 20th European Clinical Neuropsychological Society (ECNP) Congress (October 13–17, 2007), at the 14th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia Research, in Montreux (Switzerland) on February 2–7, 2008, at the 28th European Clinical Neuropsychological Society (ECNP) Congress in Amsterdam (August 29–September 1, 2015), and at the 29th European Clinical Neuropsychological Society (ECNP) Congress in Vienna (September 17–20, 2016).

* Corresponding author at: Departament de Psiquiatria, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Campus de Bellaterra, s/n, 08193 Bellaterra, Spain.

E-mail addresses: szaragoza@psyncro.net (S. Zaragoza Domingo), bobes@uniovi.es (J. Bobes), albert@uniovi.es (M.-P. García-Portilla), Claudia.MorrallaPuertolas@sanofi-aventis.com (C. Morralla).

cognitive performance with healthy population (Harvey, 2012). In one of the first published meta-analyses, based on the average patient performance on 22 psychological tests, patient performance was between 0.46 and 1.41 SD below the performance of controls (Heinrichs and Zakzanis, 1998), and the deficit be as severe as 2–3 standard deviations below the mean (Keefe et al., 2006).

Based on studies with different patient groups and different strategies of analysis, the *processing speed* and, more recently, *working memory* domains have been recognized as valid and efficient indicators of overall cognitive functioning in schizophrenia that are also related to functional outcomes (Hurford et al., 2011; Wong et al., 2013; Fervaha et al., 2014a; Kern et al., 2011). In these published studies, subtests such as letter sequencing (LNS), digit-symbol coding (DSC) and category fluencies subtest CFT) were identified as key subtests to be used in schizophrenia. Somehow, these key subtests are linked to the most relevant pathophysiological findings in the disease (Joyce, 2013).

Regarding cognitive assessment, the instruments typically used to measure cognitive function in schizophrenia fall into three main categories, with a high variation in their testing times: performance-based assessment batteries comprising standard neuropsychological tests (mostly paper and pencil), computerized performed-based test batteries, and interview-based assessments (Keefe, 2012). Although performance-based measures are essential for measuring cognitive change, clinicians at the International Society for CNS Clinical Trials Methodology (ISCTM) consensus meeting noted their cost and time requirements as evidence of impracticality. Among the factors considered there were the complexity of test administration, sensitivity and reliability, time, cost, reimbursement, and training.

In this context, brief performance-based assessment batteries are considered a real solution to cover evaluation needs in clinical practice. Some brief (RBANS (Gold et al., 1999); BACS (Keefe et al., 2004), SCIP-S (Pino et al., 2007; Purdon, 2005)) or ultra-brief cognitive batteries with <4 subtests, such as the BNA (Fervaha et al., 2014a), the BCA (Velligan et al., 2004), or the B-CATS (Hurford et al., 2011), have been developed using different construct models and are currently available for use in clinical contexts (Bakkour et al., 2014; Keefe et al., 2016). The existing ultra-brief performance-based cognitive measures were developed using data from studies with large patient samples, suggesting that shorter tests were equally sensitive. However, this approach offers little control for study sample heterogeneity because the selection criteria have various objectives; therefore, validation of this ultra brief measures was performed using a sample recruited for various purposes.

In the Epidemiological Study of Cognitive Impairment in Schizophrenia (EPICOG-SCH), we evaluated the performance of clinically stable patients on specific cognitive domains proven to be associated with functional status as reported in the literature, and we estimated the prevalence of cognitive impairment in those domains and its relationship to patients' clinical features and functional outcomes (Zaragoza Domingo et al., 2015). In this paper, we present the validation data for this new performance-based assessment battery, i.e., the EPICOG-SCH brief battery, co-norming the 4 different subtests and standardizing the battery across a large of clinically stable sample of outpatients undergoing stable drug treatment with second-generation antipsychotic drugs as their primary therapy. Battery summary scores are presented emphasizing a functional regression-weighted Composite Score (FWCS) with the capacity to confirm and predict functional disability related to a patient's mental health condition.

This study will provide information to clinicians about the validity and reliability of the new EPICOG-SCH brief battery, which is useful not only to screen the cognitive status of schizophrenia outpatients but also to monitor the cognitive impact of schizophrenia over time. Normative data based on a large representative population are also provided and ready to use as a reference for mental health specialists in clinical practice.

2. Materials and methods

We conducted a cross-sectional epidemiological study with a sample of schizophrenia outpatients diagnosed according to the DSM-IV-TR criteria (American Psychiatric Association, 2002) who were on maintenance treatment with at least one second-generation antipsychotic drug and for whom all drug treatments had remained stable during the previous six months. The patients attended a routine follow-up visit at one of the community-based mental health service centers, within the National Public Health System in Spain. A full description of the methods and procedures for the study is given elsewhere (Zaragoza Domingo et al., 2015). The participants completed informed consent to participate in the study. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of one of the participating centers, and this approval extended to all the other sites.

2.1. Cognitive assessment battery

For the selection of the domains to be included, the MATRICS-RAND review work was used to define the relationship to functional outcomes (Nuechterlein et al., 2008; Green et al., 2004b). With the aims of creating an ad hoc brief instrument, not all 7 domains selected by MATRICS panel were selected, but those domains more related to schizophrenia as a minimal set and also aiming to capture the effect of common concomitant drug prescription practices (as it is frequently reported CNS drug poly-therapy as well the use of concomitant anticholinergic agents, among others). Subtests also were selected by considering a list of criteria defined a priori and sorted by priority, as described in Table 1, the final composition of the battery was based on these criteria. Four domains were identified as relevant in schizophrenia, including executive function (although it was not initially considered within the MATRICS review model), and cognitive battery comprised four subtests: Letter-Number Sequencing (LNS), Digit Symbol Coding (DSC), Logical Memory (LM), and the Category Fluency Test (CFT). A full description of the testing procedures is provided elsewhere (Zaragoza Domingo et al., 2015). The relationship between cognitive subtests and functional outcomes was based on a previously published review (Nuechterlein et al., 2008): the review reported that performance on LNS subtest showed an association with the capacity to have a work contract in two studies including patients with severe mental disease (Study 1, $N = 33$, $r = 0.48$, $p < 0.001$, and Study 2, $N = 40$, $r = 0.38$, $p < 0.05$); performance on LM was also associated with the capacity to have a work contract in patients diagnosed with severe mental disorder ($r = 0.4$, $p < 0.05$) and was related to quality of life in a sample of patients with schizophrenia ($r = 0.37$, $p = 0.04$); performance on the CFT (4 categories) was not related to having a work contract ($r = 0.44$, non-significant) but was associated with quality of life in patients with schizophrenia ($r = 0.54$, $p < 0.001$); and performance on the DSC subtest in a sample of healthy adults was associated with measures of vocational outcome ($r = 0.42$, $p < 0.001$).

2.2. Data analysis

All forms were centrally collected, and the scores for cognitive tests were centrally monitored to check for accuracy and consistency among the raters.

For the impairment prevalence estimates, raw scores were transformed into standardized scores (scalar or centile depending on the test) based on published local normative data (Wechsler, 2001; Casals-Coll et al., 2013; Pena-Casanova et al., 2009), with age as the only stratification variable (CFT-Animals) and age and years of education for the other subtests. The prevalence of impairment was defined as the percentage of patients with scores below the cut-off, which was equal to or < 1.5 standard deviations (SD) from the mean of standardized scores (i.e., a -1.5 SD cut-off, corresponding to a score < 5.5 for

scalar percentiles); the prevalence estimates are given and differences at all cut-off values by gender are described.

The battery summary Composite Scores were calculated using unit- and regression-weighted based models, UCS and FWCS respectively (see Table 1 for exact standardization and calculation process). The FWCS was based on a regression analysis in which standard scores were weighted based on their contribution to a patient's functional status according to the WHO-DAS-S. To improve the percentage of variability explained only by cognitive performance, a new WHO-DAS-S Total Score termed the WHO-DAS-SF was calculated per patient as the total number of unaffected domains according to the WHO-DAS-S; i.e., for each patient, the number of domains on the WHO-DAS-S with a score < 2 corresponding to "Non-disability or minimal disability" was calculated. This new measure ranged from 0 to 4, 4 representing no disability (i.e., all 4 domains were unaffected), and 0 representing disability in all 4 domains (i.e., meaning 0 domains were unaffected). A linear regression analysis was built with WHO-DAS-SF where cognitive subtests were predictive variables, and a stepwise method for factor inclusion was used to determine weights (β) for each cognitive subtest.

The internal consistency and criterion validity of the battery were calculated. The criterion validity of the battery was based on the relationship between the Composite Scores and the patients' clinical and functional status. The Wilcoxon test was used to describe differences in performance among clinical subgroups, and Pearson and Spearman correlations were used to describe the association between cognitive performance and clinical and functional disability results. Patients at each level of symptom severity were compared following the categorization of severity, and patients in the symptom "Not Present" category were compared with those in the other ill-defined "categories" grouped into a single category. This method was used to smooth differences in cognitive performance on each symptom subscale between extreme severity levels.

For group differences, we also present Cohen's *d* as a measure of the standardized effect size (SES). A stepwise multiple linear regression analysis was used to explore the relationship between cognitive performance (each subtest and each Composite Score) and factors related to the natural course of the disease, using natural factors as dependent variables. The factors considered here were *Years of Disease Evolution* i.e., elapsed time since first episode, *Age at First Episode*, *Number of Relapses during the Previous Year*, *Elapsed Time since Last Relapse*, *Gender* was also included in all regression models.

To further explore the utility for both Composite Scores for predicting a patient's functional status, the Composite Score with better discriminative properties based on receiver operating characteristic (ROC) analysis was selected, and a cut-off score was calculated according to its capacity to discriminate between levels of the patient functionality-disability under different definitions (see Table 1 and Supplementary Table 1). All statistical tests were performed with the significance level set at 5%. The data were analyzed using SAS software (SAS Institute, Cary, NC).

3. Results

Of 848 patients from 234 centers, 672 were analyzed; 176 cases (20.8%) with protocol deviations were identified, primarily due to an insufficient maintenance treatment duration or a drug regimen change (a detailed sample description can be found elsewhere (Zaragoza Domingo et al., 2015)). The prevalence of cognitive impact varied according to the method used, ranging from 78% in patients' responses to an open question, to 91% when considering clinician impression scales (Haro et al., 2003). Ultimately, cognitive impairment based on objective measurement varied, depending on the subtest, from a prevalence of 20.9% for DSC to 65.8% for CFT.

Men and women showed similar cognitive results across all subtests and Composite Scores, and only small differences were observed; men showed better performance on LNS and CFT, while women showed

better performance on LM-Issues. In addition, an analysis of gender differences in the prevalence of impairment at a cut-off of 1.5 SD showed highly similar rates for men and women (see Table 2), and at a less severe impairment (cut-off – 1 SD), fewer women than men showed impairment on Verbal Memory and Information Processing Speed, i.e., LM Items ($p = 0.019$), Issues ($p = 0.003$) and DSC ($p = 0.024$). Also less women were at severe impairment group (cut-off of – 2 SD) for Verbal Memory, LM Item subtest ($p = 0.034$).

The descriptive statistics obtained following the calculation of the summary Composite Scores UCS and FWCS are included in Table 1. We found a significant overall effect of age, level of education and functional status, on all individual subtests and on the Composite Scores (Table 3). Higher education, younger age and an active functional status were associated with better cognitive performance.

3.1. Battery properties and criterion validity

The internal consistency of the battery was demonstrated by a Cronbach's alpha score of 0.78, indicating good internal consistency among subtests.

The criterion validity analysis showed a moderate and statistically significant relationship between the patients' performance on the cognitive battery results and their overall clinical status based on the clinical impression scales (Table 4), battery Composite Scores showed a modest inverted linear relationship with the severity of *Cognitive Symptoms* ($r = -0.44$, $p < 0.001$) and also with severity of *Global Disease* ($r = 0.40$, $p < 0.001$) and *Negative Symptoms* ($r = -0.28$, $p < 0.001$). This association was further explored by comparing the performance of patients within severity levels first at the subtests level and subsequently at the Composite Scores level (Fig. 1). First, as for the individual subtests, the severity of *Negative Symptoms* and *Global Disease* was largely associated with a decreased performance on Memory/Working Memory subtests: *Negative Symptoms* severity was associated with LM ($p < 0.0001$) and LNS ($p < 0.0001$) and *Global Disease* severity was associated with LM ($p < 0.0021$). Furthermore, the severity of *Positive Symptoms* was associated with decreased performance on the Information Processing Speed subtest, DSC ($p < 0.0001$). To a lesser extent but still significantly, we found that patients with associated *Deficit Syndrome* performed poorly, with moderate differences on Memory and Executive subtests; LNS ($p < 0.0001$), LM ($p < 0.0001$) and CFT ($p < 0.0001$). Finally, the severity of *Depressive Symptoms*, was associated with the performance in all subtests, but predominantly to the Information Processing Speed task DSC ($p = 0.0008$). It is important to highlight the strong association observed between DSC and CFT subtests ($r = 0.57$, $p = 0.001$), which suggests that the DSC makes a moderate contribution to executive functioning domain.

Looking at the battery Composite Scores, for all symptom subscales the mean score differences of UCS and FWCS across severity categories ranged from 0.5 to 1 SD below the mean, with the exception of the *Depressive Symptoms* which showed a smaller effect. Similar to the results for the subtests, the Composite Scores, showed the largest effect for the performance and severity of *Global Disease* and *Negative Symptom* severity, followed by a medium to large effect for the presence of associated *Deficit Syndrome*, a medium effect for the severity of *Positive Symptoms* severity, and a small effect for severity of *Depressive Symptoms*.

For each symptom subscale the following differences in mean scoring were obtained; for the *Negative Symptoms* subscale, the UCS mean score difference was -11.6 , SD 14.7, 95% CI (-15.5 to -7.7), $p < 0.0001$, and the FWCS mean difference was -11.2 , SD 14.7, 95% CI (-15.1 to -7.2), $p < 0.0001$. For the *Global Severity* subscale, the UCS mean difference was -11.4 , SD 14.8, 95% CI (-16.8 to -6.0), $p < 0.0001$, and the FWCS mean difference was -9.9 , SD 14.9, 95% CI (-15.3 to -4.4), $p < 0.0001$. For the *Positive Symptoms* subscale, for UCS, the mean difference was -7.9 , SD 14.7, 95% CI (-10.5 to -5.3), $p < 0.0001$, and for FWCS, the mean difference was -8.1 , SD 14.6, 95%

Table 1
The EPICOG-SCH brief cognitive battery: development and derived scores.

Set of Criteria Used to Select Subtests		
For the final composition of the EPICOG-SCH battery, a list of criteria was elaborated to guide the selection of cognitive subtests. Subtest candidates should be in line with as many criteria as possible, with criteria 1 to 5 taken as priority and criteria 6 to 9 taken to guide the selection when there are several options.		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Subtest evaluating domains related to functional measures in the disease.^a 2. Subtests evaluating any of the domains relevant to the disease supported by literature. 3. Subtest easy to administer without the need for special training. 4. Demonstrated sensitivity in pharmacological studies.^a 5. Demonstrated stability over time (very small test-retest variation).^{a,b} 6. Availability of local versions and normative data from the general population, published whenever possible. 7. Subtests allowing extracting conclusions related to the disease (not simplistic). 8. Subtests with strategic interest for future research. 9. Potential to be part of a battery and co-normative data on the target population. 		
Ad hoc cognitive subtests selected and the corresponding classical domains [Mean estimated administration time: 20 to 30 minutes]		
Subtest ^c	Domain Contribution	Average Administration Time (min.)
<ul style="list-style-type: none"> • LNS, Letter Number Sequencing - WAIS-III (Wechsler D, 2001; Gold et al., 1997) • CFT, Category Fluency Test (3 categories: animals, fruits, and cities/villages) (Benton A.L and Hamscher., 1978) • DSC, Symbol-Digit Coding - WAIS-III (Wechsler D, 2001) • LM, Logical Memory WMS-III - Text A (Wechsler D, 2001) 	<ul style="list-style-type: none"> Working memory Speed of Information Processing Executive functioning Speed of information processing Working memory Verbal memory 	<ul style="list-style-type: none"> 5-15 5 5 6-10
Composite Scores		
<ul style="list-style-type: none"> • Unit Total Composite Score (UCS) • Functional Weighted Composite Score (FWCS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Raw data from subtests were first transformed into standard Z scores and then transformed into scalar scores, with mean 10 SD 3. Subtest scalar scores were added, and the result was transformed into Z scores, followed by transformation into the UCS, with mean 100 and SD 15, resulting in a 95% CI of 98.8 to 101.1 and ranging from 53.6 to 152.9; test for normality $p < 0.005$. • Raw subtest scores were transformed into Z scores, and then each subtest score is weighted using β values and summed using a regression equation^d. Resulting values were first standardized into Z scores and then transformed to the FWCS, with mean 100 and SD 15, resulting in a 95% CI of 98.9 to 101.1, ranging from 60.7 to 159.8; test for normality $p = 0.070$. 	
Cut-off Scores for composite scores		
<ul style="list-style-type: none"> • Impact on Global Functioning^e 	<ul style="list-style-type: none"> Cut-off score based on Comosite Scores able to predict patient functional outcome. For FWCS a mean cut-off score ≥ 100 increase the probability of correctly identifying patients with no or moderate functional impact by up to 4.7 times, and FWCS cut-off ≥ 96 provided the best balance between sensitivity (0.74) and specificity (0.62). 	
Normative Data		
<ul style="list-style-type: none"> • Subtest and Composite Scores 	<ul style="list-style-type: none"> Tabulated data from the normative study population (clinically stable), without adjustments, to facilitate the conversion from raw to percentile scores as mean group values (see Supplementary tables 2-6). 	

The aim of developing the EPICOG-SCH was to create a briefly administered battery, i.e., requiring less than 30 minutes, to be included in clinical practice protocols for schizophrenia out-patient follow-up visits. Method for initial test selection by setting a priori criteria as a first step was similar to the MATRICS initiative process of developing a consensus battery (Green et al., 2004). EPICOG-SCH battery, based in classical well known neuropsychological tests, is easy to administer in a standardized procedure by mental health professionals and is suitable for evaluating any type of patient who is able to cooperate and understand.

^a Based on review data from the MATRICS group (Nuechterlein et al., 2008).

^b According to published rest-retest properties (McCaffrey R.J., 2000).

^c The relationship between cognitive subtests and functional outcomes was based on previously published information (Nuechterlein et al., 2008).

^d The FWCS was based on a regression analysis in which standard scores were weighted by their contribution to a patient's functional status according to WHO-DAS-S From this regression model, cognitive performance alone explained 17.4% of the patients' functional status (WHO-DAS-SF ($p = 0.000$)), including LNS $p = 0.000$, CFT, $p = 0.001$, DSC $p = 0.037$, LM Items $p = 0.289$ (ns) and LM Issues $p = 0.810$ (ns).

^e ROC analysis was applied to test models of functionality or disability according to pre-defined categories based on WHO-DAS-S scores for each dimension (see Supplementary Table 1).

CI (-10.7 to -5.5), $p < 0.0001$. For the *Depressive Symptoms* subscale, the largest mean difference was for FWCS which showed a mean difference of -4.0 , SD 14.9, 95% CI (-6.3 to -1.6), $p = 0.0010$.

Fig. 2 shows performance results for FWCS for each individual severity category for clinical impression subscales, illustrating the observed associations. With the aim of exploring other categorization strategies to enhance differences, i.e., instead grouping categories, for each subscale comparing the patients within two extreme severity categories (those *Normal* vs *Markedly Ill*). With this strategy we found even stronger effects on FWCS results, i.e., the SES results for the severity of

Cognitive Symptom it was 1.41, for severity of *Global Disease* it was 1.20, for severity of *Negative Symptom* it was 1.18, for severity of *Depressive Symptom* it was 0.76, and for severity of *Positive Symptom* it was 0.72.

For factors related to the natural course of the disease, we observed only one factor, *Years of Disease Evolution*, which was inversely related to cognitive performance and had weak correlations with subtest performance and being with *Information Processing Speed* (DSC) the greatest one ($r = -0.22$, $p < 0.001$) (see Table 4). Regression analysis allowed us to further explore these relationship, and revealed for all

Table 2

Cognitive performance results of the EPICOG-SCH brief battery subtests and the prevalence of cognitive impairment by total sample and by gender.

Cognitive Subtest and Derived Scores	Cognitive performance ^a								Prevalence of cognitive impairment									Gender differences
	Total sample (N = 672)		Male (N = 447)		Female (N = 218)		p	SES	Total sample (N = 672)			Male (N = 447)			Female (N = 218)			Prevalence of Cognitive Impairment at ≤1.5 SD Cut-off
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			≤1 SD (Score ≤ 7)	≤1.5 SD (Score ≤ 5.5)	≤2 SD (Score ≤ 4)	≤1 SD (Score ≤ 7)	≤1.5 SD (Score ≤ 5.5)	≤2 SD (Score ≤ 4)	≤1 SD (Score ≤ 7)	≤1.5 SD (Score ≤ 5.5)	≤2 SD (Score ≤ 4)	
Letter-Number Sequencing (WAIS-III)	8.5	3.9	8.8	4.0	8.0	3.7	0.008	-0.21	37.7	20.9	12.8	36.8	20.4	12.7	39.9	22.1	13.0	ns
Digit-Symbol Coding (WAIS-III)	43.6	21.5	43.6	21.0	43.4	22.6	ns	-	63.4	38.1	27.9	65.4	38.9	29.0	59.5	36.2	25.7	ns
Logical Memory (WMS-III-Text A)																		
Units	10.4	4.6	10.2	4.6	10.9	4.6	ns	-	38.0	24.8	12.2	40.3	25.5	13.7	33.8	23.8	9.2	ns
Issues	4.6	1.7	4.4	1.7	4.9	1.6	0.002	0.25	25.4	11.7	6.0	28.7	13.7	6.7	19.2	8.1	4.8	0.004
									percentile	percentile	percentile	percentile	percentile	percentile	percentile	percentile	percentile	
Category fluency test	39.4	15.6	40.2	15.2	37.9	16.4	0.045	-0.15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Animals ^b	14.0	5.6	14.2	5.7	13.5	5.8	ns	-	82.5	65.8	57.8	81.9	64.6	56.3	83.7	67.8	60.9	ns
Fruits ^c	10.0	3.6	10.0	3.4	10.0	3.8	ns	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cities-Villages ^c	15.5	8.1	16.0	8.0	14.4	8.4	0.017	-0.20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

SD, standard deviation; SES, standardized effect size (Cohen's *d*), interpretation Small 0.20, Medium 0.50, Large 0.80.Prevalence of cognitive impairment is based on population normative data available in the country for each individual subtest. In a normal distribution, the expected percentages of patients performing at ≤1 SD and of patients performing at ≤2 SD cut-offs are 15.7% and 2.1%, respectively. Disability in cognitive tests was set at ≤1.5 SD (10th percentile). Estimates for the cut-offs of 1.0 (25th percentile) and 2.0 SD (5th percentile) below the mean are also included, and they correspond to the *lower limit of normal cognitive performance* and to *severe impairment*, respectively (Harvey et al., 2006b; Taylor and Heaton, 2001); these cut-offs for scalar scores correspond to scores between <7 and <4 and for centile scores between <25 and <5, respectively.^a Raw Scores.^b Spanish normative value available CFT-Animals, from the Neuronorma project; for young population (Casals-Coll et al., 2013) and for older population (Pena-Casanova et al., 2009). Estimated prevalence adjusted by both age and years of education achieved (N = 640).^c Normative data not available in Spain.

Table 3
EPICOG-SCH battery composite scores relationship to sociodemographic, clinical and functional factors.

Variable	Unit Composite Score (UCS)								Functional Weighted Composite Score (FWCS)									
	n	Mean	SD	Mean	Difference ^a		95% CI Difference		SES	Mean	SD	Mean	Difference ^a		95% CI Difference		Sign	SES
					Low	High	Low	High					Low	High				
Sociodemographic																		
Age range (years)																		
18–39	335	102.3	14.3	–10.2	–14.1	–6.2	<0.0001	–0.66	102.3	14.2	–9.8	–13.7	–5.8	<0.0001	–0.66			
40–49	186	100.5	14.2						100.2	14.8								
50–69	95	92.2	15.6						92.6	15.1								
Gender																		
Male	446	99.8	14.7	0.2	–2.2	2.3	0.8114	–0.11	100.7	14.8	–2.3	–4.7	0.1	0.061	ns	–0.15		
Female	216	100.0	15.7						98.4	15.2								
Level of education																		
No education completed	66	84.6	14.7	24.4	18.6	30.9	<0.0001	1.76	84.8	12.7	23.8	17.6	30.1	<0.0001	1.78			
Primary	312	96.9	13.6						97.2	13.6								
High school	226	106.1	12.6						106.0	13.4								
University	60	109.4	13.5						108.6	14.2								
Clinical profile																		
Deficit syndrome ^b																		
No	453	106.6	13.9	–9.8	–12.2	–7.4	<0.0001	–0.69	106.7	14.6	–9.9	–12.3	–7.6	<0.0001	–0.69			
Yes	209	96.8	14.5						96.8	14.1								
Treatment-related measures																		
Treatment adherence																		
Yes	542	100.8	14.7	–4.7	–7.8	–1.6	0.0041	–0.32	101.2	14.8	–6.0	–9.1	–2.9	0.0002	–0.41			
No	103	96.1	15.1						95.2	14.6								
Anticholinergic agents																		
No	567	100.9	14.8	–6.3	–9.4	–3.1	0.0002	–0.42	100.7	14.9	–4.3	–7.4	–1.2	0.0059	0.29			
Yes	105	94.7	15.2						96.4	15.3								
Treatment satisfaction ^c																		
Not at all	7	97.6	23.1	13.1	5.4	20.5	<0.0001	0.81	97.5	20.4	13.3	5.8	20.8	<0.0001	0.84			
Slightly satisfied ^c	69	90.5	16.5						90.8	15.3								
Moderately satisfied	172	98.6	12.6						97.9	12.9								
Very satisfied	370	102.1	14.8						102.5	14.7								
Extremely satisfied ^c	48	103.5	15.7						104.1	16.2								
Functional measures																		
Occupational status																		
Non-active	417	97.8	14.9	7.2	5.0	10.1	<0.001	0.51	98.4	14.8	5.6	3.3	8.4	<0.0001	0.39			
Active	204	105.3	14.6						104.3	15.2								
Currently a student																		
No	569	98.4	14.6	12.7	9.3	16.1	<0.001	0.92	98.6	14.5	11.6	8.2	15.0	<0.0001	0.80			
Yes	80	111.0	12.8						110.1	14.4								
Type of work																		
Non-qualified worker	121	102.0	14.3	7.2	0.0	14.3	0.071	ns	0.46	101.6	13.8	8.5	1.4	15.6	0.0115	0.59		
Qualified worker	54	103.5	11.1						104.9	11.9								
Qualified professional	25	109.1	16.2						110.1	15.7								
WHO DAS-S Disability personal care																		
No	473	103.4	13.8	–11.8	–14.1	–9.5	<0.001	–0.82	103.9	13.7	–13.3	–15.5	–11.0	<0.001	–0.96			
Yes	198	91.6	13.0						90.6	13.9								
WHO DAS-S Disability occupational functioning																		
No	195	105.9	13.4	–8.4	–10.8	–5.9	<0.001	–0.59	106.4	13.8	–9.0	–11.4	–6.6	<0.001	–0.56			
Yes	474	97.5	15.0						97.4	14.7								
WHO DAS-S Disability familiar functioning																		
No	257	105.2	13.4	–8.4	–10.6	–6.1	<0.001	–0.59	105.5	13.5	–8.8	–11.1	–6.1	<0.001	–0.63			
Yes	413	96.8	15.0						96.6	14.9								
WHO DAS-S Disability broad social context																		
No	153	106.9	13.7	–9.0	–11.5	–6.3	<0.001	–0.69	107.3	13.9	–9.5	–12.0	–6.9	<0.001	–0.67			
Yes	518	97.9	14.8						97.8	14.6								
WHO-DAS-S Length of disability																		
Less than one year	48	106.5	16.0	–8.0	–12.8	–3.5	<0.001	–0.51	106.2	16.7	–7.6	–12.0	–3.2	0.0029	–0.48			
One year or longer	534	98.7	14.9						98.7	14.7								
WHO DAS-S Specific skills																		
No	503	99.0	15.2	3.7	1.1	6.3	0.0032	0.25	99.1	15.2	3.4	0.8	6.0	0.0078	0.24			
Yes	169	102.7	14.1						102.6	14.2								

Statistical significance: *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, ****p < 0.0001, SES, standardized effect size (Cohen's d), effect size interpretation, Cohen's d, small 0.20, medium 0.50, large 0.80. WHO DAS-S, World Health Organization Disability Scale-Short Version (Janca et al., 1996; Sartorius et al., 1986).

^a For multiple categories, overall significance is reported but the mean difference, 95% IC and SES for the extreme categories are reported.

^b According to specific criteria for deficit syndrome (Arango et al., 1998; Arango et al., 2004; Kirkpatrick et al., 2000)

^c For treatment satisfaction, the lowest significant difference is reported, and the mean differences across categories ranged between 1.0 and 13.0 points.

Table 4
Relationship between clinical impression symptoms severity, disability and cognitive results in the EPICOG-SCH battery.

Measure (N = 672)	LNS	CFT	DSC	LM-Items	LM-Issues	EPICOG-SCH Battery Composite Scores		
	r	r	r	r	r	Unit Sum (UCS) r	Functional Weighted (FWCS) r	
Clinical Evolution								
Age of onset	-0.01	-0.05	-0.09*	0.01	-0.00	-0.06	-0.03	
Time of evolution (years)	-0.18***	-0.08*	-0.22***	-0.15***	-0.08*	-0.16**	-0.17**	
Relapses during last year (#)	-0.06	-0.03	0.05	-0.02	0.05	-0.02	-0.07	
CGI – Severity								
Global severity	-0.36***	-0.26***	-0.32***	-0.32***	-0.25***	-0.40***	-0.40***	
Cognitive symptoms	-0.37***	-0.34***	-0.33***	-0.32***	-0.25***	-0.44***	-0.44***	
Positive symptoms	-0.21***	-0.15**	-0.17***	-0.12**	-0.10*	-0.21***	-0.23***	
Negative symptoms	-0.34***	-0.26***	-0.28***	-0.33***	-0.26***	-0.40***	-0.38***	
Depressive symptoms	-0.17***	-0.14**	-0.17***	-0.04	-0.01	-0.14**	-0.18**	
WHO-DAS-S Total Sum Score								
Personal care	-0.38***	-0.33***	-0.31***	-0.28***	-0.20***	-0.41***	-0.44***	
Family and household	-0.35***	-0.31***	-0.27***	-0.23***	-0.14**	-0.36***	-0.40***	
Occupational functioning	-0.29***	-0.27***	-0.26***	-0.22***	-0.13**	-0.32***	-0.35***	
Functioning on broader social context	-0.29***	-0.25***	-0.23***	-0.23***	-0.19***	-0.33***	-0.33***	
Functioning on broader social context	-0.31***	-0.28***	-0.22***	-0.25***	-0.19***	-0.35***	-0.36***	

LNS, Letter-Number-Sequencing; CFT, Category Fluency Test; LM-Items, Logical-Memory Immediate Recall for Items; LM-Issues, Logical-Memory Immediate Recall for Issues; DSC, Digit-Symbol-Coding.

Stepwise multiple regression analysis included all variables related to disease course-related factors and gender, analyzing the contribution of these factors on subtypes and global composite scores for each patient's performance.

For FWCS, the resulting model for the multiple regression analysis ($R^2 = 0.06$, $p < 0.0001$) included years of disease evolution ($\beta = -0.35$, $p < 0.0001$), number of relapses during previous year ($\beta = -1.64$, $p = 0.004$), and age at first episode, which was not significant ($\beta = -0.154$, $p = 0.143$). Similarly, for UCS, the resulting model ($R^2 = 0.06$, $p < 0.001$), included the same factors, i.e., years of disease evolution ($\beta = -0.31$, $p = 0.0001$), number of relapses during previous year ($\beta = -1.43$, $p = 0.0100$).

For the subtests, for LNS, the model ($R^2 = 0.06$, $p < 0.0001$) included years of disease evolution ($\beta = -0.06$, $p < 0.0001$), number of relapses during previous year ($\beta = -0.30$, $p = 0.007$), and gender, which was not significant ($\beta = 0.49$, $p = 0.076$). For DSC, the model ($R^2 = 0.06$, $p < 0.0001$) included years of disease evolution ($\beta = -0.07$, $p < 0.0001$), age at onset ($\beta = -0.06$, $p = 0.001$), and number of relapses during previous year ($\beta = -0.18$, $p = 0.095$). Overall, the correlation between age at onset and years of disease evolution was $r = -0.22$, $p < 0.0001$.

For LM items, the model ($R^2 = 0.05$, $p < 0.0001$) included years of disease evolution ($\beta = -0.05$, $p = 0.0001$), number of relapses during previous year ($\beta = -0.27$, $p = 0.020$) and gender, which was not significant ($\beta = -0.50$, $p = 0.077$).

For LM issues, the model ($R^2 = 0.02$, $p = 0.005$) included gender ($\beta = -0.73$, $p = 0.008$) and number of relapses during previous year ($\beta = -0.01$, $p = 0.072$), which was not significant.

For CFT, the model ($R^2 = 0.02$, $p < 0.0001$) included years of disease evolution ($\beta = -0.035$, $p = 0.015$), also but not significant number of relapses during previous year ($\beta = -0.022$, $p = 0.061$) and age at onset ($\beta = -0.038$, $p < 0.085$).

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

*** $p < 0.001$.

Standard Effect Size (SES) for Cognitive Performance by Clinical Profile
N=672

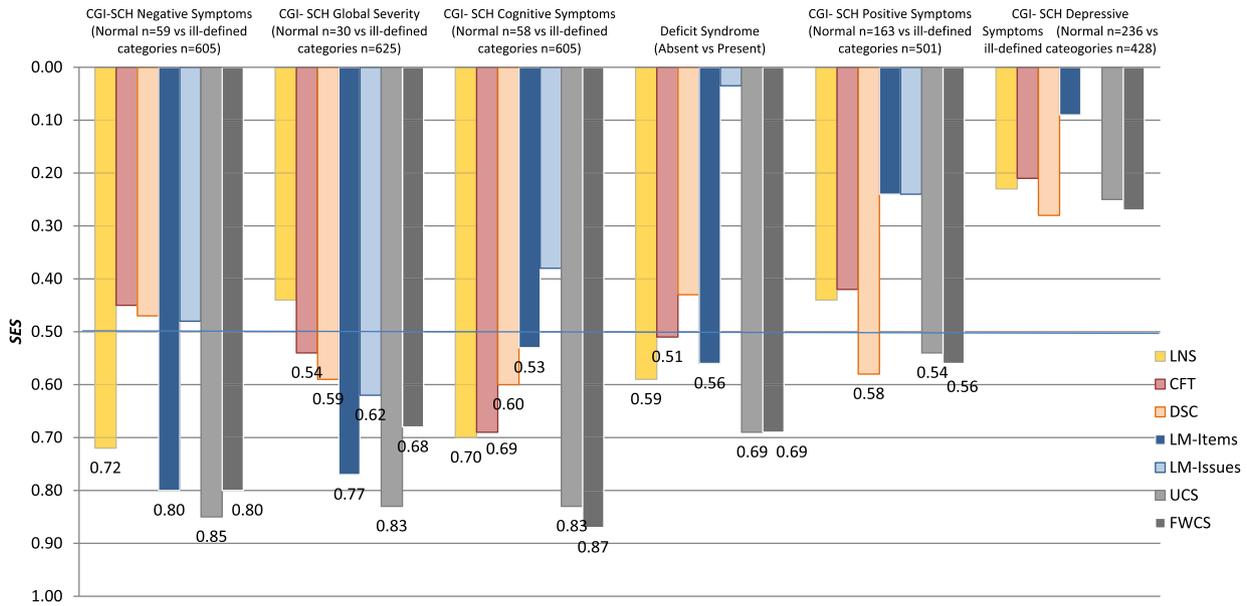


Fig. 1. Standardized effect sizes (SES) by subtest and Composite Scores according to the patients' clinical profile symptom severity. For each EPICOG-SCH measure, patients at each level of symptom severity were compared following categorization of severity where those subjects at "Not Present" category were compared versus subjects at the all other ill-defined categories" grouped in a single category. SES values obtained from other published sources comparing healthy control groups and schizophrenia patient groups can be used as a reference to better understand the comparison of performance across schizophrenia patients having different clinical profiles. Commonly, negative or positive SES value depends on how the author has reported the comparison, but it consistently indicates impairment in the schizophrenia group compared to the healthy control group. The oldest meta-analysis reported a mean SES for Global Verbal Memory subtests $d = 1.41$ and for Word Fluency $d = 1.15$, reporting 22 SES values from 204 studies to index schizophrenia versus control groups (Heinrichs and Zakzanis, 1998). Subsequent results showed Hedge's g for DSC $g = -1.55$, Category Fluency $g = -1.21$, LNS $g = -1.02$ and Story Memory $g = -1.41$, with data from 100 studies including healthy controls and 9048 people with schizophrenia (Schaefer et al., 2013). More recently, results have been reported for Letter-Number Sequencing $d = -0.95$ and Verbal Capacity $d = -0.89$, and the average SES for all Memory Tasks $d = -0.95$ was reported by comparing the relative size of group effects with 1101 healthy controls and 58 schizophrenia patients (Haut et al., 2015).

measures an inverse linear relationship between cognitive performance and natural course factors (Table 4); for both Composite Scores the resulting regression models included *Years of Disease Evolution* and *Number of Past Year Relapses*, and for the individual subtests the same two factors were related to the performance on Memory/Working

Memory subtests (LNS and LM Items). The same two factors plus *Age at Onset* were significantly related to the performance on Information Processing Speed (DST). For Memory (LM-Issues) significant contributors to the model where *Number of Relapses during the Past Year* and *Gender*; for CFT performance only *Years of Disease Evolution* contributed significantly.

Results of FWCS and CGI-SCH Subscales
N=672

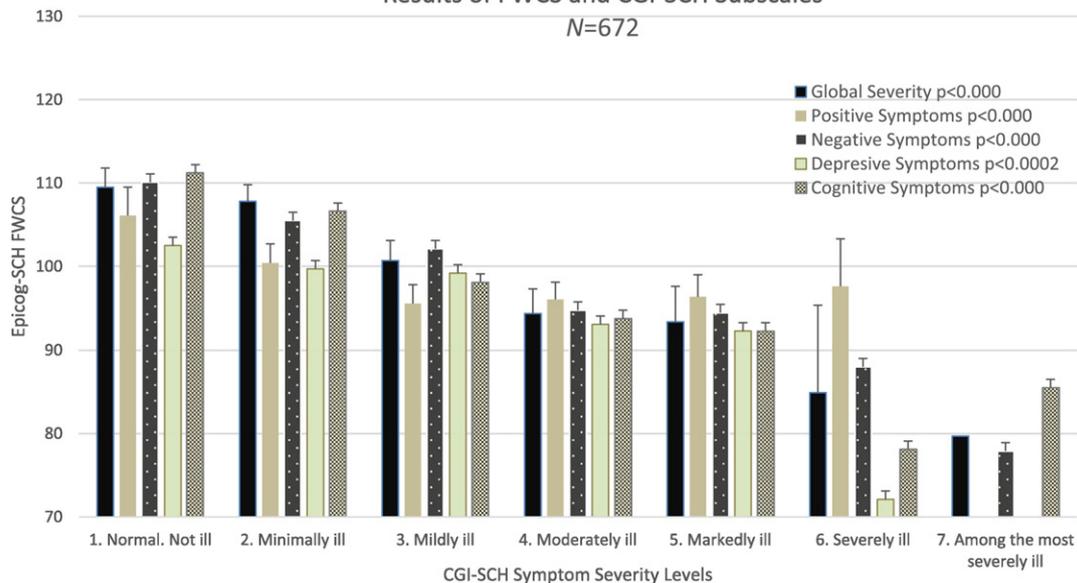


Fig. 2. Relationship in the EPICOG-SCH between FWCS results and CGI-SCH symptom severity subscales. Battery EPICOG-SCH, composite score FWCS mean and 95% CI for each category of severity on CGI-SCH subscales. FWCS scores are significantly related to symptom severity: more ill patients show lower cognitive performance as measured by FWCS scores.

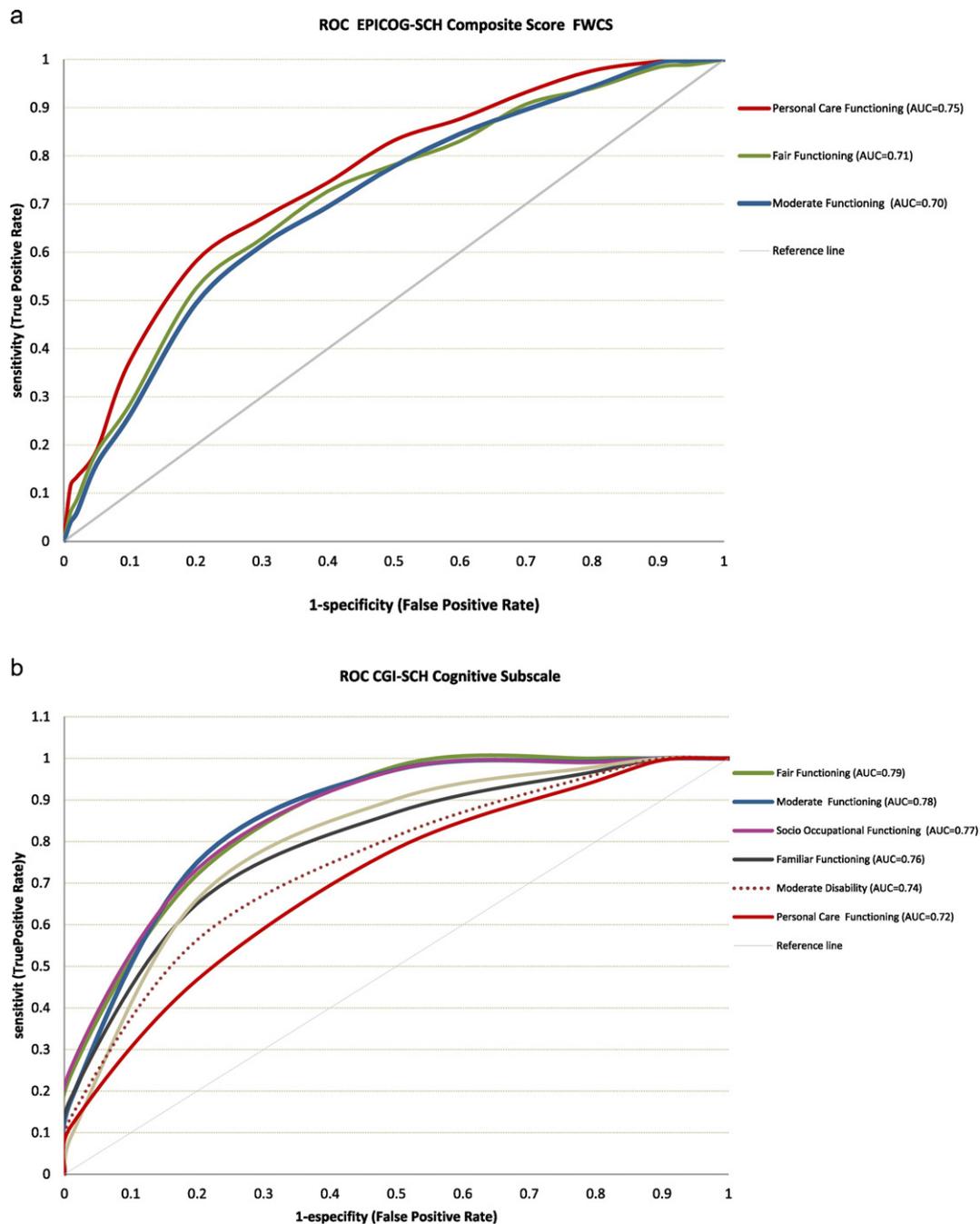


Fig. 3. ROC curves to identify functional-disability status based on different diagnostic tools. ROC Receiver Operating Characteristics, FWCS Functional regression-Weighted Composite Score, AUC, Area under the Curve. Fig. 3a ROC curves to identify functional outcomes based on cognitive testing from EPICOG-SCH brief battery FWCS. Only models with AUC results ≥ 0.70 are presented. An area of 1 represents a perfect test; an area of 0.5 represents a worthless test. Classification of the accuracy of a diagnostic test according to AUC: 0.5 = No Discrimination, 0.6–0.7 Poor, 0.7–0.8 Acceptable (fair), 0.8–0.9 Excellent (good) > 0.9 Outstanding. Fig. 3b ROC curves to identify functional outcome based on Clinician Impression scale CGI-SCH Cognitive Subscale (Haro et al., 2003) considering all information available from patient's open question and cognitive testing from individual subtests performance.

3.2. Battery performance and discriminative capacity

Patients who were actively working or engaged in types of work that required greater qualifications obtained significantly higher EPICOG-SCH battery scores (see Table 3). Performance on the battery as measured by UCS and FWCS was inversely and moderately associated with the level of functional disability assessed with the WHO-DAS-S. The strongest relationship was found between cognitive performance and Disability on Personal Care, followed by Disability on Social Functioning. We also observed that patients with disability lasting longer than one

year performed nearly -0.5 SD worse than those with disability lasting less than one year.

Based on ROC analysis, compared with the UCS, the FWCS provided more accurate diagnostic results in distinguishing moderately functional patients under different models (see Supplementary Table 1), i.e. the FWCS showed fair discrimination accuracy values with areas under the curve (AUC) > 0.70 in identifying no functional-disability status under different models tested (see Fig. 3). In the Personal Care dimension, the model to identify no disability performed the best, resulting in an AUC = 0.75, 95% CI 0.71 to 0.79; followed by the model to identify

patients defined as with low-moderate disability (none or disability up to 2 domains), with an AUC = 0.70, 95% CI 0.66 to 0.74; and finally the model to identify patients defined with low disability (none or disability in just 1 domain), with an AUC = 0.71, 95% CI 0.66 to 0.76.

At an FWCS mean score of 100, the discrimination power represented by the likelihood ratio (i.e., diagnostic odds) ranged between 3.7 and 4.7 depending on the model tested, indicating that following the administration of the battery, a cut-off ≥ 100 would increase the probability of correctly identifying patients with no or moderate functional impact by up to 4.7 times. Moreover, the confirmatory power of the battery exhibited low but interesting discriminative properties, as shown by the positive and negative likelihood ratios of LR+ ranging from 1.7 to 2.3 and LR- from 0.4 to 0.5. This result indicates that a positive cognitive test was found among moderately functional patients up to 2.3 times more often than among patients with more severe impaired functionality and that a negative result in the battery decreases the possibility of having only moderate functionality impact by up to 0.5 times (and increases the possibility of having more severe disability by up to 0.5 times).

Regarding the sensitivity and specificity, the results showed good sensitivity, but low specificity, at specific cut-off scores. The best balance between both indexes was found at an FWCS cut-off score of 96, i.e., < 0.5 SD below the mean, at which the sensitivity ranged from 0.72 to 0.74 and the specificity ranged from 0.56 to 0.62 depending on the model tested; as the obtained FWCS scores decreased, the specificity progressively decreased.

4. Discussion

The brief battery EPICOG-SCH is based on 4 subtests demonstrated to be key in schizophrenia, and it has proven useful for screening to determine for the cognitive impact of schizophrenia in clinically stable outpatients. This battery showed good internal consistency, and the derived Composite Scores showed a relationship with patient sociodemographic profile and as well as association with clinical features of schizophrenia, including the presence of Deficit Syndrome. Furthermore, the battery demonstrated an adequate relationship with patient functional status (i.e., work situation, global disability and specific disabilities in daily life) and to have an adequate discriminative capacity to identify patients with no or a low-moderate global impact on functional outcomes related to mental health and complementary to clinician's impression.

The EPICOG-SCH is not a comprehensive battery but a brief one, and for that reason, it is a good candidate to be included as a screening tool to explore and monitor cognitive status in regular outpatient follow-up visits. Although the length of a test battery for evaluating cognitive status or changes in clinical settings is not established, there is some consensus that small batteries can be as sensitive as longer ones (Fervaha et al., 2014a; Hurford et al., 2011; Keefe et al., 2016). It is important to mention that based on post hoc analysis of studies with large study samples, ultra-brief batteries covering the assessment of the *processing speed* and *working memory* domains are recognized valid and efficient indicators of overall cognitive functioning in schizophrenia; furthermore these domains are also related to patient functional outcomes (Fervaha et al., 2014a; Shelton et al., 2009). Subtest selection for the EPICOG-SCH was guided not only by well-defined assessment objectives but also by existing practical limitations such as the availability of country normative data and its usability features (in simplicity of administration and scoring directions, administration time required, a need for minimal material, the use of well-known neuropsychological tasks), among others. Hence, this battery includes key subtests for schizophrenia such as those mentioned in existing brief or ultra-brief batteries (i.e., *processing speed* and *working memory* such as in the BNA) and includes the measurement of *Executive Functioning* and *Verbal Memory*, based on evidence that these domain are related to a patient's occupational situation or quality of life (Nuechterlein et al., 2008);

therefore, the EPICOG-SCH included the CFT and the Immediate LM subtest. In summary, the EPICOG-SCH was not based on a post-hoc analysis of existing data, but on an ad hoc innovation that addresses a need that was unmet, when the project started, and it was validated through a homogenous patient sample in terms of clinical and treatment stability.

4.1. Relationship to sociodemographic and clinical factors

Similar to the results of other batteries, the EPICOG-SCH showed an association to sociodemographic factors and, as expected, effects of age and education level. Regarding gender, differences found at the subtest level were small and not visible when the performance was combined in global Composite Scores. This observation in such a large sample supports the idea that if differences do exist, they are not large. However, in addition to exploring differences between genders, further data analysis is needed to explore gender differences in terms of domains rather than individual subtests or global scores. Past research concluded that women have specific advantage in executive functioning (Karilampi et al., 2011) or even no differences were found when compared to normal population (Bozikas et al., 2010).

Overall, the Composite Scores were sensitive to the severity of the patient's clinical symptom profile. When comparing subjects with different symptom severities, we observed that differences on battery performance in both battery Composite Scores ranged from an SES of -0.56 to -0.87 for larger differences, to an SES 1.20, for the Global Disease severity subscale when FWCS performance of subjects at the extreme severity categories were compared. It has been broadly accepted that schizophrenia is associated with cognitive impairment of approximately 1 SES compared with healthy subjects (Schaefer et al., 2013). In this regard, our study indicated that similar SES differences can be found within a sample of schizophrenia patients, with different degrees of clinical symptom severity. Schaefer et al., 2013 published a meta-analysis based on data from 100 studies including healthy controls and 9048 people with schizophrenia in which a grand mean effect size of Hedges $g = -1.03$ was reported across all cognitive tests when schizophrenia patients and controls were compared; most measure-by-measure and domain-level SES values fell within the medium to large range (-0.63 to -1.11), and larger SES values observed for the DSC $g = -1.55$. Other published reviews comparing patients with healthy subjects, reported SESs ranging from -0.85 for Memory Tasks (Haut et al., 2015) to -1.55 for the DSC (Heinrichs and Zakzanis, 1998) or $g = -1.21$ for the CFT (Schaefer et al., 2013). In our study, SES calculations and a between-subjects design enabled us to confirm the relationship between studied factors but did not allow for a generalization of the results (Lakens, 2013). This is because Cohen's d effect size can be influenced by several factors related to the sample's features such as heterogeneity of the studied measures.

The severity of *Negative Symptoms* and *Global Disease* was strongly associated with Verbal Immediate Memory/Working Memory (LM, LNS) and the severity of *Positive Symptoms* to Information Processing Speed (DSC). The association between the severity of *Negative Symptoms* and memory is consistent with results reported by previous researchers (Faerden et al., 2009; Faerden et al., 2013; Roth et al., 2004) and recently, has been confirmed using reliable tools to assess apathy dimensions and negative symptoms (Raffard et al., 2016). Factors such as the emotion toward stimuli novelty during information processing have been analyzed and were shown to play an important role in intermediating this relationship. Additionally, the relationship between "amotivation" and cognition has been extensively explored, and "effort" has been identified as the mediator between motivation and cognition (Fervaha et al., 2014b; Foussias et al., 2015). Despite the existing body of research in this field, the relationship has not yet been described. As previously suggested, contemporary neuropsychological assessment requires the assessment of other factors that may contribute to low cognitive functioning (Harvey, 2012), therefore future research would

benefit from including a self-measurement of subjective *motivation and effort* associated to each cognitive task and also a measure of reliability of the evaluation session made by the clinician administering the tests.

The presence of *Deficit Syndrome* (Kirkpatrick et al., 2000; Arango et al., 1998; Arango et al., 2004) showed a pattern similar to that of the severity of *Negative Symptoms* (Verbal Immediate Memory/Working Memory) but adding a medium effect on Executive performance (CFT). Overall, the identified differences were not large, a finding that is consistent with previous research indicating that the deficit subtype of schizophrenia is not markedly distinct from non-deficit schizophrenia in terms of neurocognitive performance (Fervaha et al., 2015). Along these lines, recent research showed that deficit patients tend to perform worse on cognitive tests; however the magnitude of this effect is relatively modest, translating to over 70% overlap in scores between groups. However, small differences related to working memory and executive functioning might have a substantial impact on functional outcomes (Zaragoza Domingo et al., 2015). Similar batteries such as RBANS did not find relationship between cognitive performance and patient clinical symptoms, as measured by BPRS ratings at a short-term follow-up (Gold et al., 1999) but at a long-term follow-up, greater psychiatric symptom severity as measured by the PANSS was associated with lower cognitive performance on specific indexes (Immediate Memory and Attention) (Dickerson et al., 2014).

The EPICOG-SCH battery has proven sensitive to clinical profile and symptom severity; however a causal relationship between these factors cannot be confirmed by a cross-sectional design study, and prospective cohort studies are needed. Given our results, we only can hypothesize that during stable periods of schizophrenia, cognition may not be a static feature of the disease, and might instead be linked to fluctuations as symptom severity varies naturally across short periods of time and therefore co-varies with clinical course. If this hypothesis is confirmed with prospective cohort studies, it could have important methodological implications for clinical trials targeting cognition in schizophrenia.

4.2. Relationship to functional status

The EPICOG-SCH Composite Scores showed a significant medium-to-large relationship to patient functional status in terms of work situation and disability in daily life as measured by the WHO-DAS-S. Additionally they showed a large effect on specific domains such as *Personal Care and Broad Social Functioning* and, a moderate effect for *Occupational and Familial Functioning*.

In terms of correlations EPICOG-SCH Composite Scores showed higher correlations with functional measures than individual subtests did ($r = 0.44$) as expected (Harvey, 2012). In addition to substantial differences in measurement methods used, other similar batteries also reported this relationship; higher performance on RBANS was related to being actively employed (employment time) after controlling for educational differences ($p < 0.01$) (Gold et al., 1999), BACS performance was strongly related to functional measures such as everyday living skills ($r = 0.56$) and independent living skills ($r = 0.48$) (Keefe et al., 2006); and also differences in MCCB Composite Score results were found between patients as a function of employment status ($p < 0.05$) (August et al., 2012).

The battery's summary global scores provided an overall reliable index of how well the patient performed in multiple domains affected in schizophrenia. Generally speaking, although unit-weight Composite Scores might work well in a number of situations, regression weighted scores have been showed to be a good solution, in other contexts, for calculating a battery Composite Score (Bobko et al., 2016). The latter is a more accurate approach based on maximizing the linear relationship between the predictors (the cognitive subtest scores) and the prediction of a patient's functional outcome (number of areas of disability/functionality). In our study, compared to the UCS, the FWCS provided a more useful summary and consequently performed better in the ROC analysis in its capacity to relate cognition with a patient's

functionality; therefore, the FWCS has a potential application in clinical practice as complementary information to confirm or predict a patient's functional outcome. When the battery is used by clinicians, the accuracy to identify patients with only low-moderate functional disability would improve in a range of 3 to 7 times at a FWCS cut off ≥ 100 . This accuracy can be understood as the capacity of the battery to help clinicians identify patients by using an objective measure with only low-moderate functional impact (potential functional daily life), thereby complementing the clinical assessment based on interviews. Actually, this result is not a large improvement per se on diagnostic power, but a small improvement that can be meaningful from the mental health standpoint. Along these lines, the information provided by the battery improves the clinician's accuracy to nearly "good" accuracy to identify those patients with a Fair Functional status (see Fig. 3).

Our results have some shortcomings arising from the observed imbalance between sensitivity and specificity. These shortcomings can only be compensated, when determining the best cut off score to use in clinical practice, by analyzing its consequences, for the patient, caregivers or health system, of an incorrect prognosis made with the battery. Methodologically, increase in specificity can be achieved by applying age and education corrections, mainly with adults who are relatively old or poorly educated. This method ensures that cognitive performance is isolated from contextual matters so that each individual is viewed in relation to others based on age, education and gender (Heaton et al., 1999). However, when using corrected norms, it should be noted that education in schizophrenia is not always completed on time due to the natural disease course, consequently correction factors need to be considered on an individual basis. EPICOG-SCH group is using regression-based methods to produce corrected norms (van der Elst et al., 2011; Guardia-Olmos et al., 2015) that will be made available to clinicians as the website based tools for calculation of exact Composite Scores.

4.3. Assessing cognition in clinical practice

In clinical settings, the use of a battery with available normative data from both the general population and a disease-specific population allows for the interpretation of results at two levels: first, understanding a patient's cognitive state compared with that of the reference population, and second, understanding cognitive impact of the disease in relation to other patients with same condition. Within this project, we have co-normed well-known cognitive subtests, improving the comparison of different tests administered at the same time and within the same normative population (Smith and Ivnik, 2003). There is a lack of consensus regarding the best methods for assessing cognitive change in clinical practice, although cognitive impairment is as important as functional disability as a treatment target. Cognitive measures to be valid need to have strong test-retest reliability, validity, correlations with functional outcomes, minimal practice effects, sensitivity to diagnostic differences, and sensitivity to treatment (intervention) effects. In addition they should be practical for testers to administer and tolerable for patients (Keefe et al., 2016).

Similar to other well validated cognitive batteries for schizophrenia, the EPICOG-SCH battery (1) covers key domains that are commonly reported to be affected in schizophrenia, including processing speed, executive functioning and working memory/verbal memory (other brief batteries such as RBANS are less specific while others such as B-BCATS, BCA or BNA are too brief and do not include all these domains) (2) can be administered within a medium evaluation time of ~20' (not as long as the MCCB which requires 60–90' and the RBANS or BACS which require nearly 30' or more) (3) does not require any extra material other than paper and pencil (other batteries such as the BACS or MCCB require additional items) (4) includes only traditional neuropsychological tasks that are well known by Mental Health professionals (other batteries such as SCIP or MCCB include some less known tasks) (5) requires minimal training for evaluators and the guidance included

in the test manual seems to be sufficient to allow experienced clinicians to administer and score the battery (other batteries such RBANS, MCCB require more intensive training).

The EPICOG-SCH approach allows clinicians first, to quantify cognitive status at the single subtests and Composite Scores levels useful to establish a baseline or follow up cognitive measurement; second, to identify the presence of cognitive impairment (provided that country normative data from general population exist for each subtest included in the battery); third, to locate and understand patient performance within the normative sample of schizophrenia patients (Supplementary Tables 2–6); and fourth, to use the FWCS to predict the potential impact of cognition on functional outcomes by considering the cut off as reference (cut-off < 96). Eventually, setting a baseline for patient's cognitive performance using the EPICOG-SCH would allow clinicians to monitor cognition across routine visits and fluctuations across the course of the disease or in response to therapeutic interventions or drug adjustments.

Future research should address additional features of this battery, such as test-retest stability over time for frequent measurement. It is important to highlight that the stability of subtests included in the EPICOG-SCH battery has been widely described and published elsewhere (Lezack et al., 2004; McCaffrey, 2000) and was one of the main criteria for its inclusion in this battery. Other features such as sensitivity to diagnostic differences and to intervention effects also need to be confirmed. Furthermore alternative forms should be developed for repeated measurements over short time intervals.

Regarding limitations, it is important to highlight that the EPICOG-SCH battery does not evaluate all the relevant domains in this condition, i.e., Attention-Vigilance, Visual Learning and Memory, Reasoning and Problem Solving and Social Cognition, which can be found included in more comprehensive tools as MCCB. Clinicians who aim to explore these dimensions need to use a more comprehensive battery because the EPICOG-SCH does not provide a full picture and covers some of the cognitive skills affected by this disease; indeed, it is limited to the above mentioned domains of processing speed, executive functioning and working memory/verbal memory. The EPICOG-SCH can be especially useful in clinical settings with time constraints; however it does not provide a complete picture of patient cognitive status or enough information to establish cognitive rehabilitation plans. These factors are important to consider when evaluating our results.

It should be noted that the patients studied in the present paper were clinically stable and had mild to moderate degrees of severity, thus compromising the external validity of the results in other populations of outpatients with more severe schizophrenia. Consequently, to increase the external validity, a sensitivity analysis that included all patients in the project (N = 848) will be completed in the future to confirm our findings and further investigate the effects, in terms of direction and magnitude, of our observed results when patient heterogeneity is increased.

4.4. Clinical implications and conclusions

Although other brief and ultra-brief batteries exist, the EPICOG-SCH successfully achieved its objectives of serving as a brief cognitive battery that captures cognitive performance related to patients' functional outcomes in daily living using well-known classical subtests currently available in a number of countries and languages. The battery has proven to be useful to screen for cognitive impact of schizophrenia with normative data, and its functional regression-weighted Composite Score is an efficient complement to routine clinical interviews that aim to confirm patients' potential functional outcomes. Furthermore, this battery is useful for monitoring cognition during routine outpatient follow-up visits. Because the calculation method is available and patient-normative data are presented, the battery is a clinical outcome assessment instrument ready to screen cognitive impact and monitor clinically stable outpatients during maintenance drug or behavioral therapy.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.scog.2017.03.001>.

Contributors

Mrs. S. Zaragoza Domingo, Dr. J. Bobes and Dr. P. García-Portilla designed the study and wrote the protocol. Mrs. C. Morralla managed the literature searches (Mrs. Claudia Morralla died on October 2016). Statistical analysis was performed by Dr. García-Portilla. All authors contributed to and approved the final manuscript. See Appendix 1 for a complete list of participating investigators.

Role of funding source

Funding for this study was partially provided by Sanofi-Aventis and Neuropsychological Research Organization s.l. (PSYNCRIO).

Acknowledgements

The authors thank Dolors Badenes Guia, MA at the Dementia Unit of Hospital Mutua de Terrassa for her advice on cognitive testing and for the use of normative data in clinical settings and Manuel de Gracia Blanco, PhD from the Psychology School at the University of Girona for his continuous advice on methodology. We also thank Eduardo Doval Dieguez, PhD from the Methodology and Methodological of Behavioral Sciences Department at the Autònoma University of Barcelona (UAB) and María Quintana, PhD of Brain, Cognition and Behavior: Clinical Research, Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital de Terrassa, Spain for their contribution to the psychometric data analysis. In addition, we thank Montse Pérez, Marta Soria, Abigail Torrens and Maite Artes, PhD from Adelphi S.L, Spain for their assistance with the statistical analysis. Additionally, we thank Mireia Puig-Palma and Beatriz Gancedo-Villegas from the Neuropsychological Research Organization s.l. (PSYNCRIO) for their contribution to data collection and technical support. The authors also thank all of the members of the EPICOG-SCH Study Group. The EPICOG-SCH Study Group is a collaborative study team of investigators representing Spain's Public Mental Health Services. We also thank TEA Publishers in Spain for its technical support and for facilitating the licensing of the tests used and additional unpublished Spanish normative data for the WMS-III subtests. We thank Neus Rivera, Dr. Jordi Peña Casanova, PhD and Gonzalo Sánchez Benavides, PhD, from Parc de Salut Mar at the Autònoma University of Barcelona (UAB) for their assistance with the conversion of Escalar Scores of the Category Fluency Test – Animal raw scores adjusted by age and education based on the Spanish normative NEURONORMA project, and Dr. Joan Guardia Olmos, PhD, from the Department of Methodology of Behavioral Sciences at Universtat of Barcelona, for supporting the creation of normative data.

References

- American Psychiatric Association, 2002. *DSM-IV-TR. Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, cuarta edición, texto revisado. Editorial Masson, Barcelona, p. 911.
- Arango, C., Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., Carpenter Jr., W.T., 1998. The deficit syndrome: a domain of schizophrenia. *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines* 26, 180–186.
- Arango, C., Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., Carpenter, W.T., 2004. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur. Psychol.* 19, 21–26.
- August, S., Kiwanuka, J., McMahon, R., Gold, J., 2012. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): clinical and cognitive correlates. *Schizophr. Res.* 134, 76–82.
- Bakkour, N., Samp, J., Akhras, K., El, H.E., Soussi, I., Zahra, F., Duru, G., Kooli, A., Toumi, M., 2014. Systematic review of appropriate cognitive assessment instruments used in clinical trials of schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 216, 291–302.
- Benton, A.L., Hamscher, 1978. *Multilingual Aphasia Examination Manual* (revised). University of Iowa, Iowa City, IA.
- Bobko, P., ROTH, P., Buster, M., 2016. The usefulness of unit weights in creating composite scores: a literature review, application to content validity and meta-analysis. *Organ. Res. Methods* 10, 689–709.

- Bowie, C.R., Harvey, P.D., 2006. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2, 531–536.
- 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. *Biol. Psychiatry* 63, 505–511.
- Bozikas, V., Kosmidis, M., Peltekis, A., Giannakou, M., Nimatoudis, I., Karavatos, A., Fokas, K., Garyfallos, G., 2010. Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenia patients. *Aust N Z J Psychiatry* 44, 333–341.
- Casals-Coll, M., Sanchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., Pena-Casanova, J., 2013. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for verbal fluency tests. *Neurologia* 28, 33–40.
- Dickerson, F., Schroeder, J., Stallings, C., Origoni, A., Katsafanas, E., Schwienfurth, L., Savage, C., Khushalani, S., Yolken, R., 2014. A longitudinal study of cognitive functioning in schizophrenia: clinical and biological predictors. *Schizophr Res.* Volume 156, 248–253.
- Faerden, A., Vaskinn, A., Finset, A., Agartz, I., Ann, B.E., Friis, S., Simonsen, C., Andreassen, O.A., Melle, I., 2009. Apathy is associated with executive functioning in first episode psychosis. *BMC Psychiatry* 9, 1.
- Faerden, A., Barrett, E.A., Nesvag, R., Friis, S., Finset, A., Marder, S.R., Ventura, J., Andreassen, O.A., Agartz, I., Melle, I., 2013. Apathy, poor verbal memory and male gender predict lower psychosocial functioning one year after the first treatment of psychosis. *Psychiatry Res.* 210, 55–61.
- Fervaha, G., Agid, O., Foussias, G., Remington, G., 2014a. Toward a more parsimonious assessment of neurocognition in schizophrenia: a 10-minute assessment tool. *J. Psychiatr. Res.* 52, 50–56.
- Fervaha, G., Zakzanis, K.K., Fousias, G., Graff-Guerrero, A., Agid, O., Remington, G., 2014b. Motivational deficits and cognitive test performance in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 71, 1058–1065.
- Fervaha, G., Agid, O., Fousias, G., Siddiqui, I., Takeuchi, H., Remington, G., 2015. Neurocognitive impairment in the deficit subtype of schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*
- Fioravanti, M., Bianchi, V., Cinti, M.E., 2012. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated meta-analysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry* 12, 64–84.
- Foussias, G., Siddiqui, I., Fervaha, G., Mann, S., McDonald, K., Agid, O., Zakzanis, K.K., Remington, G., 2015. Motivated to do well: an examination of the relationships between motivation, effort, and cognitive performance in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 166, 276–282.
- Galderisi, S., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Mucci, A., Bucci, P., Rucci, P., Gibertoni, D., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Biondi, M., Brugnoli, R., Dell'Osso, L., De, R.D., Di, E.G., Di, G.M., Fagiolini, A., Marchesi, C., Monteleone, P., Oldani, L., Pinna, F., Roncone, R., Sacchetti, E., Santonastaso, P., Siracusano, A., Vita, A., Zeppego, P., Maj, M., 2014. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry* 13, 275–287.
- Gold, J.M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1997. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 159–165.
- Gold, J.M., Queern, C., Iannone, V.N., Buchanan, R.W., 1999. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia I: sensitivity, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry* 156, 1944–1950.
- Green, M.F., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 153, 321–330.
- Green, M.F., Harvey, P.D., 2014. Cognition in schizophrenia: past, present, and future. *Schizophr Res Cogn.* 1, e1–e9.
- 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"? *Schizophr. Bull.* 26, 119–136.
- Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K., 2004a. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr. Res.* 72, 41–51.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Gold, J.M., Barch, D.M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F., Goldberg, T.E., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kern, R.S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D.R., Zalcman, S., Marder, S.R., 2004b. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICS conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol. Psychiatry* 56, 301–307.
- Guardia-Olmos, J., Pero-Cebollero, M., Rivera, D., Rango-Lasprilla, J.C., 2015. Methodology for the development of normative data for ten Spanish-language neuropsychological tests in eleven Latin American countries. *Neuro Rehabilitation* 37, 493–499.
- Haro, J.M., Kamath, S.A., Ochoa, S., Novick, D., Rele, K., Fargas, A., Rodriguez, M.J., Rele, R., Orta, J., Kharbeng, A., Araya, S., Gervin, M., Alonso, J., Mavreas, V., Lavrentzou, E., Liontos, N., Gregor, K., Jones, P.B., 2003. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 16–23.
- Harvey, P.D., 2012. Clinical applications of neuropsychological assessment. *Dialogues Clin. Neurosci.* 14, 91–99.
- Harvey, P.D., Bowie, C.R., Loebel, A., 2006a. Neuropsychological normalization with long-term atypical antipsychotic treatment: results of a six-month randomized, double-blind comparison of ziprasidone vs. olanzapine. *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci.* 18, 54–63.
- Harvey, P.D., Koren, D., Reichenberg, A., Bowie, C.R., 2006b. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr. Bull.* 32, 250–258.
- Haut, K.M., Karlsgodt, K.H., Bilder, R.M., Congdon, E., Freimer, N.B., London, E.D., Sabb, F.W., Ventura, J., Cannon, T.D., 2015. Memory systems in schizophrenia: Modularity is preserved but deficits are generalized. *Schizophr. Res.* 168, 223–230.
- Heaton, R.K., Avitable, N., Grant, I., Matthews, C.G., 1999. Further crossvalidation of regression-based neuropsychological norms with an update for the Boston Naming Test. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 21, 572–582.
- Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426–445.
- Hurford, I.M., Marder, S.R., Keefe, R.S., Reise, S.P., Bilder, R.M., 2011. A brief cognitive assessment tool for schizophrenia: construction of a tool for clinicians. *Schizophr. Bull.* 37, 538–545.
- Janca, A., Kastrup, M., Katschnig, H., Lopez-Ibor Jr., J.J., Mezzich, J.E., Sartorius, N., 1996. The World Health Organization Short Disability Assessment Schedule (WHO DAS-S): a tool for the assessment of difficulties in selected areas of functioning of patients with mental disorders. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 31, 349–354.
- Joyce, E.M., 2013. Cognitive function in schizophrenia: insights from intelligence research. *Br. J. Psychiatry* 203, 161–162.
- Karilampi, U., Hellind, L., Archer, T., 2011. Cognition and global assessment of functioning in male and female outpatients with schizophrenia spectrum disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.* 199, 445–448.
- Keefe, R.S., 2012. Cognition. In: Krauss, M., Keefe, R. (Eds.), *Guide of Assessment Scales in Schizophrenia*. Springer Healthcare, p. 15.
- Keefe, R.S., Goldberg, T.E., Harvey, P.D., Gold, J.M., Poe, M.P., Coughenour, L., 2004. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr. Res.* 68, 283–297.
- Keefe, R.S., Bilder, R.M., Harvey, P.D., Davis, S.M., Palmer, B.W., Gold, J.M., Meltzer, H.Y., Green, M.F., Miller, D.D., Canive, J.M., Adler, L.W., Manschreck, T.C., Swartz, M., Rosenheck, R., Perkins, D.O., Walker, T.M., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Lieberman, J.A., 2006. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology* 31, 2033–2046.
- Keefe, R.S., Haig, G.M., Marder, S.R., Harvey, P.D., Dunayevich, E., Medalia, A., Davidson, M., Lombardo, I., Bowie, C.R., Buchanan, R.W., Bugarski-Kirola, D., Carpenter, W.T., Csernansky, J.T., Dago, P.L., Durand, D.M., Frese, F.J., Goff, D.C., Gold, J.M., Hooker, C.I., Kopelowicz, A., Loebel, A., McGurk, S.R., Opler, L.A., Pinkham, A.E., Stern, R.G., 2016. Report on ISCTM consensus meeting on clinical assessment of response to treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 42, 19–33.
- Kern, R.S., Gold, J.M., Dickinson, D., Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Baade, L.E., Keefe, R.S., Mesholam-Gately, R.I., Seidman, L.J., Lee, C., Sugar, C.A., Marder, S.R., 2011. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophr. Res.* 126, 124–131.
- Kirkpatrick, B., Kopelowicz, A., Buchanan, R.W., Carpenter Jr., W.T., 2000. Assessing the efficacy of treatments for the deficit syndrome of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 22, 303–310.
- Lakens, D., 2013. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front. Psychol.* 4, 863.
- Lennertz, L., An der, H.W., Kronacher, R., Schulze-Rauschenbach, S., Maier, W., Hafner, H., Wagner, M., 2016. Smaller than expected cognitive deficits in schizophrenia patients from the population-representative ABC catchment cohort. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 266, 423–431.
- Lezak, M.D., Howieson, B., Loring, D.W., 2004. *Neuropsychological Assessment*. fourth ed. Oxford University Press, New York, pp. 518–521.
- McCaffrey, R.J., 2000. *Practitioner's Guide to Evaluating Change with Neuropsychological Assessment Instruments*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York.
- Montgomery, S.A., van Zwieten-Boot, B., 2007. ECNP consensus meeting. Negative, depressive and cognitive symptoms of schizophrenia. Nice, March 2004. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 17, 70–77.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., Essock, S., Fenton, W.S., Frese III, F.J., Gold, J.M., Goldberg, T., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Weinberger, D.R., Young, A.S., Zalcman, S., Marder, S.R., 2008. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry* 165, 203–213.
- Palmer, B.W., Dawes, S.E., Heaton, R.K., 2009. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol. Rev.* 19, 365–384.
- Pena-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Cerulla, N., Molinuevo, J.L., Ruiz, E., Robles, A., Barquero, M.S., Antunez, C., Martinez-Parra, C., Frank-García, A., Fernandez, M., Alfonso, V., Sol, J.M., Blesa, R., 2009. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 24, 395–411.
- Pino, O., Guilera, G., Rojo, J.E., Gomez-Benito, J., Bernardo, M., Crespo-Facorro, B., Cuesta, M.J., Franco, M., Martinez-Aran, A., Segarra, N., Tabares-Seisdedos, R., Vieta, E., Purdon, S.E., Diez, T., Rejas, J., 2007. Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophr. Res.*
- Purdon, S.E., 2005. The Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP): Instructions and Three Alternate Forms. PNL, Inc., Edmonton, Alberta.
- Raffard, S., Gutierrez, L.A., Yazbek, H., Larue, A., Boulenger, J.P., Lancon, C., Benoit, M., Faget, C., Norton, J., Capdevielle, D., 2016. Working memory deficit as a risk factor for severe apathy in schizophrenia: a 1-year longitudinal study. *Schizophr. Bull.* 42, 642–651.
- Roth, R.M., Flashman, L.A., Saykin, A.J., McAllister, T.W., Vidaver, R., 2004. Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *Am. J. Psychiatry* 161, 157–159.
- Sartorius, N., Jablensky, A., Korten, A., Ernberg, G., Anker, M., Cooper, J.E., Day, R., 1986. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol. Med.* 16, 909–928.
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D.R., Dickinson, D., 2013. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr. Res.* 150, 42–50.

- Shelton, J.T., Elliott, E.M., Hill, B.D., Calamia, M.R., Gouvier, W.D., 2009. A comparison of laboratory and clinical working memory tests and their prediction of fluid intelligence. *Intelligence* 37, 283.
- Smith, G., Ivnik, R., 2003. Normative neuropsychology. *Mild Cognitive Impairment. Aging to Alzheimer Disease*. Oxford University Press, New York, pp. 63–68.
- Taylor, M.J., Heaton, R.K., 2001. Sensitivity and specificity of WAIS-III/WMS-III demographically corrected factor scores in neuropsychological assessment. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 7, 867–874.
- van der Elst, W., Hurks, P., Wassenberg, R., Meijjs, C., Jolles, J., 2011. Animal verbal fluency and design fluency in school-aged children: effects of age, sex, and mean level of parental education, and regression-based normative data. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 33, 1005–1015.
- Velligan, D.L., Mahurin, R.K., Diamond, P.L., Hazleton, B.C., Eckert, S.L., Miller, A.L., 1997. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 25, 21–31.
- Velligan, D.L., DiCocco, M., Bow-Thomas, C.C., Cadle, C., Glahn, D.C., Miller, A.L., Biggs, M.M., Shores-Wilson, K., McKenzie, C.A., Crismon, M.L., 2004. A brief cognitive assessment for use with schizophrenia patients in community clinics. *Schizophr. Res.* 71, 273–283.
- Wechsler, D., 2001. *Escala de Memoria de Wechsler para Adultos. Manual de Aplicación y Corrección*. TEA Ediciones, Madrid.
- Wexler, B.E., Zhu, H., Bell, M.D., Nicholls, S.S., Fulbright, R.K., Gore, J.C., Colibazzi, T., Amat, J., Bansal, R., Peterson, B.S., 2009. Neuropsychological near normality and brain structure abnormality in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 166, 189–195.
- Wong, Q.J., Miller, M., Fiorito, A., Ireland, J., 2013. A snapshot of cognitive functioning: deriving a tool for the efficient assessment of cognition in schizophrenia and other chronic psychiatric disorders in a real-world inpatient setting. *Psychiatry Res.* 210, 375–380.
- Zaragoza Domingo, S., Bobes, J., García-Portilla, M., Morralla, C., 2015. Cognitive performance associated to functional outcomes in stable outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn.* 2, 146–158.

Supplementary Table 1. Models used to diagnose functioning-disability status and resulting ROC analysis.

	Patients Meeting the Model Definition Diagnose	Performance Based Cognitive Testing	Clinicians' Impression Based Scale
		EPICOG-SCH Composite Score FWCS	CGI-SCH Cognition Severity Subscale
Models for Functional / Disability Definition	N (%)	ROC- AUC*	ROC- AUC*
A) Functionality Definitions by Single Dimensions			
Personal Care Functionality (Yes) <i>Refers to personal hygiene, dressing, feeding, etc.</i>	473 (70.4)	0.75	0.72
Occupational Functionality (Yes) <i>Refers to functioning in paid activities, studying, homemaking, etc..</i>	195 (29.2)	0.67	0.75
Family and Household Functionality (Yes) <i>Refers to interaction with spouse, parents, children and other relatives, participation in household activities, etc.</i>	256 (38.4)	0.67	0.76
Broader Social Context Functionality (Yes) <i>Refers to performance in relation to community members, participation in leisure and other social activities, etc..</i>	153 (22.8)	0.68	0.75
B) Functionality Definitions as Combination of Dimensions			
Occupational and Social Functioning (Yes) <i>Combination of Occupational and Functional dimensions</i>	109 (16.3)	0.68	0.77
C) Functionality based on Number of Functional Dimensions[‡]			
Fair Functioning			
Yes (0-1 Dimension with Disability)	184 (27.4)	0.71	0.78
No (≥ 2 Dimension with Disability)	487 (72.6)		
Moderate Functioning			
Yes (0-2 Dimensions with Disability) [¶]	299 (44.6)	0.70	0.78
No (3-4 Dimensions with Disability)	372 (55.4)		

D) Definition based on Number of Dimensions with Disability

Moderate Disability

Disability Moderate (1-2 Domains with Disability)	206 (30.8)		
Disability Severe (3-4 Domains)	372 (55.7)	0.68	0.74

FWCS Functional Weighted Composite Score, ROC Receiver-Operating Curve, AUC Area Under the Curve, EPICOG-SCH (Zaragoza Domingo, 2'15), CGI-SCH Clinical Global Impression-Schizophrenia (Haro, 2003),

* $p < 0.001$ for all models.

‡ Severity based on WHO-DAS-S count of dimensions with a disability score > 0

¶ Frequency for Non Disability at all is $n=93$ (13.9)

Legend

Receiver Operating Characteristic (ROC) were created to correctly diagnose each model e.g., for Models A and B, it was analyzed the capacity of EPICOG-SCH FWCS score or CGI-SCH-Cognitive Subscale to correctly diagnose functional patients interms of Personal Care dimension and the same for the other definitions. For Models C and D, the analysis was addressed to the capacity of the tests to identify the higher functional category.

Supplementary Tables 2-6 Co-Normative data for schizophrenia stable patients study subsample, battery subtests and composite scores

Supplementary Table Legend

Supplementary Table 2 - Non corrected normative data for battery subtests for the stable patients study subsample stratified by age. Age Group 18-39

Escalar Score	Age Group 18-39																			
	Letter Number Sequencing				Category Fluency (Total 3 categories)				Digit Symbol Coding				Verbal Memory-Items				Verbal Memory-Issues			
	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score
2	0.3	0.3	-2.5	0	1.2	<2	-2.7	0
3	0.3	<1	-2.2	0	0.6	0.6	-2.3	3	0.9	1	-2.3	0
4	1.2	1	-1.9	1	0.9	0,7-1	-2.0	9	0.9	1	-2.0	0	2.4	2	-1.8	2	4.5	2-5	-2.1	1
5	2.7	2-3	-1.7	2	4.8	2-5	-1.5	16	3.3	2-3	-1.5	11	4.5	3-5	-1.6	3	9.3	6-9	-1.5	2
6	6.0	4-6	-1.4	3	9.0	6-9	-1.2	21	7.8	4-8	-1.2	18	12.2	6-12	-1.2	5
7	16.5	7-17	-0.9	5	17.0	10-17	-0.9	26	12.8	9-13	-0.9	25	17.6	13-18	-1.0	6	23.3	10-23	-0.9	3
8	27.3	18-27	-0.6	6	29.6	18-30	-0.5	31	23.0	14-28	-0.5	32	31.3	19-31	-0.5	8
9	36.5	28-37	-0.4	7	38.5	31-39	-0.2	36	35.5	29-36	-0.2	40	36.7	32-37	-0.3	9	43.6	24-44	-0.3	4
10	57.8	38-58	0.1	9	54.3	40-54	0.2	42	48.1	37-48	0.2	47	51.3	38-51	0.1	11
11	65.6	59-66	0.4	10	66.3	55-66	0.5	47	63.0	49-63	0.5	54	62.7	52-63	0.3	12	65.7	45-66	0.3	5
12	78.1	67-78	0.6	11	77.9	67-78	0.8	52	74.3	64-74	0.8	61	78.2	64-78	0.8	14
13	92.2	79-92	1.1	13	86.9	79-87	1.1	57	86.6	75-87	1.1	68	84.2	79-84	1.0	15	87.5	67-88	0.9	6
14	94.9	93-95	1.4	14	93.4	88-93	1.4	62	91.6	88-92	1.5	75	91.6	85-92	1.4	17	100	>88	1.4	7
15	96.1	96	1.7	15	97.3	94-97	1.8	68	95.5	93-96	1.8	82	94.3	93-94	1.6	18
16	97.9	97-98	2.2	17	98.5	98	2.2	73	97.9	97-98	2.2	90	99.4	95-99,5	2.1	20
17	98.5	98,5	2.4	18	99.1	99	2.4	77	98.5	98,5	2.3	92	99.7	99,7	2.3	21
18	99.1	99	2.7	19	99.4	99,5	2.6	80	98.8	99	2.7	101	100	>99,7	2.7	23
19	99.4	99,5	2.9	20	99.4	99,5	3.0	107
20	100	>99,5	3.2	21	99.7	99,7	3.2	89	99.7	99,7	3.2	112
22	100	>99,7	4.1	132
31	100	>99,7	7.0	148

Supplementary Table 3 - Non corrected normative data for battery subtests for the stable patients study subsample stratified by age. Age Group 40-49

Escalar Score	Age Group 40-49																			
	Letter Number Sequencing				Category Fluency (Total 3 categories)				Digit Symbol Coding				Verbal Memory-Items				Verbal Memory-Issues			
	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score
.
2	0.5	<1	-2.7	0
3	0.5	<1	-2.3	0
4	1.1	1	-1.9	1	1.1	1	-1.9	10	1.1	1	-1.8	4	3.8	1-4	-1.8	2	3.2	1-3	-2.1	1
5	3.8	2-4	-1.7	2	4.8	2-5	-1.5	16	1.6	2	-1.5	11	5.4	5	-1.6	3	9.7	4-10	-1.5	2
6	9.1	5-9	-1.4	3	10.8	6-11	-1.2	21	8.7	3-9	-1.2	18	14.5	6-15	-1.2	5
7	20.4	10-20	-0.9	5	22.0	12-22	-0.9	26	20.0	10-20	-0.9	25	19.4	16-19	-1.0	6	22.6	11-23	-0.9	3
8	33.9	21-34	-0.6	6	30.7	23-31	-0.5	31	31.9	21-32	-0.5	32	31.2	20-31	-0.5	8
9	42.5	35-43	-0.4	7	41.4	32-41	-0.2	36	49.7	33-50	-0.2	40	40.3	32-40	-0.3	9	40.3	24-40	-0.3	4
10	61.8	44-62	0.1	9	57.5	42-58	0.2	42	61.6	51-62	0.2	47	56.5	41-57	0.1	11
11	69.9	63-70	0.4	10	69.4	59-69	0.5	47	73.0	63-73	0.5	54	67.2	58-67	0.3	12	67.2	41-67	0.3	5
12	81.7	71-82	0.6	11	82.3	70-82	0.8	52	84.3	74-84	0.8	61	86.0	68-86	0.8	14
13	89.3	83-89	1.1	13	88.2	83-88	1.1	57	88.1	85-88	1.1	68	89.3	87-89	1.0	15	86.0	68-86	0.9	6
14	91.4	90-91	1.4	14	93.6	89-94	1.4	62	92.4	89-92	1.4	74	92.5	90-93	1.4	17	100	>86	1.4	7
15	94.6	92-95	1.7	15	96.8	95-97	1.8	67	95.1	93-95	1.7	80	93.6	94	1.6	18
16	96.8	96-97	2.2	17	98.9	98-99	2.2	73	97.3	96-97	2.0	87	98.4	95-98,5	2.1	20
17	97.3	97,5	2.4	18	99.5	99,5	2.4	77	97.8	98	2.3	92	100	>98,5	2.3	21
18	98.9	98-99	2.7	19
19	100	>99	2.9	20	100	>99,5	2.9	84
21	98.4	98,5	3.6	121
22	100	>98,5	4.2	133

Supplementary Table 4 - Non corrected normative data for battery subtests for the stable patients study subsample stratified by age. Age Group 50-59

Age Group 50-59																				
Escalar Score	Letter Number Sequencing				Category Fluency (Total 3 categories)				Digit Symbol Coding				Verbal Memory-Items				Verbal Memory-Issues			
	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score	Percentile	Grouped Percentile	T-Score	Row Score
2	2.1	<3	-2.7	0
3	2.1	<3	-2.2	0	3.2	3	-2.2	5	2.1	<3	-2.3	0
4	8.4	4-8	-1.9	10	4.2	4	-1.8	4	8.4	3-8	-1.8	2	6.3	3-6	-2.1	1
5	5.3	3-5	-1.7	2	12.6	9-13	-1.6	15	14.7	5-15	-1.5	11	14.7	9-15	-1.6	3	21.1	7-21	-1.5	2
6	17.9	6-18	-1.4	3	19.0	14-19	-1.2	20	27.4	16-27	-1.2	18	28.4	16-28	-1.2	5
7	42.1	19-42	-0.9	5	29.5	20-30	-0.9	26	39.0	28-39	-0.9	25	37.9	29-38	-1.0	6	34.7	22-35	-0.9	3
8	53.7	43-54	-0.6	6	44.2	31-44	-0.5	31	56.8	40-57	-0.5	32	48.4	39-49	-0.5	8
9	63.2	55-63	-0.4	7	59.0	45-59	-0.2	36	76.8	58-77	-0.2	40	61.1	50-61	-0.3	9	52.6	36-53	-0.3	4
10	73.7	64-74	0.1	9	71.6	60-72	0.2	42	87.4	78-87	0.2	47	72.6	62-73	0.1	11
11	82.1	75-82	0.4	10	76.8	72-77	0.4	46	92.6	88-93	0.5	54	75.8	74-76	0.3	12	73.7	54-74	0.3	5
12	84.2	83-84	0.6	11	85.3	78-85	0.8	52	96.8	94-97	0.7	59	90.5	77-91	0.8	14
13	90.5	85-91	0.9	12	92.6	86-93	1.1	57	97.9	98	1.0	66	93.7	92-94	1.0	15	91.6	75-92	0.9	6
14	93.7	92-94	1.4	14	96.8	94-97	1.4	61	95.8	95-96	1.4	17	100	>92	1.4	7
15	94.7	95	1.7	15	99.0	98-99	1.8	67
16	96.8	96-97	2.2	17	100	>99	1.9	69	99.0	99	2.2	90	99.0	97-99	2.1	20
17	97.9	98	2.4	18	100	>99	2.3	21
18	99.0	99	2.7	19
19	100	>99	2.9	20
22	100	>99	4.1	132

Supplementary Table 5 - Non corrected normative data for battery composite scores for the stable patients study subsample stratified by age: UCS.

UCS			
Age Group			
Percentile	18-39	40-49	50-69
≤1	≤ 66	≤ 65	≤ 55
5	67-77	66-75	56-65
10	78-83	76-80	66-70
25	84-92	81-89	71-79
50	93-101	90-99	80-91
75	102-111	100-110	92-103
90	112-118	111-118	104-110
95	119-123	119-123	111-115
≥99	≥124	≥124	≥116

Supplementary Table 6 - Non corrected normative data for battery composite scores for the stable patients study subsample stratified by age: FWCS.

FWCS			
Age Group			
Percentile	Age 18-39	40-49	50-69
≤1	≤65	≤69	≤64
5	66-75	70-74	65-67
10	76-83	75-79	68-74
25	84-91	80-86	75-80
50	92-102	87-99	81-88
75	103-110	100-113	89-101
90	111-118	114-119	102-111
95	119-124	120-125	112-118
≥99	≥125	≥126	≥119

Note: For exact calculations to produce Epicog-Sch composite scores UCS and FWCS, contact the author S. Zaragoza Domingo, at szaragoza@psyncro.net

Appendix 1. List of investigators for EPICOG-SCH Study Group.

Aguera Fernández, Antonio, Consulta Privada, Córdoba
 Alarcon Terroso, Ricardo, Clínica de Salud Mental Santa Isabel, Cartagena
 Albaiges Sans, Lluís, Centro de Salud Mental l'Hospitalet, Hospitalet
 Albarrán Barrado, M^a de los Angeles, Unidad de Salud Mental Ventorrillo, A Coruña
 Alberca de Castro, F. Javier, Equipo de Salud Mental, Linares
 Alfonso Suarez, Susana, Centro de Salud Mental Valdemoro, Valdemoro
 Alonso de la Torre López, Ángeles, Centro de Salud Mental San Antonio, León
 Alonso López, Dolores, Centro de Salud Mental Lerez, Pontevedra
 Alvarez Morales, Isabel, Hospital Psiquiátrico Adolfo Díaz Amarona, Mérida
 Alverdi Sudupe, Jesús, Complejo Hospitalario Juan Canalejo, A Coruña
 Alzate López, Guillermo, Fundación Argibide, Pamplona
 Amor Salamanca, Alejandro, Centro de Atención Primaria Sant Cugat, Sant Cugat
 Antizar Moro, Azaskun, Hospital San Juan de Dios, San Sebastian
 Anton Saiz, Cesar, Unidad de Salud Mental Son Pisá, Palma de Mallorca
 Argila Giribets, Carlos, Benito Menni CASM, Sant Boi de Llobregat
 Argudo Capel, Isabel M, Servicio de Salud Mental Chamberri Área 7, Madrid
 Arias Horcajadas, Francisco, Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón
 Arteaga Darias, José Ramón, Unidad de Salud Mental Tacoronte, Tacoronte
 Asensio Serqueda, Francesca, Centro de Salud Mental Ciutat Vella, Barcelona
 Avila González, María José, Complejo Hospitalario Juan Canalejo, A Coruña
 Balbás Rodríguez, Concepción, Unidad de Salud Mental Carballo, A Coruña
 Balbo Ambrosolío, Eduardo, Centro de Salud Mental Fuenlabrada, Madrid
 Barceló Iranzo, Manuel, Hospital La Fe, Valencia
 Bardoleti i Casas, Concepció, Unidad de Salud Mental Son Pisá, Palma de Mallorca
 Bedate Villar, Jesus, Centro de Salud Mental n° 8, Hospital General, Valencia
 Beramendi Eguiluz, Victor, Hospital de Zamudio, Getxo
 Berdun Pe, Rut, Centro de Salud Mental Tetuan, Madrid
 Bescos García, Susana, Centro de Salud Mental Coslada, Coslada
 Blanco González, Angel Luis, Hospital Psiquiátrico, Plasencia
 Bobadilla Perez, Eva, Unidad de Salud Mental Abente y Lago, Juan Canalejo, A Coruña
 Bobes García, Julio, Centro de Salud Mental Teatinos, Oviedo
 Bonet Verdú, Esteve, Centro de Salud Mental Parc Taulí, Sabadell
 Bonete Llacer, José María, Unidad de Salud Mental Elda, Elda
 Bordas Reig, Ricard, Centro de Salud Mental de Adultos, Masnou
 Burguillo Prieto, Fernando, Servicio de Salud Mental de Parla, Parla
 Burutaran Usandizaga, Tomas, Sanatorio de Usurbil, Usurbil
 Caceres Pereira, Jose Luis, Hospital Comarcal de Medina, Medina del Campo
 Calzado Solaz, Cecilio, Unidad de Media Estancia, Albacete
 Campillo Agusti, Mateo, Hospital general Universitario J.M. Morales, Jumilla
 Campo Guerras, Fernando, Consulta Privada, Sanlucar de Barrameda
 Campos Velázquez, Salustiano, Equipo de Salud Mental Granada Sur, Granada
 Carrillo Gomez, Antonio, Centro de Salud Mental Galiana 1, Madrid
 Caruezo Rodriguez, M^a Elena, Hospital Psiquiátrico Conxo, Santiago de Compostela
 Casal Pena, Cristina, Centro Psiquiatría, Lugo
 Castaño Asins, Juan, Centro de Salud Mental San Marti Sur, Barcelona

Caste Mcgoufh, Horacio, Centro de Salud Mental Nou Barris Nord, Barcelona
 Cervera Boada, Pablo, Hospital Dr. Peset, Valencia
 Córdoba Raventós, Antonio, Hospital Dos de Maig, Barcelona
 Corominas Castell, Nuria, Centro de Especialidades Burjassot, Burjassot
 Coronas Borri, Ramon, Centro de Salud Mental Parc Taulí, Sabadell
 Cortell Sivera, Alfredo, Salud Mental Departamento 12, Gandia
 Cortiella Alvarez, M^a José, Centro de Salud Mental Nou Barris Nord, Barcelona
 Crespo Iglesias, Jose Manuel, Unidad de Salud Mental I Ferrol, Ferrol
 Cuesta Bascones, Jesús Mariano, Unidad de Salud Mental Salamanca, Sta. Cruz de Tenerife
 De Blas Soto, Jose, Complejo Hospitalario Benito Menni, Elizondo
 De la Rubia Martinez, Alfredo, Hospital Psiquiátrico Adolfo Díaz Amaron, Mérida
 De la Sierra Bidle, Deirdre, Unidad de Salud Mental Tetuan, Santander
 De Miguel Gimeno, Segundo, Hospital Provincial, Zaragoza
 De Vicente Jimenez, Angel, Centro Penitenciario Alcalá Meco, Alcalá de Henares
 Del Pino Cuadrado, Pablo, Centro de Salud Rafael Alberti, Madrid
 Delgado González, José Francisco, Centro de Salud Mental Móstoles, Móstoles
 Dieguez Gomez, Jose, Centro de Salud Metal Leganés, Leganés
 Eizmendi Izquierdo, Jose Ramon, Centro de Salud Mental Urime, Getxo
 Elstein Schwartz, Liliana, Centro de Salud Mental Nou Barris Nord, Barcelona
 Escar Arguis, Cesar Miguel, Unidad de Salud Mental Monzón-Fraga, Monzón
 Espiñeira Alvarez, Manuel, Centro de Salud Mental Elviña-Mesoiro, A Coruña
 Fábregas Mingell, M^a Eugenia, Centro de Salud Mental Ambulatorio Dr. Pujadas, Sant Boi de Llobregat
 Fadon Martin, Patricia, Centro de Salud Mental Moratalaz, Madrid
 Faus Boronat, Gustavo, Centro de Salud Mental A Dreta Eixample, Barcelona
 Fernandez-Gamboa Fernandez-Ardoz, Ruth, Hospital Clínico, Málaga
 Fernández López, M^a Lourdes, Hospital Universitario Canarias, La Laguna
 Fernandez Olmeda, Remedios, Hospital General, Salud Mental, Valencia
 Fernández Sanabria, Juan Antonio, Unidad de Rehabilitación Area, Huelva
 Ferreros Villar, M^a Amparo, Centro de Salud Mental Xàtiva, Xàtiva
 Figuerido Poulain, Juan Luis, Hospital Santiago Apostol, Vitoria
 Franquelo Cruz, José Carlos, Centro de Salud Mental Sant Feliu de Llobregat, St. Feliu de Llobregat
 Furquet Tavera, Jose Antonio, Unidad de Salud Mental. Hospital Provincial de Castellón, Castellón
 Gallego González, José Antonio, Unidad de Salud Mental Salamanca, Sta. Cruz de Tenerife
 Gangoiti Gurtubai, Alberto, Hospital de Bermeo, Bermeo
 García Briñol, Carlos, Hospital Naval de Cartagena, Murcia
 García Campayo, Javier, Hospital Miguel Servet, Zaragoza
 García Castro, Emilia, Centro de Salud Mental Arriendas, Arriendas
 García Escudero, Miguel Alfonso, Unidad de Salud Mental Altabix, Elche
 García Mahía, M^a del Carmen, Hospital Gil Casares, Santiago de Compostela
 García Morales, Pilar, Unidad de Salud Mental Vecindario, Vecindario
 García Parajua, Pedro, Hospital Puerta de Hierro, Madrid
 Garcia Resa, Jesús Eloy, Clínica Mediterranea Neurociencias, Partida del Bacarot
 García-Ramberde Rodríguez, Pilar, Hospital Gutierrez Ortega, Valdepeñas
 Garrone Bonino, Oscar, Hospital General de Cataluña, Barcelona
 Gómez Tomé, M^a Victoria, Hospital Psiquiátrico, Plasencia
 González Galán, María José, Centro de Salud Mental Hortaleza, Madrid

Gonzalez García, Gixane, Centro de Salud Felicidad, Barakaldo
 Gonzalez Martinez, Maria, Centro Psiquiátrico Santa Teresa, Arevalo
 Gonzalez Muñoz, Pilar, Centro de Salud Mental Lleida, Lleida
 Gonzalez Rodriguez, Aida, Centro de Salud Mental José Aguado, León
 Gonzalo Pérez, María Salomé, Equipo de Salud Mental D-Cártama Estación, Cártama Estación
 Guash Cardona, Mónica, Centro de Salud Mental Castelldefels, Castelldefels
 Guerra Amador, Basilia, Servicios Sanitarios y Asistenciales, Ciudad Real
 Guerra Prado, Delio Agustín, Centro de Salud Mental Avila Norte, Avila
 Guiral Torner, Albert, Unidad de Salud Mental Sagunto, Sagunto
 Gutierrez Pérez, Ana María, Hospital Sierrallana, Torrelavega
 Hernández Fleta, José Luis, Unidad de Salud Mental Canalejas, Las Palmas
 Hernandez Hazañas, Jose Luis, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla
 Hernandez Martinez, Jose, Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar
 Hernández Viadel, Miguel, Centro de Salud Mental Malvarrosa, Valencia
 Herrero Martín, Juan Jesús, Equipo de Salud Mental Guadix, Guadix
 Hijazo Vicente, Luis Fernando, Hospital Militar San Carlos, Sevilla
 Holgado Madera, Pedro Manuel, Centro de Salud Mental Carabanchel, Madrid
 Hospital Balada, M^a Dolores, Centro de Salud Mental Martorell, Martorell
 Hunt Ortiz, Ana María, Equipo de Salud Mental Aljarafe, Sanlucar la Mayor
 Ibañez Aramayo, José Ignacio, Módulo de Salud Mental de Cruces, Baracaldo
 Ibañez Filesí, María Liliána, Centro de Salud Mental Maresme Nord, Calella
 Ibarra Jato, Montserrat, Centro de Salud Mental A Martí Julià, Santa Coloma de Gramanet
 Jaén López, María Eulalia, Centro de Salud Mental Reyes Magos, Madrid
 Jimenez Morón, Diego, Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón
 Jove Arnau, Jose María, Centro de Salud Mental Santa María, Lleida
 Juan Berna, José Antonio, Unidad de Salud Mental Orihuela, Orihuela
 Jurado Segovia, Manuel, Equipo de Salud Mental Las Albarizas, Marbella
 Kukauskas Osses, Daniel, Unidad de Salud Mental Bañaderos, Las Palmas
 Labrador Freire, Jose Francisco, Equipo de Salud Mental Macarena Centro, Sevilla
 Larrazabal Salazar, Luis M^a, Centro de Salud Mental Gernika, Gernika
 Lobato Dominguez, Teresa, Unidad de Salud Mental Marina Española, Elda
 López Corral, Ignacio, Unidad de Salud Mental Pere Garao, Palma de Mallorca
 Lopez Gil, Patxi, Centro de Salud Mental Zalla, Zalla
 Lopez Plana, Juan Jose, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza
 Lopez Santín, José Manuel, Centro de Salud Mental A Martí Julià, Santa Coloma de Gramanet
 Lopez Velasco, Rafael, Hospital San Juan de Dios, Mondragon
 Lozano San Martín, M^a Elena, Clínica Medicina Psicosomática, Sevilla
 Lucia Ortega, Esther, Centro de Salud Mental Distrito I, Soria
 Madrid Lahoz, M^a Clotilde, Centro de Salud Mental Granollers, Granollers
 Manso García, José Manuel, Centro de Salud Mental de Alcalá, Alcalá de G.
 Marín Fernández, José Luis, Consulta Privada, Murcia
 Marsal Tardá, Frederic, Centro de Salud Mental Parc Taulí, Sabadell
 Martin Muñoz, Joaquim, Equipo de Salud Mental Tomillar, Dos Hermanas
 Martín Pérez, María Fe, Centro de Salud Mental, Blanes
 Martin Recuero, Luis, Unidad de Salud Mental, Navalmodal de la Mata
 Martinez Galvez, Miguel, Consulta Privada, Huelva

Martínez Gras, María Isabel, Centro de Salud Mental Retiro, Madrid
 Martínez Grueiro, Manuel, Hospital Reina Sofia, Córdoba
 Martínez Martínez, Ángeles, Servicio de Salud Mental Alcobendas, Alcobendas
 Martínez Pastor, Carlos, Unidad de Salud Mental Altabix, Elche
 Masegoza Palma, Manuel, Consulta Privada, Sevilla
 Matarredona Catala, José, Unidad de salud Mental Alcoy, Alcoy
 Mauri Maza, Roberto, Ambulatorio Monteolivete, Valencia
 Mayoral Moyano, Sacramento, Centro de Salud Mental, Prat de Llobregat
 Medina Merino, Carmen, Centro de Salud Mental José Aguado, León
 Medrano Albéniz, Juan, Centro de Salud Mental Gasteiz Centro, Vitoria
 Merino Andrés, Concepción, Consorcio Sanitario Tenerife, Sta. Cruz de Tenerife
 Micó Chofré, Javier, Unidad de Salud Mental Aldaya, Aldaya
 Milán Lozano, Ignacio, Servicio de Salud Mental Alcobendas, Alcobendas
 Min KIM, Hyo-Bin Javier, Hospital Santa Isabel, León
 Miret Fallada, Salvador, Centro de Salud Mental Santa María, Lleida
 Miron Ortega, Eduardo, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo
 Misiego Peral, José María, Unidad de Salud Mental Pere Garao, Palma de Mallorca
 Moré Herrero, Miguel Ángel, Servicio de Salud Mental Villaverde, Madrid
 Moreno Corona, Cristina, Centro de Salud Mental Joaquín Pece, San Fernando
 Moreno García, Isabel, Hospital Virgen de la Salud, Toledo
 Moreno Pagador, Pilar, Equipo de Salud Mental Mairena Aljarafe, Mairena del Aljarafe
 Morillas Ariño, Jesus, Unidad de Salud Mental 2.2, Castellón
 Morriño-Velarde Quintero, Carlos, Equipo de Salud Mental Peñarroya, Peñarroya
 Moya Berenguer, Manuela, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete
 Moyano Castro, Leonardo, Centro de Salud Mental Córdoba Centro, Córdoba
 Moyano Ramírez, Esther, Centro de Salud Mental Majadahonda, Majadahonda
 Navarro Pichardo, Rafael, Hospital Clínico, Granada
 Navarro Rapiso, Carmen, Hospital Civil Incesa, Ceuta
 Novo del Valle, M^a Teresa, Hospital Psiquiátrico de San Rafael, Castro de Rei
 Ortega Martínez, Eduardo, Unidad de Salud Mental Reboletería, Zaragoza
 Ortuño Sanchez-Pedreño, Felipe, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona
 Padín Calo, Jesús José Fátima, Centro de Salud Mental San Blas, Marín
 Parra Velázquez, Concepción, Salud Mental Véjer, Véjer
 Pendas Campos, Albert, Centro de Salud Mental Cerdanyola, Cerdanyola
 Pereira Fernández, Manuel, Centro de Salud Mental Galiana 1, Madrid
 Perez Alferez, Nicolas, Equipo de Salud Mental Loja, Loja
 Perez Lopez, Gonzalo, Equipo de Salud Mental Guadix, Guadix
 Pérez Portilla, José Alfredo, Centro Psiquiatría, Lugo
 Perez Poza, Alfonso, Unidad de Salud Mental Fuentes Norte, Zaragoza
 Piñeiro Dieguez, Benjamin, Consorcio Sanitario de Terrassa, Terrassa
 Planas Company, Pere, Centro de Salud Mental Granollers, Granollers
 Plaza Rubio, Sonia, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca
 Portilla Arroyo, José Ignacio, Centro de Salud Mental El Coto, Gijón
 Puig Alcaraz, M^a Carmen, Hospital de Sagunto, Sagunto
 Pujiula Ribera, Jordi, Centro de Salud Mental Ripoll, Girona
 Quintero Gutierrez del Alamo, Francisco Javier, Instituto Neuroconductual S.L., Madrid

Ramiro Sousa, Nuria, Centro de Salud Mental Santa María, Lleida
 Ramos Carracedo, Celia Elena, Centro de Salud Mental Alcalá de Henares, Alcalá de Henares
 Ramos-Quiroga, Josep Antoni, Galton Gabinet col.lectiu, Barcelona
 Raya Chamorro, Nuria, Unidad de Salud Mental Aldaya, Aldaya
 Real Román, Vicente, Unidad de Salud Mental Altabix, Elche
 Reyes Nadal, Manuel Enrique, Equipo de Salud Mental Loja, Loja
 Riaza Bermudez Soriano, Carlos, Hospial Provincial de Toledo, Toledo
 Richez, Nicolas, Unidad de Salud Mental, Paterna
 Rios Muñoz, M^a Peñitas, Unidad de Salud Mental de Cáceres, Cáceres
 Rodriguez Campos, Alicia, Hospital San Antoni Abad, León
 Rodriguez Arrebola, Eloy, Centro de Salud Mental Málaga Centro, Málaga
 Rodriguez Cano, Elena, Centro de Salud Mental Ambulatorio Dr. Pujadas, Sant Boi de Llobregat
 Rodriguez Colubi, Luis, Centro de Salud Mental Teatinos, Oviedo
 Rodriguez Juan, Emilio, Centro de Salud Mental de Trinitat, Valencia
 Rodriguez Navarro, José Carlos, Equipo de Salud Mental D Axarquia, Málaga
 Rodriguez Perez, Antonio, Unidad de Salud Mental, Huelva
 Rodriguez Picaso, Stella, Centro de Salud Mental Lleida, Lleida
 Rodriguez Pulido, Francisco, Unidad de Salud Mental OFRA, Sta. Cruz de Tenerife
 Rodríguez Solano, José Juan, Servicio de Salud Mental Puente de Vallecas, Madrid
 Rodriguez-Palancas Palacio, Alfonso, Hospital Central Defensa, Madrid
 Rojano Capilla, Pilar, Centro de Salud Mental Colmenar Viejo, Colmenar Viejo
 Romero Comella, Dionisio, Equipo de Salud Mental Sanlucar Barrameda, Sanlucar de Barrameda
 Romero Garces, Víctor Jose, Centro de Salud Espartero, Logroño
 Romero Neira, María Eugenia, Unidad de Salud Mental Conxo, Santiago de Compostela
 Ron Martin, Santiago, Hospital Santiago Apostol, Vitoria
 Roruela Rico, Angel, Hospital Rio Carrión, Palencia
 Ruiz Aguado, Jesús María, Hospital Psiquiátrico de Álava, Vitoria
 Ruiz Carrasco, Patricio, Equipo de Salud Mental Alcalá, Centro de Especialidades, Sevilla
 Ruiz Moriana, Oscar Antonio, Centro de Salud Mental Cruz Roja, Palma de Mallorca
 Safont Lacal, Gemma, Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa
 Salido Martínez, Francisco, Consulta Privada, Huelva
 Salmeron Arias Camison, José M^a, Centro de Salud Mental Jumilla, Jumilla
 Sanchez Caldevilla, Lourdes, Centro de Salud Mental 2º Este, Valladolid
 Sánchez García, Araceli, Hospital Provincial de Avila, Avila
 Sanchez García, José María, Centro de Salud Mental A Mollet del Vallés, Mollet del Vallés
 Sanchez Iglesias, Santiago, Hospital Universitario, Salamanca
 Sanchez Mañez, Amparo, Unidad de Conductas Adictivas (Paterna), Paterna
 Sánchez Martinez, M^a Enriqueta, Unidad de Salud Mental Llíria, Llíria
 Sánchez Sevilla, Juan, Hospital de Jerez, Jerez
 Sanchez Yago, Francisco, Consulta Privada, Murcia
 Santamaría Rodríguez, Benigno, Centro de Salud Mental Ciudad Lineal, Madrid
 Santiago Vega González, Luis, Centro de Salud Mental Usera, Madrid
 Sanz Granada, Olga, Hospital Militar, Burgos
 Schaltter Navarro, Javier, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona
 Selva Vera, Gabriel, Salud Mental Foios, Foios
 Serrano Blanco, Antonio, Centro de Salud Mental Cornellá, Cornellá

Serrano Quintana, Inmaculada, Centro de Salud Mental La Eria, Oviedo
Sierra Nieto, Carmen, Centro de Salud Mental Fuenlabrada, Madrid
Sistere Manonelles, Miquel, Centro de Salud Mental Santa María, Lleida
Sobotkiewiczova, Blanka, Centro de Salud Mental Masnou, Masnou
Soler Arrebola, Miguel, Equipo de Salud Mental El Ejido, El Ejido
Soler Llobet, M^a Fátima, Centro de Salud Mental Mataró, Mataró
Sopelana Rodríguez, Pedro, Centro de Salud Mental Alcalá de Henares, Alcalá de Henares
Sors Pérez, José Luis, Centro de Salud Mental II La Calzada, Gijón
Sotelo Borjas, Carmen, Centro de Salud Mental l'Hospitalet Sud, Hospitalet
Soto Ruano, Agustín, Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón
Taberero Lado, Juan Angel, Unidad de Salud Mental IV, Santiago de Compostela
Terradas Viladomat, Anna, Fundación Hospital St. Pere Claver, Barcelona
Torrell Llauredó, Ernest, Centre Salut Mental Garrotxa, Olot
Tost Pardell, Lina, Unidad de Salud Mental OFRA, Sta. Cruz de Tenerife
Traid Sender, Virgilio, Unidad de Salud Mental Pere Garao, Palma de Mallorca
Urrutia Sanzberro, Austin, Complejo Hospitalario Benito Menni, Elizondo
Vaz Leal, Francisco, Facultad de Medicina, Badajoz
Vazquez Ventoso, Carlos, Hospital Marítimo de Oza, A Coruña
Vega Davila, Dulcinea, Unidad de Salud Mental Telde, Telde
Velasco Vallesco, Jose Luis, Centro de Salud Mental Las Torres, Burgos
Velez Noguera, Juan Luis, Centro de Salud Mental Macarena Centro, Sevilla
Vicario Ruiz, Francisco, Equipo de Salud Mental De Guadalhorce, Estación de Cártama, Málaga
Vicente Martín, Francisco José, Centro de Salud Mental Latina / Aguilas, Madrid
Vicente Sobrino, M^a José, Unidad de Media Estancia, Ciudad Real
Villanueva Peña, Rosa, Servicio de Salud Mental Fuenlabrada, Madrid
Watman Nisensohn, Horacio, Hospital de Día, Vilafranca
Zafra Villena, Augusto, Unidad de Salud Mental Sueca, Sueca
Zuñiga Lagares, Antonio, Centro de Salud Mental Nou Barris Nord, Barcelona

DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

5.1 Aspectos Generales

La batería breve EPICOG-SCH está basada en 4 subtests que, según revisiones previas, ya habían demostrado ser claves en la esquizofrenia, y en el presente estudio han demostrado ser útiles para determinar el impacto cognitivo de la esquizofrenia y tener capacidad de predecir el grado de funcionalidad en la vida diaria. La batería ha demostrado una adecuada consistencia interna y las puntuaciones compuestas derivadas están relacionadas con el perfil sociodemográfico del paciente, así como también han demostrado estar asociadas a las características clínicas de la enfermedad y al estado funcional del paciente.

El primer trabajo permitió establecer la prevalencia de disfunción cognitiva en diferentes pruebas. En la literatura revisada se pueden identificar estimaciones de prevalencia aproximadas basadas en diferentes métodos. Este trabajo es el primero que ofrece datos basados en un estudio epidemiológico de ámbito nacional con una muestra representativa, por lo que los datos son de utilidad para otros proyectos que necesiten conocer con exactitud datos de prevalencia en esta enfermedad. Las diferencias observadas en el muestreo Español y del estudio pueden dar lugar a sub o sobreestimaciones de la prevalencia que pueden requerir estratificaciones adicionales de la muestra normativa de referencia que no estaban disponibles en el momento de estandarizar los resultados individuales. Sería de interés poder confirmar estos resultados en otros países. También se ha considerado interesante descartar la posibilidad de agrupar los tests en dominios, agrupación que por otro lado realizan muchos trabajos. Sin embargo, esto evita confusiones cuando un test contribuye a diferentes dominios. De este modo la prevalencia de disfunción facilitada para cada prueba individual se puede considerar como una excesiva reducción con limitada aplicabilidad, pero es una información que los profesionales de la salud mental pueden interpretar con facilidad y en el futuro se podría considerar como una unidad de medida única en neuropsicología que permite compartir resultados entre investigadores y profesionales clínicos, e incluso comparar datos de prevalencia específicos entre diferentes diagnósticos psiquiátricos y neurológicos. En lugar de este dato, en la actualidad se utilizan conceptos como magnitud de la diferencia entre grupos control y grupos de pacientes medido como cantidad de desviaciones estándar entre ambas poblaciones (*Standardized Effect Size, SES*). Esto, como medida global, puede ser correcto pero

es un dato informativo que resume lo observado y que no refleja la variabilidad individual o la dispersión observada, por ello tiene sus limitaciones a la hora de ser utilizado en investigación.

EPICOG-SCH no es una herramienta de evaluación exhaustiva que incluya un gran número de dominios cognitivos sino que en su lugar, evalúa dominios clave de la esquizofrenia y que están relacionados con aspectos funcionales. El objetivo fue el de crear una herramienta altamente específica y breve como batería de cribaje del impacto cognitivo en contextos clínicos considerando las limitaciones en cuanto a tiempos y recursos. La batería EPICOG-SCH, además de cumplir con este objetivo, permite ser administrada como medida repetida en intervalos suficientemente amplios, para monitorizar la cognición durante las visitas de seguimiento de rutina.

En la práctica clínica, la disponibilidad de datos normativos en España para los tests de la batería hace posible la comparación el resultado obtenido por el paciente con respecto a su población normativa de referencia en España y, a partir de este estudio, además con respecto a una población con esquizofrenia representativa de referencia.

En comparación con otras baterías cognitivas ya validadas en la esquizofrenia, la batería EPICOG SCH se caracteriza por:

- (1) Cubre la evaluación de dominios clave que con frecuencia se describen como alterados en esquizofrenia, como la *velocidad de procesamiento de la información, función ejecutiva y memoria de trabajo/memoria verbal*, mientras que otras baterías como RBANS son menos específicas u otras como B-BCATS, BCA o BNA son demasiado breves y no incluyen estos dominios,
- (2) puede ser administrada en un tiempo medio de evaluación de ~20' (según el rendimiento del paciente), es decir, no tan extenso como la MCCB que 60–90' o las RBANS o BACS que requieren 30' o más,
- (3) no requieren de material extras que no sea papel y lápiz, mientras que otras baterías como BACS o MCCB requieren elementos adicionales,
- (4) incluye únicamente tests basados en tareas neuropsicológicas tradicionales que son conocidas por los profesionales de la Salud Mental, mientras que otras baterías como SCIP o la MCCB incluyen algunas pruebas menos conocidas,

- (5) requiere un entrenamiento mínimo de los evaluadores y las guías de administración incluidas en los manuales del test son suficientes para permitir a un clínico experto administrar y puntuar la batería; otras baterías como RBANS o MCCB requieren un entrenamiento más intensivo. El test de CFT sería una excepción pero es de muy fácil aplicación y corrección.

5.2 Limitaciones

En cuanto a los procedimientos del estudio, cabe señalar que no fue posible realizar un entrenamiento global a los investigadores en el uso de los tests cognitivos (administración, registro y puntuación) o del resto de evaluaciones para confirmar el acuerdo inter-observadores en el uso de las pruebas y en la evaluación de los pacientes. Esto puede ser una limitación importante de la ejecución a tener en cuenta en la interpretación de los resultados. La monitorización centralizada que se realizó tuvo como objetivo mitigar esta limitación, al armonizar los criterios de corrección de las pruebas (*véase* Apéndice 9). A pesar de ello este factor debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados de prevalencia y las relaciones observadas entre variables.

En cuanto a características psicométricas, este estudio presenta la validación de la batería en un estudio con diseño transversal, por lo que ciertas propiedades psicométricas no han podido ser confirmadas, como la estabilidad en el tiempo, entre otras que requieren de un diseño prospectivo. La estabilidad de los tests individuales en el tiempo, se puede asumir en base a la información disponible en la literatura (41) que se utilizó para confeccionar la, sin embargo, ésta debería ser confirmada utilizando la batería como un todo en pacientes que sufren esta enfermedad.

Adicionalmente, para que la EPICOG-SCH pueda ser utilizada en intervalos cortos de tiempo o para observar el efecto de una intervención en ensayos clínicos a corto plazo (horas, días, etc.), se deberían desarrollar versiones alternativas de los materiales de los 4 subtests, de forma que la mejora observada en el rendimiento no pueda ser atribuido a la experiencia del paciente con los estímulos presentados (símbolos en DSC, secuencias en LNS, Historia en LM, Categoría Semántica en CFT).

Otra limitación estaría relacionada con la utilización de la batería como herramienta predictiva de la funcionalidad del paciente. El desequilibrio observado entre *Sensibilidad* y *Especificidad* de la puntuación de corte presentada de la prueba FWCS ≥ 96 es importante y presenta serias limitaciones para su utilización. Para que la batería EPICOG-SCH pudiera ser poder ser una buena herramienta de cribaje en la práctica clínica, la especificidad debería ser mayor. Es importante resaltar que la realidad funcional de los pacientes no es una medida basada en una prueba objetiva, y la discapacidad de paciente vendrá determinada por factores sociales y del sistema sanitario, que no están bajo el control del presente trabajo. Esto significa que los parámetros de *sensibilidad* y *especificidad* se apoyan en una medida subjetiva que solo nos aporta información aproximada orientativa de la realidad del paciente. Para poder dar cifras con precisión se debería diseñar un estudio donde el factor de funcionalidad estuviera controlado mediante algún parámetro fiable. En el contexto del trabajo, la información del paciente sobre la discapacidad otorgada oficialmente tampoco se considera libre de sesgo porque se basa en criterios medicolegales difíciles de controlar.

En el modelo utilizado, se podría incrementar la precisión en *especificidad* aplicando correcciones a los resultados brutos de los tests, en base a la edad y a los años de escolaridad, a las puntuaciones obtenidas por el paciente (Heaton et al.,1999). De este modo, los pacientes que por causa de la enfermedad no hayan alcanzado la escolaridad suficiente o que son de edad avanzada pueden obtener puntuaciones más ajustadas y libres del componente “edad” y “educación.” Estas variables han mostrado influir significativamente en el resultado, de este modo la utilización de datos normativos corregidos por “edad” y “escolaridad” puede mejorar la sensibilidad de la prueba. De todas formas, debido a las diferencias individuales en el inicio y curso de la esquizofrenia, los datos normativos sin corregir deben estar igualmente disponibles para el clínico y, siguiendo su propio criterio, seleccionar el baremo para la estandarización sin corregir si lo considerase más adecuado valorando cada caso individual.

Una limitación importante, ya mencionada, es el hecho de no poder hablar de dominios directamente en lugar de subtests sin incurrir en errores fundamentales. En el presente trabajo los subtests han estado clasificados siguiendo un esquema clásico, en el que cada subtest provenía de un dominio definido por la neuropsicología y apoyado por la iniciativa NIH-MATRICES. Sin embargo, algunos subtest como la prueba de DSC o la CFT contribuyen en más de un dominio y, a medida que la ciencia avanza, cada vez resulta más complejo asignar

un solo dominio a cada subtests. En el presente trabajo se ha intentado mantener el nombre del test y del dominio para no causar confusión a los investigadores que consulten este trabajo si únicamente hubiéramos citado el dominio. Inicialmente, en el Estudio 1, se realizó un cálculo por dominios afectados por paciente, pero dicho cálculo presenta el problema mencionado, por lo que los resultados deben tomarse con cautela y únicamente utilizados como orientativos del alcance de la afectación cognitiva del paciente, es decir, número de dominios afectados.

Por último, cabe resaltar que estos resultados se han obtenido a partir de una amplia muestra de pacientes clínicamente estables, con grados de gravedad clínica global entre leve y moderada, de modo que la validez externa de los resultados puede verse comprometida cuando se utilice en pacientes en otras fases de la enfermedad. Además, debido a diferencias en la gestión sanitaria de esta enfermedad, el resultado obtenido en prevalencia y de la validación de la batería podría ser diferente si el estudio se realizara en otro país donde el concepto de paciente ambulatorio fuera diferente.

5.3 Direcciones Futuras y Retos

5.3.1 Análisis Factorial Confirmatorio

El objetivo del presente trabajo era el de evaluar las habilidades cognitivas que estuvieran más relacionadas con la funcionalidad del paciente en su vida diaria en lugar de utilizar la contribución de cada subtest al total batería. Por este motivo, no se realizó ningún Análisis Factorial Confirmatorio (AFC), en su lugar el cálculo de puntuación compuesta se decidió *a priori* que sería según la contribución relativa de cada subtest al total funcional obtenido en la WHO-DAS-S (59). Esto permitió maximizar la relación lineal entre ambos y asegurar la validez externa de la Puntuación Compuesta resultante. A pesar de esto, sería necesario realizar un AFC para observar la existencia de variables latentes, justificar estadísticamente la utilización de un solo factor en la creación de ambas puntuaciones, UCF y WFCS.

El resultado del AFC también aportará el peso individual de cada test al conjunto, dicho peso podrá ser utilizado en una siguiente etapa del proyecto, para mejorar la precisión del cálculo de

las Puntuaciones Compuestas, tanto UCS como FWCS, en cumplir con el objetivo de cribaje que se persigue. Si se realizan nuevos ajustes de las Puntuaciones, se deberá, por consiguiente repetir la confirmación de las propiedades psicométricas observadas.

5.3.2 Corrección de Tablas Normativas

Tal como se ha señalado en el apartado de discusión, con el fin de incrementar la especificidad de la prueba en identificar pacientes con una funcionalidad buena-moderada, una posible estrategia es la de corregir los datos normativos generados por las variables sociodemográficas que influyen en el rendimiento cognitivo. En la esquizofrenia la educación no siempre se finaliza en los tiempos preestablecidos, por ello es necesario siempre tener en cuenta factores de corrección en base a cada individuo. Para realizar dichas correcciones se ha utilizado el método basado en regresión (60) tal como se ha utilizado en el pasado para generar datos normativos corregidos en otras pruebas cognitivas en diversos países (61). En el Apéndice 11 se proporcionan las tablas normativas corregidas. La nueva estandarización, ya debidamente corregida por las variables que sean relevantes en cada caso, se utilizará para verificar los cálculos de Puntuaciones Compuestas y confirmar su poder predictivo.

5.3.3 Cálculo de Índices por Dominios Cognitivos

La batería EPICOG-SCH facilita información sobre el estado cognitivo global del paciente y acerca del rendimiento en subtests individuales. Sin embargo, como ya se ha comentado, esto no informa del perfil de afectación más allá de la información específica que proporciona cada subtest. Por ello, se prevé desarrollar en el futuro *Índices* de rendimiento cognitivo agrupando los subtests que tengan en común actividades relacionadas con funciones cognitivas específicas. Así, se prevé en el futuro generar y validar psicométricamente tres índices a partir de agrupaciones subtests individuales, a saber, de Función Ejecutiva, de Memoria de Trabajo, de Velocidad de Procesamiento y de Memoria Global.

5.3.4 Análisis de Sensibilidad

Los resultados presentados en este trabajo se basan en la muestra de pacientes estable que cumplió con todos los criterios de selección y requisitos del estudio. Tal como se ha comentado en el apartado de Resultados, una parte importante de pacientes fue descartada por incumplimiento de algún criterio, siendo el criterio de estabilidad farmacológica el que fue el más frecuentemente incumplido. El incumplimiento de este criterio indica que el concepto de cambios en la medicación no estaba estandarizado, de modo que para los médicos participantes algunos de los cambios registrados en el tratamiento (titulaciones de dosis, introducción de nuevos principios activos para tratar sintomatología asociada, etc.), no incumplían el criterio de selección. No se ha analizado si existen diferencias ente los pacientes excluidos y los incluidos en la muestra de pacientes estables. La inclusión en el análisis de los pacientes excluidos puede aumentar la heterogeneidad de la muestra y, probablemente aumentar la validez externa en cuanto al perfil de pacientes con esquizofrenia en régimen ambulatorio.

En el futuro y con el fin de observar como varían los resultados obtenidos al aumentar la heterogeneidad de la muestra, se prevé realizar un análisis de sensibilidad con la muestra global (N = 848) en el que se describirá qué parámetros se ven modificados y la magnitud de las variaciones. De este análisis, pueden derivarse cuestiones metodológicas importantes a tener en cuenta en futuros estudios en esquizofrenia, en la selección de muestras de pacientes.

5.3.5 Futuros Desarrollos

En el futuro, se prevé poder explorar las propiedades psicométricas de la batería en muestras de pacientes con diferentes diagnósticos clínicos y contando con un grupo control (para observar su capacidad discriminante), desarrollar y validar versiones alternativas de la batería para poder ser utilizada en evaluaciones sucesivas con breves períodos de tiempo entre visitas con materiales alternativos. También se prevé estudiar la potencial expansión a otros países, por lo que será necesario realizar un muestreo en cada país de aplicación y calibrar la FWCS. Esto es necesario para recoger variaciones procedentes de la actitud que cada cultura pueda tener ante la enfermedad mental (62); mientras algunas sociedades pueden ser altamente

exclusivas, otras pueden ser más inclusivas y ofrecer el soporte necesario para una adecuada independencia funcional.

Estos proyectos adicionales servirían para validar la EPICOG-SCH como una nueva técnica de evaluación *diagnóstica* del trastorno cognitivo en esquizofrenia, también como una técnica de la evolución del estado cognitivo en ensayos clínicos con medicamentos, “*clinical cognitive endpoint*” y, también, estudiar su viabilidad como herramienta de *estratificación* de pacientes en diferentes grados de compromiso cognitivo, que permita realizar agrupaciones para ser utilizadas en ensayos clínicos.

5.3.6 Consideraciones Para Investigaciones Futuras

La importante relación observada entre cognición y sintomatología clínica asociada sugiere la idea de que, en la esquizofrenia, durante periodos de estabilidad clínica, la cognición podría no ser una característica estática de la enfermedad, y en lugar de esto podría sufrir variaciones a medida de que la sintomatología varía en periodos cortos de tiempo. Esta hipótesis debería ser confirmada en estudios prospectivos de cohorte; en el caso de confirmarse tendría importantes implicaciones metodológicas para los ensayos clínicos que tienen como objetivo mejorar la cognición en la esquizofrenia que deberían considerar la gravedad clínica como factor covariante dentro de los modelos de análisis.

Otro aspecto que se deriva de estos resultados es el hecho de que, en neuropsicología, las evaluaciones requieren también evaluar aspectos que podrían contribuir a un pobre rendimiento (12). De este modo la investigación futura se beneficiaría de (i) incluir una autoevaluación de la motivación subjetiva y del esfuerzo asociado a cada tarea cognitiva (2), además de una evaluación de la fiabilidad de las sesiones de evaluación evaluadas por la persona que administra la prueba. Este tipo de evaluaciones permitirían validar o no las mediciones realizadas.

5.3.7 Transferencia y Desarrollo Tecnológico

Para la correcta puntuación de la prueba, se prevé construir una plataforma web y una aplicación App que permita a los clínicos (psiquiatras y psicólogos) que utilizan la batería, poder calcular las Puntuaciones Compuestas, consultar los datos normativos sin y con

corrección para cada subtests y para las Puntuaciones Compuestas. Opcionalmente, los clínicos podrán utilizar la plataforma para guardar datos acerca de sus casos, registros de cambios en el tratamiento, y registros de resultados de seguimiento y evolución del estado cognitivo del paciente.

Además de los posibles trabajos mencionados, los resultados obtenidos con la metodología utilizada confirma la viabilidad de utilizar la misma metodología para generar baterías cognitivas breves en otras indicaciones en enfermedades mentales graves, donde la cognición todavía no sea uno de los aspectos que se consideran de forma habitual en el entorno clínico, pero de reconocida importancia para la funcionalidad de los pacientes, como por ejemplo en la depresión, el trastorno bipolar o en los trastornos de ansiedad, entre otros.

En el futuro se estudiará la viabilidad de crear una plataforma web dedicada a proporcionar herramientas para el cribaje de la cognición en Salud Mental que pueda utilizarse en diferentes patologías donde la cognición, por su potencial impacto sobre la funcionalidad del paciente, es un componente clínico clave para monitorizar.

5.3.8 Neuropsicología y Epidemiología

Por último, este trabajo es pionero en la aplicación de técnicas epidemiológicas en el ámbito de la neuropsicología, no por el muestreo realizado que es habitual en estudios normativos, sino por introducir el concepto de prevalencia del trastorno neuropsicológico en la población y por la utilización de la técnica ROC para estudiar la eficiencia diagnóstica de una batería cognitiva. Este trabajo puede representar un primer paso hacia una nueva forma de recoger, de entender y, posteriormente, utilizar datos sobre el impacto neuropsicológico de las enfermedades en el ámbito de las Ciencias de la Salud. El abordaje clásico de los trastornos cognitivos basados en casos individuales o en grupos seleccionados, puede evolucionar hacia una visión más epidemiológica poblacional a nivel de enfermedad y no tanto basado en casos únicos o comparaciones con controles sanos. En el futuro sería de interés extender esta metodología de estudio a otras áreas de la psiquiatría e incluso de la neurología donde, dejando aparte el campo de estudio de las demencias, existen escasos trabajos que contemplen el uso de técnicas epidemiológicas en el estudio de los trastornos cognitivos. Ejemplos de esto serían,

por ejemplo, la estimación sistemática de parámetros de incidencia y de prevalencia del déficit cognitivo en la depresión, en los trastornos epilépticos, en la enfermedad de Parkinson, en la esclerosis múltiple, etc. Además, estos trabajos permitirían analizar la capacidad diagnóstica de los tests que se utilizan actualmente y ver la cognición como una factor de estratificación de pacientes y, con ello, guiar la búsqueda de la etiopatogenia de enfermedades neurológicas y psiquiátrica. Esta información permitiría también avanzar otros campos que utilizan la cognición como variable de estratificación o como variable de resultado clínico por citar algunos ejemplos.

CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

6.1 CONCLUSIONES

A partir del estudio EPICOG-SCH se ha podido determinar la prevalencia de la disfunción cognitiva en la esquizofrenia, específicamente en dominios cognitivos relacionados con aspectos funcionales, como en la Memoria de Trabajo, Función Ejecutiva, la Velocidad de Procesamiento y la Memoria Verbal. Además, se ha puesto de manifiesto que las prevalencias halladas de disfunción estarían por encima de las esperadas en una distribución normal y varían, según la prueba, en un intervalo de 20,9 al 66,8%, sin que se observen diferencias remarcables entre sexos. De este modo se confirma la heterogeneidad del impacto cognitivo en la esquizofrenia tanto por la intensidad de la afectación como su alcance. Las prevalencias estimadas podrían verse afectadas por diferencias observadas en las características socio demográficas de la población normativa de referencia, pudiendo estar sobre o subestimadas en algunas pruebas.

La batería EPICOG-SCH, compuesta por 4 subtests clásicos en neuropsicología, ha demostrado ser válida en la esquizofrenia; el resultado obtenido tras la administración está en línea con la valoración clínica de gravedad de afectación cognitiva, también está relacionado también con la gravedad de los síntomas psiquiátricos asociados a la enfermedad y con el grado de discapacidad funcional del paciente en dominios básicos de la vida diaria.

El dominio cognitivo relacionado de Memoria de Trabajo, evaluado mediante el subtest LNS, a pesar de no ser el más prevalente, es el que muestra la mayor relación con la valoración clínica de gravedad de afectación cognitiva y también el más relacionado con el grado de discapacidad global del paciente evaluado mediante la WHO-DAS-S. Esto señala que la *memoria de trabajo* es un dominio cognitivo de gran relevancia sobre el funcionamiento de los pacientes, y por ello es importante de evaluar y de preservar a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad.

Por último, y debido a la influencia variable que cada función cognitiva tiene sobre funcionalidad en la vida diaria, la Puntuación Compuesta ajustada por este factor, ha demostrado ser un buen factor predictor del grado de independencia funcional del paciente en su vida diaria. Así, la Puntuación Compuesta ha demostrado ser de utilidad como resumen global del estado cognitivo en pacientes ambulatorios con esquizofrenia en tratamiento de mantenimiento.

6.2 CONCLUSIONS (English)

From EPICOG-SCH study, the prevalence of cognitive impairment in Schizophrenia has been estimated, specifically in those domains related to functional outcomes including, Working Memory, Executive Functioning, Information Processing Speed and Verbal Memory. Furthermore, the study has shown that impairment prevalences are higher than the expected when considering a normal distribution and also vary according to the test within a range between 20.9 al 66.8%, without relevant differences among genders. In this line, heterogeneity of cognitive impairment in Schizophrenia has been confirmed both related to its intensity and to its extension. Reported prevalences for impairment might be over or sub- estimated depending on the test due to the observed differences on sociodemographic characteristics between study and population based normative samples.

EPICOG-SCH, composed by 4 classical neuropsychological tasks has been shown to be valid in Schizophrenia; results obtained following its administration are consistent with the severity of cognitive symptoms, also related to the severity of associated psychiatric symptoms as measured by clinical impression scales, and as well to the severity of patient's functional disability in basic domains of daily living.

Working Memory Cognitive domain as evaluated by LNS subtest, was not the most prevalent in terms of impairment but is the one showing the highest relation to the clinical evaluation of cognitive impairment and also the more related to patients global disability as measured by WHO-DAS-S. This points out Working Memory domain as a key on patient's functioning; ultimately, either its assessment and protection are relevant during all stages of the disease.

Lastly, due to the relevance of cognitive function upon functioning in daily life, Composite Score weighted by this factor, has been demonstrated to be a good predictive factor of functional independence in daily life. Therefore, the usefulness of EPICOG-SCH Composite Score has been confirmed as summary of global cognitive status in schizophrenia during maintenance treatment.

7 AGRADECIMIENTOS

Agradezco a [Dolors Badenes Guia](#), MA de la Unidad de Memoria del Hospital Mútua de Terrassa por su asesoramiento en cuanto a evaluación cognitiva en la práctica clínica, por su contribución al proceso de monitorización centralizada y por su apoyo constante e incondicional. Al [Dr Manuel de Gracia Blanco](#), de la Facultat de Psicologia de la Univesitat de Girona (UdG) por su soporte continuo en cuestiones metodológicas en investigación y por su apoyo constante e incondicional. A la [Dra. Gemma Escartin](#), dels Serveis de Salut Mental, Sant Joan de Déu, Barcelona, por su interés y asesoramiento en el inicio del proyecto. También al [Dr. Eduardo Doval Dieguez](#), del Departament de Metodologia i Metodologia de les Ciències de la Conducta de la Facultat de Psicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) por su asesoría en los aspectos psicométricos de la batería, y a la [Dra. María Quintana](#), del Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital de Terrassa, por su contribución al análisis de datos. Además, agradezco a [Montse Pérez](#), [Marta Soria](#), [Abigail Torrens](#) y la [Dra. Maite Artes](#), de Adelphi S.L, por su contribución a la gestión y análisis de datos a lo largo de todos estos años, desde el inicio al fin del estudio; también a [Mireia Puig-Palma](#) de Neuropsychological Research Organization s.l. (PSYNCRO) por su soporte constante, su confianza, su amistad y ser mi co-piloto en la ejecución del proyecto. La autora también agradece a todos los miembros del grupo EPICOG, el grupo de estudio EPICOG es un grupo de estudio colaborativo representativo de los centros públicos de Salud Mental en España. También quiero agradecer a la Editorial TEA por su soporte técnico, por facilitar la licencia de los tests utilizados y por facilitar datos normativos no publicados para los subtests de la WMS-III. También agradecemos a [Neus Rivera](#), [Dr. Jordi Peña Casanova](#) y [Dr Gonzalo Sánchez Benavides](#), por su ayuda en la conversión a puntuaciones escalares de las puntuaciones directas obtenidas en el test de Fluencia Categorical – Animales ajustadas por edad y escolaridad basados en los datos normativos del proyecto Neuronorma. Los agradecimientos se hacen extensivos a la empresa Sanofi-Aventis, en España y en concreto a [Claudia Morralla](#) (fallecida en Octubre de 2016), [Eugeni Montull](#), [Oscar Fillat](#), y [Oriol Molà](#) por haber promovido la realización de un estudio de este tipo, su financiación y la concesión del permiso para presentar el presente trabajo como tesis doctoral. Agradezco, también, el inestimable apoyo, constante y esencial desde el inicio del proyecto, de los catedráticos [Dr. Julio Bobes](#) y la [Dra. María Paz García-Portilla](#); al catedrático [Dr. Joan Guardia](#) por sus revisiones e ideas de mejora

en la elaboración de la batería; a la [Dra. Núria Pérez Perez](#) de la Univesitat Pompeu Fabra y la [Dra. Sílvia Majó](#) por sus orientaciones en los pasos a seguir para la comunicación y difusión del trabajo en los medios de comunicación, como parte esencial en la difusión final del conocimiento científico a la población y, a mi amiga y filóloga, [Mercè Comas Vaqué](#) por la revisión y correcciones del presente documento. También al [Dr. Manel Barbanoj Rodríguez](#) (fallecido en Diciembre de 2010) y al [Dr. Víctor Pérez Sola](#) del Hospital de Sant Pau de Barcelona y Parc de Salut Mar, respectivamente, por creer en este proyecto y apoyarme hasta llegar hasta aquí. Una mención especial al [Dr. Eduard Vieta Pascual](#) por más de una década de confianza y apoyo a mi trabajo y a mi desarrollo profesional.

Quiero agradecer a mi familia, [José Ramon Prat Serena](#) por haber escuchado atentamente las primeras versiones brutas de casi todos los hallazgos y compartir nuestro tiempo con este proyecto, a [Marta Zaragoza Domingo](#), por haber subido al tren de la investigación de calidad en el año 2001 y hacer, desde su posición en la organización, que todo este viaje fuera posible y viable. A mi hijo, [Adrià Prat Zaragoza](#), por compartir su tiempo con este trabajo y por su creatividad al dar ideas para resolver grandes cuestiones estratégicas. También a mi madre [Antonia Domingo Cabré](#), sin la que todo esto no existiría y por darle un sentido práctico a cualquier cosa abstracta, y a [Carmen Serena Ferriz](#) por estar allí mientras todo se estaba cocinando. El resto de personas que no menciono aquí, familiares y amigos, saben que con su apoyo y cariño constantes han sido una parte importante del viaje que me ha llevado hasta aquí, como la [Dra. Olga Soler Vilageliu](#) de la Universitat Autònoma de Barcelona, [Antoni Saragossa Domingo](#), [Antoni Zaragoza Mercadé](#) y [Francesca Domingo Cabré](#), el Catedrático [Dr. Santiago Estaún i Ferrer](#) de la Universidad Autónoma de Barcelona por no perder la confianza en que algún día alcanzaría el doctorado, la [Dra. Consuelo García Gea](#) del Hospital de Sant Pau por compartir conocimientos, sufrimientos y alegrías. A [Jordi Masià Mas-Bagà](#) por sensibilizarme sobre importancia de fomentar la investigación en el área de la esquizofrenia y de unir esfuerzos para contribuir, desde cualquier rincón, a resolver el gran enigma que representa esta enfermedad. Y por último, al [Dr. Ferrán Balada Nicolau](#) por nuestro interés compartido desde los años ochenta en temas fundamentales de la que entonces se denominaba Psicología Médica, área del conocimiento que yo misma identifico actualmente como Neurociencias Clínicas.

8 ABREVIACIONES

AFC	Análisis Factorial Confirmatorio
ATC	Anatómico, Terapéutico, Químico
BPC	Buena Práctica Clínica
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CCAA	Comunidades Autónomas
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CSM	Centros de Salud Mental
DE	Desviación Estándar
DSM-IV-TR	Manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales, IV Edición, Texto Revisado.
FWCS	Functional Weightened Composite Score
ICG-SCH	Escala de Impresión Clínica Global para la Esquizofrenia
IC	Intervalo de Confianza
IST	Test de Isaac, test de fluencia verbal
LR	Likelihood Ratios (Cociente de Probabilidad)
NA	No Aplicable o No Disponible
PNT	Procedimiento Normalizado de Trabajo
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
SAP	Plan de Análisis Estadístico
SEE	Sociedad Española de Epidemiología
SES	Standardized Effect Size
UCS	Unitary Composite Score
WHO-DAS-S	Escala de Evaluación de la Discapacidad de la Organización Mundial de la Salud, Versión I, Reducida.
WAIS-III	Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos-III
WMS-III	Escala de Memoria Wechsler para Adultos-III

9 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bowie CR, Harvey PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006 Dec;2(4):531-6.
- (2) Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A, McClure MM, Patterson TL, Heaton RK, et al. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol Psychiatry* 2008 Mar 1;63(5):505-11.
- (3) Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996 Mar;153(3):321-30.
- (4) Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000;26(1):119-36.
- (5) Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004 Dec 15;72(1):41-51.
- (6) Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997 May 3;25(1):21-31.
- (7) Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull* 2006 Apr;32(2):250-8.
- (8) Harvey PD, Bowie CR, Loebel A. Neuropsychological normalization with long-term atypical antipsychotic treatment: results of a six-month randomized, double-blind comparison of ziprasidone vs. olanzapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18(1):54-63.
- (9) Galderisi S, Rossi A, Rocca P, Bertolino A, Mucci A, Bucci P, et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry* 2014 Oct;13(3):275-87.
- (10) Zaragoza Domingo S, Bobes J, García-Portilla M, Morralla C. Cognitive Performance Associated to Functional Outcomes in Stable Outpatients with Schizophrenia. *Schizophr Res Cogn* 2015 Sep 1;2(3):146-58.
- (11) Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn* 2014 Mar;1(1):e1-e9.
- (12) Harvey PD. Clinical applications of neuropsychological assessment. *Dialogues Clin Neurosci* 2012 Mar;14(1):91-9.

- (13) Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM, et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology* 2006 Sep;31(9):2033-46.
- (14) Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25(2):201-22.
- (15) Belgaied W, Samp J, Vimont A, Remuzat C, Aballea S, El HE, et al. Routine clinical assessment of cognitive functioning in schizophrenia, major depressive disorder, and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014 Jan;24(1):133-41.
- (16) Green MF, Barnes TR, Danion JM, Gallhofer B, Meltzer HY, Pantelis C. The FOCIS international survey on psychiatrists' opinions on cognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005 May 1;74(2-3):253-61.
- (17) Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated meta-analysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry* 2012;12:64-84.
- (18) Montgomery SA, van Zwieten-Boot B. ECNP consensus meeting. Negative, depressive and cognitive symptoms of schizophrenia. Nice, March 2004. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007 Jan;17(1):70-7.
- (19) Lennertz L, An der HW, Kronacher R, Schulze-Rauschenbach S, Maier W, Hafner H, et al. Smaller than expected cognitive deficits in schizophrenia patients from the population-representative ABC catchment cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016 Aug;266(5):423-31.
- (20) Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol Rev* 2009 Sep;19(3):365-84.
- (21) Wexler BE, Zhu H, Bell MD, Nicholls SS, Fulbright RK, Gore JC, et al. Neuropsychological near normality and brain structure abnormality in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009 Feb;166(2):189-95.
- (22) Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998 Jul;12(3):426-45.
- (23) NIMH. Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia" (MATRICS). California: UCLA; 2005 [Accessed on September 2005] Available from: URL: <http://www.matrics.ucla.edu/matrics-meetings.shtml>
- (24) Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RS, Leon AC, et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICS workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005 Jan;31(1):5-19.
- (25) Green MF, Nuechterlein KH. The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr Res* 2004 Dec 15;72(1):1-3.

- (26) Keefe RS. Cognition. In: Krauss M, Keefe R, editors. Guide of Assessment Scales in Schizophrenia. 2012 ed. Springer Healthcare; 2012. p. 15.
- (27) Keefe RS, Haig GM, Marder SR, Harvey PD, Dunayevich E, Medalia A, et al. Report on ISCTM Consensus Meeting on Clinical Assessment of Response to Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016 Jan;42(1):19-33.
- (28) Bakkour N, Samp J, Akhras K, El HE, Soussi I, Zahra F, et al. Systematic review of appropriate cognitive assessment instruments used in clinical trials of schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2014 May 30;216(3):291-302.
- (29) Gold JM, Queern C, Iannone VN, Buchanan RW. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia I: sensitivity, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 1999 Dec;156(12):1944-50.
- (30) Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 2004 Jun 1;68(2-3):283-97.
- (31) Pino O, Guilera G, Rojo JE, Gomez-Benito J, Bernardo M, Crespo-Facorro B, et al. Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): Psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007 Oct 22.
- (32) Fervaha G, Agid O, Foussias G, Remington G. Toward a more parsimonious assessment of neurocognition in schizophrenia: a 10-minute assessment tool. *J Psychiatr Res* 2014 May;52:50-6.
- (33) Velligan DI, DiCocco M, Bow-Thomas CC, Cadle C, Glahn DC, Miller AL, et al. A brief cognitive assessment for use with schizophrenia patients in community clinics. *Schizophr Res* 2004 Dec 1;71(2-3):273-83.
- (34) Hurford IM, Marder SR, Keefe RS, Reise SP, Bilder RM. A brief cognitive assessment tool for schizophrenia: construction of a tool for clinicians. *Schizophr Bull* 2011 May;37(3):538-45.
- (35) Wong QJ, Miller M, Fiorito A, Ireland J. A snapshot of cognitive functioning: deriving a tool for the efficient assessment of cognition in schizophrenia and other chronic psychiatric disorders in a real-world inpatient setting. *Psychiatry Res* 2013 Dec 15;210(2):375-80.
- (36) Kern RS, Gold JM, Dickinson D, Green MF, Nuechterlein KH, Baade LE, et al. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophr Res* 2011 Mar;126(1-3):124-31.
- (37) Joyce EM. Cognitive function in schizophrenia: insights from intelligence research. *Br J Psychiatry* 2013 Sep;203(3):161-2.

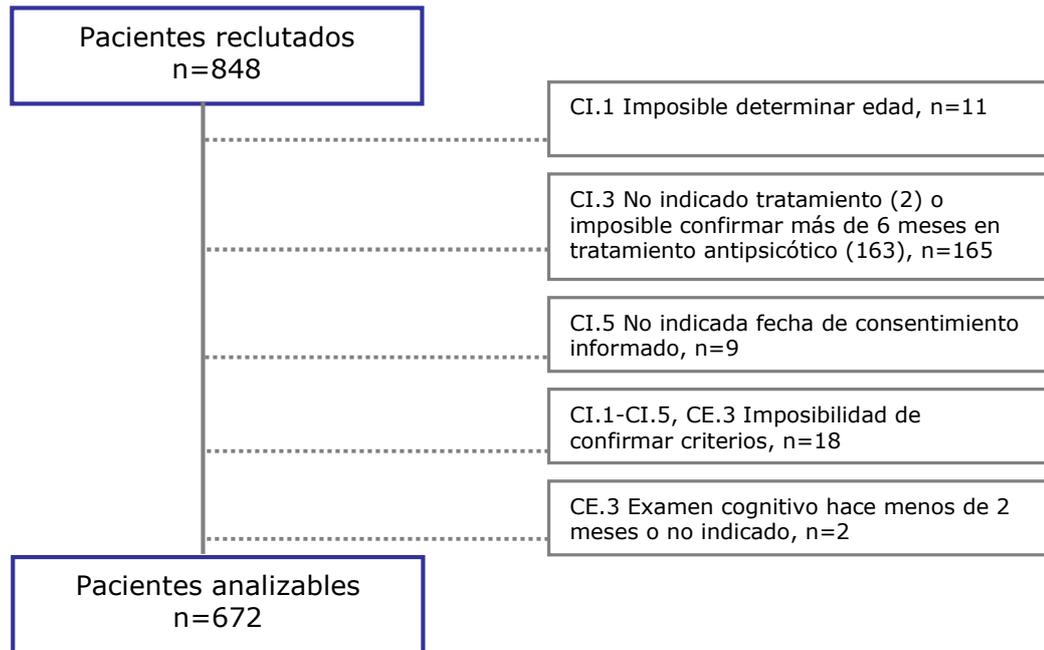
- (38) Fagerlund B. Cognitive assessment of schizophrenia patients in clinical practice. *Advances in Schizophrenia and Clinical Psychiatry* 2004 May;1(3):85-92.
- (39) Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Bull* 2001;27(2):305-16.
- (40) Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003;(416):16-23.
- (41) *Practitioner's Guide to Evaluating Change with Neuropsychological Assessment Instruments*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2000.
- (42) Pascual LF, Martínez JV, Modrego PJ. El test de Isaac. *Neurologia* 2000;5:82-5.
- (43) Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos - III: Manual Técnico. Madrid: TEA Ediciones; 2001.
- (44) Wechsler D. Escala de Memoria de Wechsler para Adultos: Manual de Aplicación y Corrección. Madrid: TEA Ediciones; 2001.
- (45) Hogarty GE, Flesher S, Ulrich R, Carter M, Greenwald D, Pogue-Geile M, et al. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior. *Arch Gen Psychiatry* 2004 Sep;61(9):866-76.
- (46) Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, et al. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med* 1986 Nov;16(4):909-28.
- (47) Janca A, Kastrup M, Katschnig H, Lopez-Ibor JJ, Jr., Mezzich JE, Sartorius N. The World Health Organization Short Disability Assessment Schedule (WHO DAS-S): a tool for the assessment of difficulties in selected areas of functioning of patients with mental disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1996 Nov;31(6):349-54.
- (48) Rosales VC, Torres GF, Luna DC, Jimenez EJ, Martinez MG. [Reliability of the Spanish version of the Camberwell Assessment of Needs (CAN) (Spanish version of CAN Reliability Study)]. *Actas Esp Psiquiatr* 2002 Mar;30(2):99-104.
- (49) Knudsen HC, Vazquez-Barquero JL, Welcher B, Gaité L, Becker T, Chisholm D, et al. Translation and cross-cultural adaptation of outcome measurements for schizophrenia. EPSILON Study 2. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. *Br J Psychiatry Suppl* 2000;(39):s8-14.
- (50) Ochoa S, Haro JM, Autonell J, Pendas A, Teba F, Marquez M. Met and unmet needs of schizophrenia patients in a Spanish sample. *Schizophr Bull* 2003;29(2):201-10.

- (51) Padrón municipal de habitantes. Anuario estadístico de España 2004. (2.1 Población por comunidades autónomas 2003). INE 2005 [access on January 2006] Available from: URL: <http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario04/anuario04.htm>
- (52) Casals-Coll M, Sanchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, Calvo L, et al. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for verbal fluency tests. *Neurologia* 2013 Jan;28(1):33-40.
- (53) Pena-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch Clin Neuropsychol* 2009 Jun;24(4):395-411.
- (54) American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual de Diagnostico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición, texto revisado. Barcelona: Editorial Masson; 2002.
- (55) Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter WT. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur Psychiatry* 2004 Feb;19(1):21-6.
- (56) Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW, Carpenter WT, Jr. [The deficit syndrome: a domain of schizophrenia]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1998 May;26(3):180-6.
- (57) Buriel Y, Gramunt N, Bohm P, Rodes E, Pena-Casanova J. [Verbal fluency: preliminary normative data in a Spanish sample of young adults (20-49 years of age)] 3. *Neurologia* 2004 May;19(4):153-9.
- (58) Buriel Y, Gramunt N, Bohm P, Rodes E, Pena-Casanova J. [Verbal fluency: preliminary normative data in a Spanish sample of young adults (20-49 years of age)]. *Neurologia* 2004 May;19(4):153-9.
- (59) Bobko P, ROth P, Buster M. The Usefulness of Unit Weights in Creating Composite Scores: A Literature Review, Application to Content Validity and Meta-Analysis. *Organizational Research Methods* 2016;10(4):689-709.
- (60) Van der EW, Hurks P, Wassenberg R, Meijs C, Jolles J. Animal Verbal Fluency and Design Fluency in school-aged children: effects of age, sex, and mean level of parental education, and regression-based normative data. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011 Nov;33(9):1005-15.
- (61) Guardia-Olmos J, Pero-Cebollero M, Rivera D, rango-Lasprilla JC. Methodology for the development of normative data for ten Spanish-language neuropsychological tests in eleven Latin American countries. *NeuroRehabilitation* 2015;37(4):493-9.
- (62) Novick D. International differences in response, remission and course of schizophrenia. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2012.

APÉNDICE 1

Diagrama de Pacientes del Estudio

Disposición de los Pacientes en el Estudio EPICOG-SCH



APÉNDICE 2

**Hoja de Información al Paciente y Formulario de Consentimiento
Informado**

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y DE CONSENTIMIENTO

Título del Estudio

Estudio epidemiológico en pacientes con esquizofrenia ambulatorios del efecto de los antipsicóticos atípicos sobre resultados pragmáticos de salud (Estudio EPICOG).

Esta hoja es para tu información y la debes guardar si quieres participar en el estudio que se explica a continuación. Se te invita a participar en un estudio sobre la esquizofrenia.

Este estudio quiere ver el efecto de los tratamientos para la esquizofrenia sobre el funcionamiento de la memoria y de la atención, entre otras áreas, y también observar como estas habilidades influyen en la vida diaria de los pacientes. Para ello es necesario que un grupo de médicos y de pacientes que estén utilizando este tipo de tratamientos colabore en dicho estudio. El estudio se va a realizar en España y van a participar unos 840 pacientes.

Del estudio se recogerá información que puede ayudar a los médicos a mejorar el tratamiento de los pacientes con estos medicamentos.

Si quieres participar en este estudio, puedes hacerlo en una visita de seguimiento de rutina, y dejar que tu médico recoja datos del último año que están en tu historia clínica.

Tu participación es libre. Puedes decir que no quieres colaborar en este estudio sin que por ello tus cuidados médicos futuros cambien. Si decides participar, serás libre de dejar el estudio en cualquier momento sin tener que explicar el motivo, y ello no tendrá ningún efecto en tu futuro tratamiento.

Los datos que se recojan del estudio no irán acompañados de tu nombre, por lo que no se sabrá de quien son. Todos tus datos serán estrictamente confidenciales y exclusivamente tu médico conocerá tu nombre. Ninguna persona podrá ver ningún dato personal que permita saber tu nombre, salvo tu médico, ni podrán ser mostrados por ningún medio, guardando en todo momento la confidencialidad médico-paciente.

Los resultados del estudio serán recogidos y guardados de forma que nunca aparezca el nombre de la persona, sino que aparecerá un código (número de paciente) o las iniciales del paciente si fuera necesario, de manera que únicamente tu médico puede conocer tu nombre.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones, sin embargo se mantendrá la confidencialidad de los datos.

El investigador te da las gracias por tu colaboración. Si tienes cualquier duda o necesita más información, ponte en contacto con él.

Yo (nombre y apellidos) autorizo a Sanofi-Aventis, Psyncro y otro personal autorizado (investigador del estudio, comité ético de investigación, agencias de protección de datos) a acceder a mi historia clínica para el estudio EPICOG.

Firma del Participante

Lugar

Fecha

Firma del Acompañante

Lugar

Fecha

Firma del Investigador

Lugar

Fecha

APÉNDICE 3

Propuesta de Investigador Participante

PROPUESTA DE INVESTIGADOR PARTICIPANTE

Dr./Dra.,

Hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador en el estudio titulado:

“Estudio epidemiológico en pacientes con esquizofrenia ambulatorios del efecto de los antipsicóticos atípicos sobre áreas cognitivas específicas relacionadas con resultados funcionales,”

dentro de su práctica clínica habitual atendiendo a pacientes en seguimiento ambulatorio.

Que ha leído el resumen del estudio, comprendiendo en qué consiste, sus objetivos y el perfil clínico de los pacientes que se desea estudiar.

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Declara, (marque con una cruz X)

- Que tiene experiencia demostrable en la administración de **pruebas cognitivas o neuropsicológicas:**

Indique el tipo de experiencia:

Indique el grado de experiencia:

En su práctica clínica habitual

Uso esporádico

En estudios de investigación

Uso frecuente

- Que se compromete a incluir en el estudio, en un periodo de 3 meses, a 3 pacientes con esquizofrenia que cumplan con los criterios de selección.

DATOS PERSONALES DEL INVESTIGADOR

(por favor cumplimentar en mayúsculas)

Nombre y Apellidos

(por favor escriba los dos apellidos)

Centro de Trabajo

Dirección

Población

C P

Teléfono de Contacto

E-Mail

Firmado:

En, a de de 200...

- Para participar en el estudio deberá ENVIAR EL FORMULARIO por FAX al Núm.: 93 301 00 22 ó por correo a PSYNCRO Avda. de la Gran Vía de les Corts Catalanes, 682-3^{er} 1^a A, 08010 Barcelona. Para cualquier consulta pueden contactar con PSYNCRO al Tel.: 93 301 13 14 o mediante correo electrónico central@psyncro.net.

En cumplimiento de la ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de Datos de Carácter Personal, le informamos que la información que Ud. nos facilite será incluida en nuestros ficheros. PSYNCRO cumple todas las medidas de seguridad y requisitos legales mencionados al R.D. 994/1999 del once de junio y a la L.O.P.D 15/99 del 13 de diciembre que garantiza la seguridad de los datos de carácter personal incorporados a nuestros ficheros. Ud. tiene derecho a acceder a ella, cancelarla o rectificarla en caso de ser errónea. Esta información nos permitirá mantenerle al corriente de la evolución del estudio. Si Ud. no lo desea, por favor, indíquenoslo marcando con una X en la casilla .

APÉNDICE 4

Aprobación del estudio por parte del CEIC



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Celestino Villamil, s/n - 33006 Oviedo
Tel.: 985 10 80 00 / 985 10 61 00

Área Sanitaria IV

Oviedo, 25 de Enero de 2007

Dr. Julio Bobes
Centro de Salud Mental II de Teatinos.

El Comité Ético de Investigación Clínica Regional, reunido el día 23 de Marzo de 2006, ha evaluado el proyecto de investigación, titulado:

Estudio n.º 08/2006, titulado: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA AMBULATORIOS DEL EFECTO DE LOS ANTIPSIKOTICOS ATÍPICOS SOBRE AREAS COGNITIVAS ESPECIFICAS RELACIONADAS CON RESULTADOS FUNCIONALES (Estudio EPICOG), investigador principal Dr. Julio Bobes del Centro de Salud Mental II de Teatinos.

El estudio se considera aceptado para su realización

Le saluda atentamente.

Fdo: Eduardo Arnàez Moral
Secretario del Comité Ético de Investigación
Clínica Regional del Principado de Asturias

APÉNDICE 5

Formularios de Recogida de Datos



Llamada de inicio



- ✦ El investigador decide si quiere realizar la llamada.
- ✦ En los estudios multicéntricos se recomienda que el investigador atienda a una sesión de entrenamiento sobre los procedimientos del estudio.
- ✦ La **Llamada de Inicio** consiste en una llamada de teléfono con el objetivo de revisar las pruebas que se pasarán al paciente en la evaluación cognitiva, tanto lo que evalúan como las instrucciones de administración.
- ✦ Si el investigador está de acuerdo con este procedimiento debe **ponerse en contacto** con Psyncro cuando reciba el material del estudio para acordar una fecha en la que realizará la llamada de inicio.
- ✦ Duración de la llamada: 10-15 minutos.

Datos de contacto de Psyncro:

Mireia Puig Palma

Telf.: 93 301 13 14

e-mail: mpuig@psyncro.net

Estudio EPICOG

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CÓDIGO DE PACIENTE
XXXX

Recuerde que debe cumplimentar el cuaderno solo cuando el paciente cumple con los criterios de selección (ver criterios en la página 1).

Cuando cumplimente este CRF, por favor:

- ♦ Utilice bolígrafo negro
- ♦ Asegúrese de que la escritura es clara y legible, preferentemente en letras mayúsculas
- ♦ Haga las correcciones tachando con una línea el dato erróneo, de forma que se pueda leer y anotando al lado el dato correcto
- ♦ Firme con las iniciales y ponga fecha en todas las correcciones o cambios que realice
- ♦ No utilice líquidos correctores

Fecha

Utilice el formato de fecha indicado en los campos de fecha. Si una fecha es imposible de obtener, anote tanto como sepa y el resto táchelo con una X.

X	X	2	0	0	6
Día	Mes	Año			

Datos perdidos o no disponibles

Si hay datos imposibles de obtener, no deje espacios en blanco, indique que el dato es desconocido mediante una X o marcando la casilla correspondiente. El campo desconocido corresponde a la información que es imposible de obtener ya sea del historial clínico o mediante entrevista al paciente o familiares durante la visita actual.

Toda la información del estudio debe ser recogida mediante revisión de la historia clínica y a partir de los procedimientos habituales que se realicen durante las visitas de seguimiento a los pacientes.

Para cualquier duda relacionada con el estudio contacte con Psyncro la empresa responsable de la monitorización de los datos por teléfono al **Núm.: 93 302 27 25** o por correo electrónico: epicoq@psyncro.net

Características del Paciente

Fecha de nacimiento

Día		Mes		Año			

Sexo Mujer
 Hombre

Criterios de Inclusión

	Sí	No
1. Hombre o mujer de 18 a 65 años de edad,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Paciente con diagnóstico de esquizofrenia según criterios del DSM-IV-TR que sea ambulatorio y que a criterio del investigador se encuentre clínicamente estable,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Paciente en tratamiento estable con algún fármaco antipsicótico atípico como tratamiento principal, durante un mínimo de 6 meses previos a la inclusión en el estudio,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Paciente que acude a una visita de seguimiento de rutina programada (que no haya sido causada por una exacerbación de la enfermedad),	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Paciente que haya otorgado su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Criterios de Exclusión

	Sí	No
1. El paciente dispone de historia clínica de como mínimo 12 meses, en el centro donde se realiza el estudio,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. El paciente presenta un cuadro agudo de depresión en el momento de la inclusión,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. El paciente ha sido sometido a un examen del funcionamiento cognitivo en los dos meses previos a la inclusión,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Paciente que presente disfunciones sensoriales auditivas o visuales graves y/o sin corrección, o alteraciones psicomotoras que impiden la realización de las tareas cognitivas del estudio.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿El paciente cumple con todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión?

Fecha de firma del consentimiento informado por el paciente

Día		Mes		Año			

Sí No

Incluir al paciente en el estudio

Iniciales del Investigador

El paciente debe ser informado acerca del estudio y debe firmar la hoja de consentimiento que acompaña al cuaderno por duplicado.

A criterio del investigador se podrá solicitar la firma del acompañante del paciente.

Debe entregarse una copia firmada al paciente.

Características Sociodemográficas

Marque en cada apartado la casilla más adecuada.

<p>Estado civil / Personal</p> <p><input type="checkbox"/> Soltero/a</p> <p><input type="checkbox"/> Pareja estable</p> <p><input type="checkbox"/> Pareja de hecho</p> <p><input type="checkbox"/> Casado/a</p> <p><input type="checkbox"/> Separado/a</p> <p><input type="checkbox"/> Divorciado/a</p> <p><input type="checkbox"/> Viudo/a</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>	<p>Personas con las que convive</p> <p><input type="checkbox"/> Vive solo/a</p> <p><input type="checkbox"/> Con sus padres</p> <p><input type="checkbox"/> Con otros familiares</p> <p><input type="checkbox"/> Con su propia familia (cónyuge / pareja / hijos)</p> <p><input type="checkbox"/> Vive en una residencia o en un piso asistido</p> <p><input type="checkbox"/> Otra situación: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>	<p>Nivel de estudios finalizado</p> <p><input type="checkbox"/> Sin estudios finalizados</p> <p><input type="checkbox"/> Primarios</p> <p><input type="checkbox"/> Secundarios</p> <p><input type="checkbox"/> Universitarios</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>
---	--	--

Actividad Laboral

Marque en cada apartado la casilla más adecuada.

<p>Situación laboral*</p> <p><input type="checkbox"/> Estudiante</p> <p><input type="checkbox"/> Estudiante remunerado</p> <p><input type="checkbox"/> Trabajador en activo</p> <p><input type="checkbox"/> En paro o desempleado/a</p> <p><input type="checkbox"/> Tareas del hogar</p> <p><input type="checkbox"/> Jubilado/a / Retirado/a</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>	<p>Tipo de empleo*</p> <p><i>Si el paciente está empleado, indique su ocupación</i></p> <p><input type="checkbox"/> Ejecutivo / Administrador</p> <p><input type="checkbox"/> Profesional (sanidad, enseñanza, docencia)</p> <p><input type="checkbox"/> Profesional asociado (enfermería, técnicos, etc..)</p> <p><input type="checkbox"/> Secretariado / Recepcionista</p> <p><input type="checkbox"/> Trabajador cualificado (albañil, electricista)</p> <p><input type="checkbox"/> Servicios / Ventas</p> <p><input type="checkbox"/> Trabajador en una fábrica (trabajo no cualificado)</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<p>Incapacitación</p> <p><i>Indique el tipo o grado de incapacidad otorgado oficialmente al paciente</i></p> <p><input type="checkbox"/> Incapacidad laboral temporal</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacidad laboral permanente <input type="checkbox"/> Parcial</p> <p style="padding-left: 150px;"><input type="checkbox"/> Absoluta</p> <p style="padding-left: 150px;"><input type="checkbox"/> Total</p> <p style="padding-left: 150px;"><input type="checkbox"/> Gran Invalidez</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacidad pendiente de evaluación</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>	<p>Principal fuente de ingresos*</p> <p><input type="checkbox"/> Salario / Desempleo</p> <p><input type="checkbox"/> Ayuda Estatal</p> <p><input type="checkbox"/> Pensión</p> <p><input type="checkbox"/> Ayuda de la familia</p> <p><input type="checkbox"/> Otra: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>
<p>Grado de discapacidad / minusvalía</p> <p>_____% ó Tipo de discapacidad: _____ <input type="checkbox"/> Desconocido</p>	

*Adaptado de: Knudsen HC, Vazquez-Barquero JL, Welcher B, Gaité L, Becker T, Chisholm D, Ruggeri M, Schene AH, Thornicroft G. Translation and cross-cultural adaptation of outcome measurements for schizophrenia. EPSILON Study 2. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. Br J Psychiatry Suppl. 2000;(39):s8-14. Utilizado con permiso del autor de la adaptación.

Interacción Social

Marque en cada apartado la casilla más adecuada.

<p><i>Indique la frecuencia con la que el paciente ve a familiares (distintos de los que viven con él/ella)</i></p> <p><input type="checkbox"/> Diaria o casi diariamente</p> <p><input type="checkbox"/> Una o dos veces por semana</p> <p><input type="checkbox"/> Una o dos veces al mes</p> <p><input type="checkbox"/> Cada varios meses</p> <p><input type="checkbox"/> Raramente</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>	<p><i>Indique la frecuencia con la que el /la paciente ve a amigos o vecinos</i></p> <p><input type="checkbox"/> Diaria o casi diariamente</p> <p><input type="checkbox"/> Una o dos veces por semana</p> <p><input type="checkbox"/> Una o dos veces al mes</p> <p><input type="checkbox"/> Cada varios meses</p> <p><input type="checkbox"/> Raramente</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> Desconocido</p>
---	--

Formación Actual

Indique si en la actualidad el paciente está estudiando o siguiendo algún programa de formación:

- Desconocido
- No
- Sí ———> Especificar tipo (*master, post-grado, licenciatura, diplomatura, curso...*):

INSTRUCCIONES PARA EL INVESTIGADOR

Enfermedad Actual

CRITERIOS PARA EL SÍNDROME DEFICITARIO DE LA ESQUIZOFRENIA

1. Presencia de al menos dos síntomas de la siguiente lista de seis síntomas negativos:
 - a) Aplanamiento afectivo
 - b) Rango emocional disminuido
 - c) Alogia
 - d) Pérdida de intereses
 - e) Falta de objetivos
 - f) Pérdida de interés en actividades sociales
2. Alguna combinación de dos o más de estos síntomas negativos ha estado presente durante los últimos 12 meses, y ha estado siempre presente durante períodos de estabilidad clínica (incluyendo estados psicóticos crónicos). Estos síntomas pueden ser o no detectables durante periodos transitorios de desorganización o descompensación psicótica aguda
3. Los síntomas negativos son primarios, es decir, no secundarios a otros factores que no sean los de la enfermedad. Dichos factores incluyen:
 - a) Ansiedad
 - b) Efectos de la medicación
 - c) Desconfianza
 - d) Trastornos formales del pensamiento
 - e) Alucinaciones o delirios
 - f) Retraso mental
 - g) Depresión
4. El paciente cumple los criterios DSM-III, -III-R o -IV para la esquizofrenia

Diagnóstico de Esquizofrenia

Fecha del primer episodio

Día	Mes							Año	

Indicar el tipo de esquizofrenia (según criterios DSM-IV)

- Tipo paranoide (295.30) Tipo catatónico (295.90) Tipo residual (295.60)
- Tipo desorganizado (295.10) Tipo indiferenciado (295.90)

Co Morbilidad Psiquiátrica

Indique si el paciente tiene otros trastornos psiquiátricos asociados a la esquizofrenia en el pasado o en el momento de la visita

- Trastornos relacionados con el uso de sustancias Trastornos de la personalidad
- Trastornos del estado de ánimo Trastornos de ansiedad
- Retraso mental Otro, especificar: -----

Enfermedad Actual

Fecha de la visita

Día	Mes					Año	

Si el paciente ha acudido al centro para una visita no programada, no incluirlo en el estudio.

¿El paciente presenta el *síndrome deficitario* de la esquizofrenia? (Ver criterios en la página anterior)

- Sí
- No
- Desconocido

Indique la sintomatología negativa que presenta el paciente:

Curso Clínico

A causa de su enfermedad indique en relación a los últimos 12 meses

Número de recaídas

--	--	--	--

 Tiempo transcurrido desde la última recaída

--	--	--	--

 meses

Señale cualquier utilización de los siguientes servicios hospitalarios a lo largo de los últimos 12 meses

Servicio	Ingresos	Número de días de ingreso (en los últimos 12 meses)										
Planta psiquiátrica de agudos	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>						
Servicio	Unidad de medida	Número de veces que se utilizó (en los últimos 12 meses)										
Visita psiquiátrica ambulatoria	Cita	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>										

Desconocido

INSTRUCCIONES PARA EL INVESTIGADOR

Escala de Impresión Clínica Global-Esquizofrenia (ICG-ESQ)

GENERALIDADES

- La ICG-ESQ es una medida sencilla para evaluar la gravedad de la enfermedad y el grado de mejora en la esquizofrenia.
- La escala debe ser aplicada después de realizar una entrevista clínica. Las puntuaciones deben basarse, no sólo en la información procedente de la entrevista clínica, sino también en toda otra información disponibles.
- La ICG-ESQ ha sido diseñada para evaluar los diferentes grupos de síntomas (positivos, negativos, cognitivos y depresivos) que están presentes en la esquizofrenia y la gravedad global de la enfermedad.

GRUPOS DE EVALUACIONES

- Gravedad de la enfermedad: Evaluar la gravedad de la enfermedad en la semana anterior (p.ág. 5)
- Grado de cambio: Evaluar el grado de cambio (mejoría o empeoramiento) comparando con la semana anterior de iniciar el tratamiento actual (pág. 6)

Las **dimensiones** para cada evaluación son:

Dimensión	Contenido
Síntomas Positivos	Representa un funcionamiento mental anormal (p.e. alucinaciones, delirios, conducta bizarra, grandiosidad)
Síntomas Negativos	Representan un déficit de una función mental que normalmente está presente (p.e. aplanamiento afectivo, abulia, anhedonia, retraimiento emocional, contacto pobre).
Síntomas Depresivos	Tristeza, ánimo depresivo o desesperanza.
Síntomas Cognitivos	Deterioro de atención, concentración o memoria, desorganización conceptual, dificultades en el pensamiento abstracto, pensamiento estereotipado.
Gravedad Global	Considerar la gravedad de los síntomas y la interferencia para el funcionamiento.

Para los primeros cuatro apartados (síntomas positivos, negativos, depresivos y cognitivos), la evaluación debe centrarse en la gravedad de los síntomas solamente.

Para la puntuación "gravedad global", deben considerarse tanto la gravedad de los síntomas como su interferencia para el funcionamiento.

**Escala de Impresión Clínica Global-Esquizofrenia (ICG-ESQ)
Gravedad de la Enfermedad**

Considerando su experiencia clínica total con pacientes con esquizofrenia ¿en qué grado ha estado enfermo el paciente durante la última semana?

	Normal, no enfermo	Mínimamente enfermo	Medianamente enfermo	Moderadamente enfermo	Marcadamente enfermo	Gravemente enfermo	Entre los pacientes más graves
Síntomas POSITIVOS <i>(p.e. alucinaciones, delirios, conducta bizarra)</i>	1	2	3	4	5	6	7
Síntomas NEGATIVOS <i>(p.e. aplanamiento afectivo, abulia, anhedonia)</i>	1	2	3	4	5	6	7
Síntomas DEPRESIVOS <i>(p.e. tristeza, ánimo deprimido o desesperanza)</i>	1	2	3	4	5	6	7
Síntomas COGNITIVOS <i>(p.e. deterioro de la atención, concentración o memoria)</i>	1	2	3	4	5	6	7
GRAVEDAD GLOBAL	1	2	3	4	5	6	7

Puntos de Anclaje

- | | | |
|---|--------------------------------|---|
| 1 | Normal, no enfermo | Normal, no enfermo absolutamente |
| 2 | Mínimamente enfermo | Pocos o leves síntomas de enfermedad con funcionamiento adecuado o muy poca interferencia en las tareas habituales u ocupacionales del paciente. ¹ |
| 3 | Medianamente enfermo | Bajo nivel de síntomas de la enfermedad con poco deterioro en las tareas sociales u ocupacionales usuales del paciente. ¹ |
| 4 | Moderadamente enfermo | Algunos síntomas prominentes con alguna interferencia en el nivel de funcionamiento diario. ¹ |
| 5 | Marcadamente enfermo | Significativos síntomas de enfermedad con importante interferencia en las tareas habituales del paciente. ¹ |
| 6 | Gravemente enfermo | Síntomas de enfermedad muy marcados. El paciente es incapaz de funcionar en la mayoría de áreas de actividad diaria. ¹ |
| 7 | Entre los pacientes más graves | Síntomas de enfermedad extremos. El paciente está completamente incapacitado y requiere un cuidado extra y supervisión. ¹ |

¹ Para síntomas positivos, negativos, depresivos y cognitivos, sólo se debe evaluar la gravedad de los síntomas y no la interferencia.

**Escala de Impresión Clínica Global-Esquizofrenia (ICG-ESQ)
Grado de Cambio**

Comparando con la evaluación previa ¿Cuánto ha cambiado el paciente? Evalúe la mejora independientemente de si es o no en su juicio, debida totalmente al tratamiento

	Muchísimo mejor	Mucho mejor	Mínimamente mejor	Sin cambios	Mínimamente peor	Mucho peor	Muchísimo peor	Muchísimo peor
Síntomas POSITIVOS <i>(p.e. alucinaciones, delirios, conducta bizarra)</i>	1	2	3	4	5	6	7	9
Síntomas NEGATIVOS <i>(p.e. aplanamiento afectivo, abulia, anhedonia)</i>	1	2	3	4	5	6	7	9
Síntomas DEPRESIVOS <i>(p.e. tristeza, ánimo deprimido o desesperanza)</i>	1	2	3	4	5	6	7	9
Síntomas COGNITIVOS <i>(p.e. deterioro de la atención, concentración o memoria)</i>	1	2	3	4	5	6	7	9
GRAVEDAD GLOBAL	1	2	3	4	5	6	7	9

Puntos de Anclaje

- | | | |
|---|-------------------|--|
| 1 | Muchísimo mejor | Del todo bien o casi del todo bien, síntomas residuales mínimos; muy buen nivel de funcionamiento; representa un cambio muy sustancial. ¹ |
| 2 | Mucho mejor | Bastante mejor con reducción significativa de síntomas, pero algunos síntomas permanecen; incremento en el nivel de funcionamiento. ¹ |
| 3 | Mínimamente mejor | Ligeramente mejor con pequeña o ninguna reducción clínicamente significativa de síntomas. Representa muy poco cambio en el estado clínico básico, nivel de cuidado o capacidad de funcionamiento. ¹ |
| 4 | Sin cambios | Los síntomas permanecen básicamente igual. |
| 5 | Mínimamente peor | Ligeramente peor no clínicamente significativo; representa un muy pequeño cambio en el estado clínico básico o capacidad funcional. ¹ |
| 6 | Mucho peor | Claramente peor con incremento significativo de síntomas y pérdida de funcionamiento en varias áreas de funcionamiento social u ocupacional habitual. |
| 7 | Muchísimo peor | Marcadamente peor con gran exacerbación de síntomas y pérdida del funcionamiento. ¹ |
| 9 | No aplicable | No existe evaluación previa o no hay información acerca del estado anterior. ¹ |

Quando se evalúe el grado de cambio, dar más peso al estado actual (el nivel más reciente de los síntomas) que a la magnitud de mejoría. Por ejemplo, si el paciente está del todo bien, puntuar el cambio como (1) Muchísimo mejor, independientemente de la gravedad inicial de los síntomas.

¹ Para síntomas positivos, negativos, depresivos y cognitivos, sólo se debe evaluar la gravedad de los síntomas y no la interferencia.

Medicación Concomitante

- ¿El paciente está tomando algún fármaco con efecto anticolinérgico? No Sí
- ¿El paciente está siguiendo tratamiento con fármacos potenciadores cognitivos? No Sí

En caso afirmativo, anote los tratamientos en el cuadro siguiente.

Indique **TODOS** los tratamientos que esté tomando el paciente para otras enfermedades y para otros trastornos psiquiátricos que no sean la esquizofrenia

Nombre comercial	Dosis (mg/día)	Indicación

Intervenciones No Farmacológicas en la Esquizofrenia

Especificar las intervenciones no farmacológica y el tipo de intervenciones que esté siguiendo el paciente.

Tratamiento no farmacológico	Pasado	Actual
Sesiones específicas de psicoeducación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sesiones específicas de rehabilitación cognitiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Desconocido

INSTRUCCIONES PARA EL INVESTIGADOR

ESCALA DE DISCAPACIDAD WHO-DAS-S

La Escala de discapacidad de la OMS ha surgido de las pautas de valoración psiquiátrica de discapacidades de la OMS. Es un sencillo instrumento diseñado para registrar la valoración clínica de las discapacidades causadas por los trastornos mentales y somáticos. El instrumento puede ser usado por un clínico especialista (p.ej. psiquiatra, psicólogo clínico) u otro profesional sanitario (p.ej. médico general, trabajador social) que tenga una experiencia previa en valorar el comportamiento y que esté familiarizado con el uso de este instrumento.

La escala de discapacidad de la OMS no es un cuestionario y las puntuaciones deben basarse en el juicio clínico información obtenida al examinar al paciente; de la proveniente de informadores clave tales como los miembros de la familia; de notas sobre el caso o de otros registros sobre el mismo; y de la observación del paciente. Para obtener una información relevante, el clínico debe familiarizarse con el contenido de las áreas específicas de las funciones cubiertas por este instrumento y, en el curso de la entrevista, debe hacer las preguntas adecuadas para ser capaz de valorar las discapacidades encontradas.

Al valorar las discapacidades, el clínico debe tener en cuenta la gravedad o intensidad de la discapacidad (p.e., el número de tareas o de funciones que han sido afectadas) así como su duración (es decir, la cantidad de tiempo, en épocas pasadas, durante la cual se manifestó la discapacidad). Si una discapacidad es intensa pero de breve duración, puede ser puntuada al mismo nivel que una menos intensa manifestación de discapacidad que haya durado mucho más tiempo.

Antes de valorar la discapacidad en las áreas específicas de funcionamiento, el clínico debe decidir sobre el período de tiempo que quiere cubrir con la puntuación. La elección dependerá del propósito principal por el que se hace la valoración (p.e., planificación del tratamiento) o la situación particular y/o causa por la cual el paciente se evalúa (p.e. admisión en un hospital). Las opciones temporales ofrecidas por el instrumento son: "actual" (es decir, en el momento de la valoración); "último mes"; "último año" y "otro período (especificar tiempo)".

La discapacidad del paciente en áreas específicas del funcionamiento en el período de tiempo elegido debe ser evaluada frente al presumible funcionamiento "de nivel medio" o "normal" de

INSTRUCCIONES PARA EL INVESTIGADOR

ESCALA DE DISCAPACIDAD WHO-DAS-S ÁREAS DE EVALUACIÓN

- A. Cuidado Personal
- B. Funcionamiento Ocupacional
- C. Funcionamiento en la Familia
- D. Funcionamiento en el Contexto Social General

A. Cuidado personal

El cuidado personal debe ser contemplado como una actividad guiada por normas sociales y convencionales. Se refiere a la higiene personal, la manera de vestir, la alimentación, etc. El fracaso en mantener niveles aceptables de cuidado personal interfiere con la participación social del paciente.

Para puntuar la discapacidad en esta área de funcionamiento, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- a) Las actividades del paciente en lo referente al mantenimiento de la higiene personal y salud física (p.e., limpieza corporal, afeitado, limpieza de la ropa, etc)
- b) Los hábitos alimentarios (p.e., ritmo regular de las comidas, pérdida o ganancia de peso, etc)
- c) El cuidado que tiene el paciente de su casa y sus pertenencias.

Las preguntas claves que se habrán de responder son:

¿Cuál es el estado de higiene personal del paciente?, ¿come regularmente?, ¿se preocupa de su apariencia?, ¿cómo está el cuarto del paciente en comparación con el

B. Funcionamiento ocupacional

Esta área se refiere a las funciones como trabajador remunerado en su empleo; como estudiante, como ama de casa, etc. Para valorar la discapacidad en esta área de funcionamiento hay que tener en cuenta:

- a) La conformidad del paciente con la disciplina del trabajo.
- b) La calidad de su trabajo.
- c) Su interés en mantener la ocupación.

Las preguntas claves que se habrán de responder son:

¿trabaja el paciente de manera regular?, ¿le gusta su trabajo?, ¿puede estar a la altura de lo que tiene que hacer?, etc.

En el caso de un estudiante de un ama de casa adecuar las preguntas que deberían hacerse.

INSTRUCCIONES PARA EL INVESTIGADOR

C. Funcionamiento en la familia

Esta área refiere a la participación del paciente en la vida familiar (p.e., papel marital, relaciones paterno-filiales) y a las actividades de mantenimiento de la casa (p.e., realización de tareas domésticas, comidas familiares, etc.). A la hora de conceder la puntuación, se debe presta una atención particular a lo que hace el paciente en su específico contexto vivencial.

Respecto al **papel marital** hay que tener en cuenta lo siguiente:

- a) La comunicación del paciente con su cónyuge.
- b) La capacidad del paciente para mostrar su afecto y su interés
- c) El punto hasta el cual el paciente siente que su cónyuge es un soporte para él.

Para determinar la gravedad de la disfunción el médico debería considerar si existen pruebas de: cualquier reducción en las áreas de comunicación entre el paciente y su cónyuge; cualquier reducción en el afecto mutuo y el apoyo entre los esposos; cualquier amenaza a la viabilidad del matrimonio; etc.

Las preguntas claves serán:

¿cómo describiría Ud. su matrimonio?, ¿es Ud afectuoso? ¿Puede Ud confiar en su cónyuge? etc.

Respecto a las relaciones **paterno-filiales** del paciente debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- a) Las actividades básicas que lleva a cabo el paciente para mantener la salud y la seguridad de los niños.
- b) El grado de unión con los hijos, la intensidad del afecto por ellos y el interés mostrado por el bienestar y el futuro de los mismos
- c) Cualquier abuso en la función de padre o los posibles efectos negativos sobre los hijos.

Para determinar la gravedad de la discapacidad el médico debe considerar: la forma que el paciente lleva a cabo actualmente las tareas relacionadas con el cuidado de los hijos; la implicación del paciente en el desarrollo y la vida de sus hijos; la competencia del paciente para estar cerca y relacionarse con sus hijos etc.

Las preguntas claves que se habrán de responder son:

¿es el paciente un buen padre?, ¿está cerca de sus hijos?, etc.

Respecto a la **participación del paciente** en las actividades de la casa debe ser tenido en cuenta lo siguiente:

- a) Las funciones y las obligaciones del paciente para mantener la familia como un grupo social viable.
- b) La manera en la que el paciente desarrolla sus papeles en la familia (p.e., esposo, padre/madre, hija).

Las preguntas claves que se habrán de responderse son:

INSTRUCCIONES PARA EL INVESTIGADOR

D. Funcionamiento en el contexto social en general

Esta área se refiere a lo que el paciente se espera que haga como miembro de una comunidad, su participación en actividades de ocio y en otras actividades sociales, etc. Aquí hay que considerar la adaptación del paciente a la vida con los demás fuera de su casa, y la manera en que se relaciona con el resto de la gente. También hay que considerar lo siguiente:

- a) La manera en que el paciente responde a las preguntas, ruegos y peticiones de la gente fuera del ambiente familiar.
- b) La buena disposición del paciente para convivir en un ambiente "impersonal" (p.e., compañeros de profesión, desconocidos en un autobús o en un comercio, etc).
- c) El trato del paciente con gente que no aprecia fuera de su casa.
- d) La calidad y la cantidad de las relaciones con amigos y con personas fuera de su
- e) El interés del paciente en actividades de ocio fuera del ambiente familiar.

Para determinar la gravedad de la discapacidad, el médico debe considerar si existen pruebas de: cualquier falta de cooperación por parte del paciente ante problemas sociales; cualquier consecuencia adversa para el paciente de su función social (p.ej., restringida integración social); etc.

Las preguntas claves que habrá que responder son:

¿cuál es el comportamiento del paciente con los extraños?, ¿cómo trata a la gente el paciente en el trabajo, escuela/la universidad/el vecindario?, ¿cómo trata el paciente a la gente que no te gusta?, ¿hasta qué punto está el paciente inmerso en actividades de ocio y

PUNTUACIÓN DE LA ESCALA WHO DAS-S

Se espera que el médico puntúe las discapacidades haciendo un círculo sobre la escala dada de 0 ("ninguna discapacidad") a 5 ("discapacidad máxima") para cada una de las áreas específicas de funcionamiento. En caso de duda, la regla general es que el médico seleccione el nivel numérico más bajo. Cuando una persona puede realizar una actividad porque es ayudada por alguien (p.e. familia, trabajador social, etc) el nivel real de discapacidad es el que debe puntuarse y debe ponerse una señal en el lugar apropiado para indicar "funcionamiento con asistencia".

Los puntos principales de la escala y sus definiciones son los siguientes:

0 Ninguna discapacidad

El funcionamiento del paciente se adecua a las normas de su grupo de referencia o contexto sociocultural: no existe discapacidad en ningún momento (0%).

1 Discapacidad mínima

Existe desviación de la norma en una o más de las actividades o funciones: paciente ligeramente discapacitado algún tiempo (20%).

2 Discapacidad obvia

Existe desviación llamativa de la norma, interfiriendo con la adaptación social: paciente ligeramente discapacitado bastante tiempo o moderadamente discapacitado durante un corto tiempo (40%).

3 Discapacidad seria

Existe desviación muy marcada de la norma en la mayoría de las actividades y las funciones: paciente moderadamente discapacitado bastante tiempo o severamente discapacitado algún tiempo (60%).

4 Discapacidad muy seria

Existe desviación muy marcada de la norma en todas las actividades y funciones: paciente gravemente discapacitado la mayoría del tiempo o moderadamente discapacitado todo el tiempo (80%).

Escala de discapacidad WHO-DAS-S

1. El periodo de valoración son los seis meses anteriores a la visita del estudio

2. **Áreas específicas de funcionamiento** (marcar con un círculo la cifra apropiada)

A) Cuidado personal

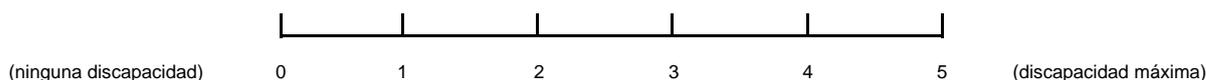
Se refiere a la higiene personal, forma de vestirse, forma de alimentarse, etc.



Funcionamiento con ayuda

B) Funcionamiento ocupacional

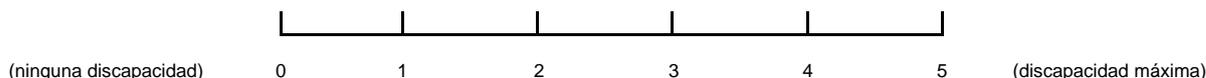
Se refiere al funcionamiento esperado en actividades remuneradas, estudios, labores domésticas, etc.



Funcionamiento con ayuda

C) Funcionamiento familiar

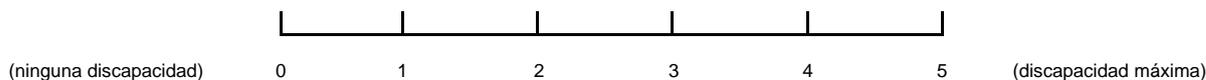
Se refiere a la interacción esperada con el cónyuge, los padres, los hijos y otros familiares. Al puntuar, prestar especial atención a lo que realiza el paciente en el contexto en el que vive.



Funcionamiento con ayuda

D) Funcionamiento en el contexto social amplio

Se refiere a las actividades que se espera que realice el enfermo como miembro de una comunidad, su participación en el ocio, y en otras actividades sociales.



Funcionamiento con ayuda

(Continúa)

Escala de discapacidad WHO-DAS-S

3. Duración total de la discapacidad (marcar el recuadro apropiado)

- Menos de un año
 Un año o más
 Desconocida

4. Capacidades específicas

Algunos pacientes pueden tener una alta puntuación de discapacidad en una o más de una de las áreas arriba mencionadas y sin embargo pueden presentar habilidades específicas que son importantes para el manejo y el cuidado del funcionamiento del individuo en la comunidad o en la familia. Ejemplos de ello pueden ser la habilidad para tocar un instrumento musical, la buena apariencia, la fuerza física, sentirse cómodo en reuniones sociales, etc.

- Marcar aquí si existen habilidades específicas y describirlas:

Evaluación Cognitiva

Indique si al paciente se le ha realizado un examen cognitivo en alguna ocasión:

- No, nunca
 Sí → Especifique el tiempo transcurrido desde el último examen: meses años

Si el examen cognitivo ha sido realizado en los dos meses previos, no incluir al paciente en el estudio

INSTRUCCIONES

- ✦ Asegúrese de que dispone del material necesario para cada prueba (cronómetro y lápices) antes de iniciar el examen cognitivo.
- ✦ Si el paciente necesita gafas correctoras para leer, asegúrese de que las utilice cuando sea preciso.
- ✦ Gire la página y empiece cada prueba leyendo atentamente las instrucciones. Los textos señalados con letra manuscrita deberán leerse o indicarse literalmente.

Antes de empezar con la administración de los tests, pregunte al paciente:

¿Habitualmente nota dificultades en realizar actividades que requieren esfuerzo mental, como por ejemplo recordar cosas, concentrarse, planificar tareas, etc.?

Anote a continuación la respuesta del paciente:

INSTRUCCIONES PARA EL INVESTIGADOR

SECUENCIA DE LETRAS Y NÚMEROS

Se leerá al sujeto una combinación de letras y números y su tarea será repetir la secuencia, primero los números en orden ascendente y luego las letras en orden alfabético. Cada elemento consta de tres intentos, cada uno con sus números y letras.

Se realizan primero los elementos de práctica y luego se empieza por el elemento 1 de la página siguiente.

La prueba finaliza cuando el sujeto obtenga 0 puntos en los tres intentos de un elemento.

Se aplicarán todos los elementos de práctica. En cada elemento, tanto los de práctica como en el resto, se lee la secuencia a razón de una letra o número por segundo y se deja un tiempo amplio para contestar.

ELEMENTOS DE PRÁCTICA

Se comienza diciendo:

Voy a decirle una serie de números y letras. Luego quiero que Ud. repita primero los números, en orden, empezando por el más pequeño, y luego las letras ordenadas alfabéticamente.

Por ejemplo, si digo B - 7, su respuesta sería 7 - B. Primero va el número y luego la letra. Si digo 9 - C - 3, entonces su respuesta sería 3 - 9 - C, primero los números ordenados y luego la letra. Vamos a hacer un poco de práctica.

6 - F (6 - F)
4 - 4 (4 - 4)
3 - W - 5 (3 - 5 - W)
T - 7 - L (7 - L - T)
1 - J - A (1 - A - J)

Si el sujeto falla algunos de los elementos de práctica, se le corrige y se repiten las instrucciones si fuese necesario. Se continúa la aplicación del test, incluso si falla todos los elementos de práctica.

Función Ejecutiva - Secuencia de Letras y Números

Consultar las instrucciones que se dan al paciente en la página contralateral.

Cuando haya aplicado todos los elementos de la práctica (página contralateral), administre los elementos que se presentan a continuación, leyendo la secuencia a razón de una letra o número por segundo y deje un tiempo amplio para contestar. Para cada intento anote la respuesta del sujeto en la columna correspondiente.

En cada intento se concede 1 punto a la respuesta correcta y 0 puntos a la incorrecta (cuando seomite un número o letra, o cuando no se hayan repetido en el orden pedido).

Si los números y las letras se repiten, independientemente, en orden se concede 1 punto, aunque el sujeto repita primero las letras y luego los números.

Elemento	Intento	Presentación 	Respuesta del Sujeto 	Respuesta Correcta	Puntuación	
					Mal	Bien
1.	1	L 2		2 L	0	1
	2	6 P		6 P	0	1
	3	B 5		5 B	0	1
2.	1	F 7 L		7 F L	0	1
	2	R 4 D		4 D R	0	1
	3	H 1 8		1 8 H	0	1
3.	1	T 9 A 3		3 9 A T	0	1
	2	V 1 J 5		1 5 J V	0	1
	3	7 N 4 L		4 7 L N	0	1
4.	1	8 D 6 G 1		1 6 8 D G	0	1
	2	K 2 C 7 S		2 7 C K S	0	1
	3	5 P 3 Y 9		3 5 9 P Y	0	1
5.	1	M 4 E 7 Q 2		2 4 7 E M Q	0	1
	2	W 8 H 5 F 3		3 5 8 F H W	0	1
	3	6 G 9 A 2 S		2 6 9 A G S	0	1
6.	1	R 3 B 4 Z 1 C		1 3 4 B C R Z	0	1
	2	5 T 9 J 2 X 7		2 5 7 9 J T X	0	1
	3	E 1 H 8 R 4 D		1 4 8 D E H R	0	1
7.	1	5 H 9 S 2 N 6 A		2 5 6 9 A H N S	0	1
	2	D 1 R 9 B 4 K 3		1 3 4 9 B D K R	0	1
	3	7 M 2 T 6 F 1 Z		1 2 6 7 F M T Z	0	1
TOTAL						



INSTRUCCIONES PARA EL INVESTIGADOR

EVOCACIÓN CATEGORIAL

La tarea del sujeto consiste generar una lista de palabras a partir de una categoría específica que usted leerá en voz alta, en un periodo de tiempo limitado de 60 segundos por categoría. Se le pedirá al sujeto que genere una lista para cada una de las tres categorías: animales, frutas y ciudades.

Necesita un cronómetro para llevar a cabo esta prueba.

Sample - Do Not Copy

Función Ejecutiva - Evocación Categorical

Consultar las instrucciones de administración de la prueba en la página contralateral.

Esta prueba mide la capacidad de generar listas de palabras en cuatro categorías semánticas específicas en un periodo de tiempo limitado de 60 segundos por categoría. Necesita un cronómetro para llevar a cabo esta prueba.
"Le daré una categoría específica de palabras. Deberá decirme nombres que pertenezcan a esta categoría".

La primera categoría son ANIMALES. *"Le pediré que me diga nombres de animales en 60 segundos".*
 Si el paciente le ha comprendido, diga: *"Ahora dígame los animales"*. Ponga en marcha el cronómetro inmediatamente después de esta instrucción. Apunte todas las palabras que diga el paciente.

Nombres: _____

Si el paciente no ha dicho nada al final de los 60 segundos, pare el cronómetro, repita la explicación y vuelva a ponerlo en marcha. Cada palabra correcta vale 1 punto. No cuente las repeticiones. Sólo debe contar las que pertenezcan a la categoría correcta.

Subpuntuación:

"Ahora le pediré que me diga nombres de frutas en 60 segundos, ¿Está preparado?". Si el paciente contesta que sí, diga: *"Ahora dígame las frutas"*. Ponga en marcha el cronómetro inmediatamente después de esta instrucción. Apunte todas las palabras que diga el paciente.

Nombres: _____

Si el paciente no ha dicho nada al final de los 60 segundos, pare el cronómetro, repita la explicación y vuelva a ponerlo en marcha. Cada palabra correcta vale 1 punto. No cuente las repeticiones. Sólo debe contar las que pertenezcan a la categoría correcta.

Subpuntuación:

(Continúa)

Sample - Do Not Copy

Función Ejecutiva - Evocación Categorical

<p>"Ahora le pediré que me diga nombres de ciudades o pueblos en 60 segundos, ¿Está preparado?". Si el paciente contesta que sí, diga: "Ahora dígame las ciudades o pueblos". Ponga en marcha el cronómetro inmediatamente después de esta instrucción. Apunte todas las palabras que diga el paciente.</p>	
Nombres: _____	

Si el paciente no ha dicho nada al final de los 60 segundos, pare el cronómetro, repita la explicación y vuelva a ponerlo en marcha. Cada palabra correcta vale 1 punto. No cuente las repeticiones. Sólo debe contar las que pertenezcan a la categoría correcta.	
Subpuntuación: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

Puntuación TOTAL: (Sume las subpuntuaciones)



INSTRUCCIONES PARA EL INVESTIGADOR

CODIFICACIÓN DE DÍGITOS Y SÍMBOLOS

La tarea consiste en copiar una serie de símbolos que aparecen emparejados cada uno a un número. El sujeto deberá dibujar debajo de cada número el símbolo que corresponda. La puntuación obtenida vendrá determinada por el número de símbolos correctos dibujados en un tiempo límite de 120 segundos. Se empieza la aplicación con los elementos del ejemplo. La prueba finaliza cuando hayan transcurrido 120 segundos.

Es necesario disponer de una superficie plana. Si la superficie de la mesa es rugosa o irregular, sería conveniente colocar el Cuadernillo de anotación sobre una carpeta, cartulina u otra superficie lisa.

ELEMENTOS DE PRÁCTICA

Se inicia la prueba diciendo:

Ahora, voy a pedirte que copies unos símbolos de tipo jeroglífico.

Se le entrega la hoja de anotación de la página siguiente, que contiene la tarea de Codificación de Clave de Números, se coloca delante del sujeto. Señalando las casillas de la clave se dice:

Mire estas casillas. Observe que cada una tiene un número en la parte superior y un símbolo en la parte inferior. A cada número le corresponde un símbolo diferente. Ahora mire aquí (señalando las casillas de Ejemplo), en la parte de arriba hay un número, pero las de abajo están vacías. Ud. debe poner en cada una de estas casillas vacías el símbolo que corresponda con el número que hay encima.

Se señala el primer ejemplo y se dice:

Mire aquí. Hay un 2; el 2 se corresponde con este símbolo (señalando la casilla del 2 en la clave de arriba), así que debe dibujar este símbolo en la casilla vacía, así.

Se dibuja el símbolo en el ejemplo y, señalando la casilla segunda, se dice: Aquí hay un 1; el 1 se corresponde con este símbolo (señalando la casilla del 1 en la clave), así que debe dibujar este símbolo en la casilla vacía.

De nuevo se dibuja el símbolo y se repiten los mismos pasos con la tercera casilla del ejemplo. Después se entrega un lápiz al sujeto y se le pide que haga lo mismo con los cuatro números restantes de ejemplos, justo hasta la línea gruesa que los separa de los demás.

Si el sujeto comete algún error o no comprende lo que tiene que hacer, se puede continuar con más elementos hasta completar los 7 del ejemplo. Cada vez que dibuje un ejemplo correctamente se dice ¡Correcto!. No se empezará la prueba hasta que se aprecie claramente que el sujeto ha comprendido la tarea.

Cuando haya completado todos los elementos del ejemplo, se dice: Ahora, cuando yo se los diga, va a hacer lo mismo con el resto de las casillas. Comience aquí (señale la línea gruesa divisoria) y rellene todas las que pueda, una a una, sin dejar ninguna en blanco. Yo le indicaré cuando debe parar. Hágalo lo más rápido posible, pero sin cometer errores. Cuando termine esta fila (señalar la primera fila de números) continúe con la segunda por aquí (señalando la primera casilla de la segunda fila).

Colocando el dedo en la línea gruesa divisoria, se dice: ¡Comience!, y se pone en marcha el cronómetro. Si el sujeto omite alguna casilla o sólo hace un tipo de símbolos (p.ej. solamente los 1), se le dice: Hágalas en orden y no deje ninguna.

Cuando hayan transcurrido 120 segundos se le ordena que se detenga.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	□	└	▭	○	∧	⊗	≡

Ejemplos

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4

5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3

7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4

6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7

9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

2	7	9	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5

7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6

┌┌┌┌┌┌

INSTRUCCIONES PARA EL INVESTIGADOR

MEMORIA DE TEXTOS

El paciente escucha un texto leído por el examinador e inmediatamente después de leer el texto se le pide que lo reproduzca de memoria. La puntuación depende de la precisión con que el paciente es capaz de repetir la historia y de su habilidad para recordar los temas de la historia.

Aplique este test con la ayuda de la hoja de la página siguiente, donde se encuentra el texto que tiene que leer al paciente.

Diga;

Voy a leerle una historia. Escuche atentamente y trate de recordarla tal y como yo se la cuento, con las mismas palabras. Cuando termine, le pediré que me repita todo lo que yo he leído. Deberá decirme todo lo que recuerde, incluso aquello de lo que no esté segura. ¿Está preparado?

Si prevé usar una grabadora, diga:

En esta tarea voy a usar una grabadora para poder recordar exactamente sus palabras.

Lea el texto que aparece en la página siguiente. Cuando termine diga:

Cuénteme todo lo que recuerde de la historia que acabo de leer. Comience por el principio.

Si el paciente duda o se queda parado cuando se le pide que recuerde la historia, se le puede ayudar diciendo:

Dígame las cosas que recuerde, ¿qué es lo primero que pasó? o ¿qué ocurrió después?

ANOTACIONES

Si no domina este test es aconsejable que recoja las respuestas del paciente anotando literalmente en el lugar indicado.

Para la corrección. en la hoja de registro, debe anotar una marca en cada unidad del texto recordado literalmente y la respuesta exacta del sujeto en aquellas unidades que no se recuerdan literalmente. También deberá anotar una marca en cada tema que el paciente recuerde correctamente.

Función Memoria - Memoria Lógica / Memoria de Textos

Consultar las instrucciones de administración de la prueba en la página contralateral.



Texto: Ana López, de Sevilla la Nueva, empleada como cocinera en la cafetería de una empresa, denunció en la comisaría de policía que había sido asaltada la noche anterior frente al número 56 de la calle Mayor y que le habían robado su dinero. Tenía cuatro niños pequeños, no había podido pagar el alquiler y llevaban dos días sin comer. La policía, conmovida por la historia de la mujer, realizó una colecta para ayudarla.



Respuesta del paciente:

Area for patient response with horizontal dashed lines for writing.

Sample - Do Not Copy

INSTRUCCIONES PARA EL INVESTIGADOR

Función Memoria - Memoria Lógica / Memoria de Textos - CORRECCIÓN

ANOTACIONES

Para la corrección en la hoja de registro, debe anotar una marca en cada unidad del texto recordado literalmente y la respuesta exacta del sujeto en aquellas unidades que no se recuerdan literalmente. También deberá anotar una marca en cada tema que el paciente recuerde correctamente.

Ejemplo de anotación y puntuación

Texto	Respuesta del paciente (✓ si la respuesta es literal, o anotación de la respuesta no literal)	Unidad	Tema	Criterio de puntuación
Ana	<i>Alicia</i>	0 1		Ana, o una variante del nombre
López,	✓	0 1		Se exige López
de Sevilla	✓	0 1		Sevilla (en cualquier contexto)
La Nueva,	<i>la</i>	0 1		La Nueva (en cualquier contexto)
			0 1	Indicación de un protagonista femenino
empleada	<i>trabajaba</i>	0 1		Indicación de que tiene un trabajo
como cocinera	<i>camarera</i>	0 1		Cocinera u otra palabra similar
en la cafetería	✓	0 1		Se exige cafetería
de una empresa,	<i>de una...</i>	0 1		Se exige empresa
			0 1	Indicación de que la protagonista está trabajando
denunció	<i>Se presentó</i>	0 1		Indicación de que se ha presentado una demanda oficial ante la autoridad, en cualquier contexto
en la comisaría		0 1		Comisaría o palabra sinónima, en cualquier contexto
de policía	✓	0 1		Policía (en cualquier contexto)
que había sido asaltada	✓	0 1		Indicación de asalto, atraco, amenaza con armas, etc.
la noche anterior		0 1		Indicación de que el atraco se produjo la noche anterior
frente al número 56	<i>50</i>	0 1		Número comprendido entre 49 y 60
de la calle Mayor	<i>Cuarentas</i>	0 1		Calle Mayor (en cualquier contexto)
y que le habían robado su dinero.	✓	0 1		Indicación de que le robaron
			0 1	Indicación de que habían robado a la protagonista
Tenía cuatro		0 1		Se exige el número cuatro y la idea de que los niños eran suyos
niños pequeños		0 1		Se exige niños o algún sinónimo
			0 1	Indicación de que la protagonista tenía hijos pequeños
no había podido pagar el alquiler	✓	0 1		Cualquier frase que refleje esta idea
Y llevaban dos días	<i>4 días</i>	0 1		Se exige la indicación de dos días o duración similar
sin comer	✓	0 1		Indicación de que la familia estaba sin comer
			0 1	Indicación de que los protagonistas estaban necesitados de ayuda
La policía	✓	0 1		Palabra o frase que signifique uno o más miembros de la policía, en cualquier contexto
conmovida por la historia de la mujer		0 1		Indicación de que la historia provocó simpatía y emoción
			0 1	Indicación de que la policía se conmovió con la historia
realizó una colecta		0 1		Cualquier frase que indique la recogida de dinero
para ayudarla.		0 1		Indicación de que el dinero era para la mujer o los niños
			0 1	Indicación de que la policía ayudó a la mujer
	Texto Punt. de unidades (máxima = 25)	14	5	Texto Punt. de temas (máxima = 7)

Función Memoria - Memoria Lógica / Memoria de Textos - CORRECCIÓN

Consultar las instrucciones de administración de la prueba en la página contralateral.

Texto	Respuesta del paciente (✓ si la respuesta es literal, o anotación de la respuesta no literal)	Unidad	Tema	Criterio de puntuación	
Ana		0	1	Ana, o una variante del nombre	
López,		0	1	Se exige López	
de Sevilla		0	1	Sevilla (en cualquier contexto)	
La Nueva,		0	1	La Nueva (en cualquier contexto)	
			0	1	Indicación de un protagonista femenino
empleada		0	1	Indicación de que tiene un trabajo	
como cocinera		0	1	Cocinera u otra palabra similar	
en la cafetería		0	1	Se exige cafetería	
de una empresa,		0	1	Se exige empresa	
			0	1	Indicación de que la protagonista está trabajando
denunció		0	1	Indicación de que se ha presentado una demanda oficial ante la autoridad, en cualquier contexto	
en la comisaría		0	1	Comisaría o palabra sinónima, en cualquier contexto	
de policía		0	1	Policía (en cualquier contexto)	
que había sido asaltada		0	1	Indicación de asalto, atraco, amenaza con armas, etc.	
la noche anterior		0	1	Indicación de que el atraco se produjo la noche anterior	
frente al número 56		0	1	Número comprendido entre 49 y 60	
de la calle Mayor		0	1	Calle Mayor (en cualquier contexto)	
y que le habían robado su dinero.		0	1	Indicación de que le robaron	
			0	1	Indicación de que habían robado a la protagonista
Tenía cuatro		0	1	Se exige el número cuatro y la idea de que los niños eran suyos	
niños pequeños		0	1	Se exige niños o algún sinónimo	
			0	1	Indicación de que la protagonista tenía hijos pequeños
no había podido pagar el alquiler		0	1	Cualquier frase que refleje esta idea	
Y llevaban dos días		0	1	Se exige la indicación de dos días o duración similar	
sin comer		0	1	Indicación de que la familia estaba sin comer	
			0	1	Indicación de que los protagonistas estaban necesitados de ayuda
La policía		0	1	Palabra o frase que signifique uno o más miembros de la policía, en cualquier contexto	
conmovida por la historia de la mujer		0	1	Indicación de que la historia provocó simpatía y emoción	
			0	1	Indicación de que la policía se conmovió con la historia
realizó una colecta		0	1	Cualquier frase que indique la recogida de dinero	
para ayudarla.		0	1	Indicación de que el dinero era para la mujer o los niños	
			0	1	Indicación de que la policía ayudó a la mujer

Texto
Punt. de unidades
(máxima = 25)

Texto
Punt. de temas
(máxima = 7)

Firma del Investigador

He revisado todos los datos pertenecientes a este paciente y encuentro que son completos y precisos. Asimismo, declaro que los datos recogidos en la Estudio EPICOG y constituyen un reflejo fidedigno de la historia clínica del paciente.

Firma del investigador _____

Día Mes Año

Clave de números Plantilla de corrección de la página 14

Utilizar para corregir la prueba de clave de números. **NO ESCRIBA SOBRE ESTA PLANTILLA.**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13							
14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53
54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73
74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93
94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113
114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133

Marque sobre la hoja de anotación los símbolos incorrectos.

La puntuación total se obtiene de restar los símbolos incorrectos del número de respuestas realizadas.

Anote la puntuación total en la hoja de anotación.

APÉNDICE 6

**Plantilla de Entrenamiento Telefónico para la Administración de los
Tests Cognitivos**

INFORME DE LA LLAMADA DE INICIO

PROMOTOR	Sanofi-Aventis
CÓDIGO DEL PROYECTO	Estudio EPICOG
CENTRO	
NOMBRE DEL INVESTIGADOR	

Fecha de la llamada		Hora	
Nombre del Investigador			
Número de Teléfono			
Nombre del investigador que realizará el estudio			
Nombre del Monitor			

Nº de Ítem	Ítems	Sí	No	NAP
TEMA : Llamada de inicio				
1.	Se le explica al investigador la finalidad de la llamada de inicio: <ul style="list-style-type: none"> - Revisar las pruebas que se pasarán al paciente en la evaluación cognitiva. - Se puede realizar la revisión de todas las pruebas o bien de las pruebas que el investigador no conozca o que no tenga experiencia en utilizar. - Las pruebas cognitivas que se utilizan se van pasar de la misma forma que se pasan las pruebas originales, tal cual aparecen en los manuales y siguiendo las mismas instrucciones. - Para poder realizar la llamada debe tener a mano el material del estudio. 			
2.	En este estudio se va a utilizar la escala de Impresión Clínica Global de esquizofrenia.			
3.	En el bolsillo de la contraportada de la carpeta encontrará el manual de uso de la escala de discapacidad Who-Das-S que debe utilizar para guiar la entrevista de la escala.			
4.				
TEMA : Instrucciones generales				
5.	En el maletín encontrará el siguiente material: un cronómetro y un par de lápices.			
6.	Compruebe que el cronómetro funciona y está activado antes de comenzar a realizar el estudio.			
7.	Debe utilizar el lápiz que encontrará en la maleta, si utiliza otro, asegúrese de que no lleve goma de borrar.			
8.	En las pruebas no cronometradas, no debe facilitar al paciente la realización de la prueba, deje que el paciente se tome el tiempo que precise hasta que finalice la prueba.			
9.				
PRUEBA : SECUENCIA DE LETRAS Y NÚMEROS (PÁGINA 11 DEL CRD)				
10.	La prueba consistirá en que usted le lea al paciente una combinación de letras y números. El paciente deberá repetir la secuencia siguiendo el siguiente orden: primero los números en orden ascendente y luego las letras en orden alfabético. Cada elemento (<i>ver pág. 11 del CRD</i>) consta de tres intentos, cada uno de los intentos con sus números y letras.			
11.	Antes de comenzar la prueba el paciente deberá realizar todos los elementos de práctica (los ejemplos) que se encuentran en la página contralateral de la página 11 del CRD.			

Nº de ítem	Ítems	Sí	No	NAP
12.	Usted le dirá / leerá al paciente la siguiente frase que se encuentra en la página contralateral de la página 11, en una letra que asemeja a la escrita a mano: <i>"Voy a decirle una serie de números y letras. Luego quiero que Ud. repita primero los números, en orden, empezando por el más pequeño, y luego las letras ordenando alfabéticamente. Por ejemplo, si digo B - 7, su respuesta sería 7 - B. Primero va el número y luego la letra. Si digo 9 - C - 3, entonces su respuesta sería 3 - 9 - C, primero los números ordenados y luego la letra. Vamos a hacer un poco de práctica."</i>			
13.	Entonces usted deberá leerle la primera serie de número y letra al paciente. "6-F" Después de la serie deberá dejar tiempo al paciente para que pueda responder ordenando la serie tal y como se le ha indicado.			
14.	Tanto en la práctica como cuando se está realizando la prueba, se lee la secuencia de números y letras a razón de una letra o número por segundo y se deja un tiempo amplio para contestar.			
15.	Si el paciente falla, se le corrige y hay que repetir de nuevo las instrucciones si lo considerara necesario. Debe asegurarse que el paciente ha entendido la prueba correctamente.			
16.	Entonces usted leerá el segundo ejemplo "G-4".			
17.	Después de la serie deberá dejar tiempo al paciente para que pueda responder ordenando la serie tal y como se le ha indicado.			
18.	Si el paciente falla, se le corrige y hay que repetir de nuevo las instrucciones si lo considerara necesario. Debe asegurarse que el paciente ha entendido la prueba correctamente.			
19.	Usted deberá realizar los mismos pasos para los cinco ejemplos de la práctica.			
20.	Cuando el paciente haya realizado los cinco ejemplos de la práctica se comienza la prueba, incluso aunque el paciente haya fallado en todos los ejemplos.			
21.	Deberá anotar cada respuesta del paciente en la columna Respuesta del sujeto al lado de la serie de letras y números que corresponda.			
22.	Entonces usted le dirá al paciente la primera serie de número y letra que aparece en la página 11 del CRD y seguirá con la segunda, la tercera, etc.			
23.	A cada serie de letra y número se le llama intento.			
24.	Los intentos se agrupan de tres en tres formando elementos tal y como aparecen en la página 11 del CRD.			
25.	La prueba termina cuando el paciente tras realizar los tres intentos de un elemento falla en los tres intentos, es decir obtiene 0 puntos en cada intento.			
26.	El tiempo estimado para la administración de la prueba es de 5 a 15 minutos.			
27.	PUNTUACIÓN de la prueba: <ul style="list-style-type: none"> - En cada intento concederá 1 punto a la respuesta correcta y 0 puntos a la respuesta incorrecta. - Debe marcar 0 o 1 en la columna de puntuación de la página 11. - Se consideran respuestas incorrectas si el paciente omite un número o letra, o si los números o letras no se han repetido en el orden pedido. - Excepción: Se considera respuesta correcta, es decir se concede 1 punto si el paciente repite los números y letras en el orden pedido, aunque el paciente repita primero las letras y luego los números, - Para la puntuación total sumar el total y registrarlo en el lugar indicado de la página 11. 			
28.				

Nº de Ítem	Ítems	Sí	No	NAP
PRUEBA : EVOCACIÓN CATEGORIAL (Página 12 y 13 del CRD)				
29.	Es imprescindible que utilice el cronómetro que se le ha proporcionado para llevar a cabo esta prueba.			
30.	La prueba consiste en que el paciente genere una lista de palabras en voz alta a partir de una categoría específica que usted indicará al paciente.			
31.	Para cada categoría se le dará al paciente un tiempo limitado para generar la lista, que será de 60 segundos.			
32.	Las tres categorías para las cuales deberá generar una lista de palabras son: animales, frutas y ciudades-pueblos			
33.	La prueba se inicia cuando usted lee/dice la siguiente frase que se encuentra en la página 12 del CRD (letra que asemeja a la escrita a mano): <i>"Le daré una categoría específica de palabras. Deberá decirme nombres que pertenecen a esta categoría"</i>			
34.	La primera categoría son animales, entonces usted le dirá/leerá la siguiente frase que se encuentra en la página 12 del CRD (letra que asemeja a la escrita a mano) <i>"Le pediré que me diga nombres de animales en sesenta segundos"</i>			
35.	Si el paciente ha comprendido entonces usted le dirá la siguiente frase que se encuentra en la página 12 del CRD (letra que asemeja a la escrita a mano): <i>"Ahora dígame animales"</i>			
36.	Cuando haya dicho/leído la frase <i>"Ahora dígame animales"</i> deberá poner en marcha el cronómetro inmediatamente después de esta instrucción.			
37.	Deberá apuntar TODAS las palabras que diga el paciente en el espacio reservado en el CRD en la página 12, donde indica nombres.			
38.	Si el paciente no ha dicho nada tras los 60 segundos, deberá parar el cronómetro, repetir la explicación y volver a poner en marcha el cronómetro.			
39.	La segunda categoría son los nombres de frutas.			
40.	Para la segunda categoría le dirá/leerá al paciente la siguiente frase que se encuentra en la página 12 del CRD (letra que asemeja a la escrita a mano) <i>"Ahora le pediré que me diga nombres de frutas en sesenta segundos, ¿Está preparado?"</i>			
41.	Si el paciente contesta que sí que está preparado, entonces le dirá/leerá la frase que se encuentra en la página 12 del CRD (letra que asemeja a la escrita a mano): <i>"Ahora dígame las frutas"</i>			
42.	Cuando haya dicho/leído la frase <i>"Ahora dígame las frutas"</i> deberá poner en marcha el cronómetro inmediatamente después de esta instrucción.			
43.	Deberá apuntar TODAS las palabras que diga el paciente en el espacio reservado en el CRD en la página 12, donde indica nombres.			
44.	Si el paciente no ha dicho nada tras los 60 segundos, deberá parar el cronómetro, repetir la explicación y volver a poner en marcha el cronómetro.			
45.	La tercera categoría son los nombres de ciudades o pueblos y el procedimiento es el mismo que para la categoría de frutas.			
46.	PUNTUACIÓN: <ul style="list-style-type: none"> - Cada palabra correcta vale un punto - Las palabras repetidas no se cuentan, ni las que no pertenezcan a la categoría - Deberá anotar la puntuación de la categoría en el espacio reservado del cuaderno de Subpuntuación - En la página 13 deberá anotar la puntuación total en el espacio reservado para ello, sumando las subpuntuaciones obtenidas en cada una de las tres categorías. 			
47.				

Nº de Ítem	Ítems	Sí	No	NAP
PRUEBA : CODIFICACIÓN DE DÍGITOS Y SÍMBOLOS (Página 14 del CRD)				
48.	Es imprescindible que utilice el cronómetro que se le ha proporcionado para llevar a cabo esta prueba.			
49.	La prueba consiste en que el paciente copie una serie de símbolos emparejados cada uno con un número (ver página 14 del CRD primera fila de números y símbolos)			
50.	Usted iniciará al paciente diciendo / leyendo la frase (letra que asemeja a la escrita a mano) que se encuentra en la página contralateral a la pagina 14 del CRD: <i>"Ahora voy a pedirle que copie unos símbolos de tipo jeroglífico"</i>			
51.	Entonces usted le entregará la página 14 del CRD al paciente.			
52.	Se coloca delante del paciente y señalándole la primera fila de números y símbolos se le dice /lee la frase (letra que asemeja a la escrita a mano) que se encuentra en la página contralateral a la pagina 14 del CRD: <i>"Mire estas casillas. Observe que cada una tiene un número en la parte superior y un símbolo en la parte inferior. A cada número le corresponde un símbolo diferente."</i>			
53.	Luego usted le dirá al paciente mientras señala las casillas ejemplo que son las que se diferencian del resto por ser grises: <i>"Ahora mire aquí, en la parte de arriba hay un número, pero las de abajo están vacías. Ud. debe poner en cada una de estas casillas vacías el símbolo que corresponda con el número que hay encima. Ahora voy a pedirle que copie unos símbolos de tipo jeroglífico"</i>			
54.	Ahora usted señalará el primer ejemplo y entonces le dirá /leerá la frase (letra que asemeja a la escrita a mano) al paciente: <i>"Mire aquí. Hay un 2; el 2 se corresponde con este símbolo"</i> Cuando dice esta frase usted debe señalar la casilla del nº 2 de arriba en donde se encuentra el símbolo dibujado debajo del dos y entonces dice/lee: <i>"así que debe dibujar este símbolo en la casilla vacía, así".</i> Entonces usted dibuja el símbolo que corresponde al nº 2 en la casilla que se encuentra debajo del 2.			
55.	Entonces usted señalará la segunda casilla y dirá: <i>"Aquí hay un 1; el 1 se corresponde con este símbolo"</i> Cuando dice esta frase usted debe señalar la casilla del nº 1 de arriba en donde se encuentra el símbolo dibujado debajo del uno y entonces dice / lee: <i>"así que debe dibujar este símbolo en la casilla vacía".</i> Entonces usted dibuja el símbolo que corresponde al nº 1 en la casilla que se encuentra debajo del 1.			
56.	Usted deberá realizar los mismos pasos para la tercera casilla.			
57.	En este momento usted entregará el lápiz de la maleta al paciente y le pedirá que haga lo mismo con las cuatro casillas de ejemplo (grises) que quedan, justo hasta la línea gruesa que separa las casillas grises de las blancas.			
58.	Cada vez que el paciente complete una casilla ejemplo usted deberá decirle al paciente: <i>Sí o correcto</i>			
59.	No deberá comenzar la prueba hasta que usted no aprecie que el sujeto ha comprendido la tarea.			

Nº de Ítem	Ítems	Sí	No	NAP
60.	<p>Cuando el paciente complete todos los ejemplos usted comenzará la prueba diciendo la siguiente frase: <i>"Ahora, cuanto yo se lo diga, va a hacer lo mismo con el resto de las casillas. Comience aquí "</i></p> <p>Entonces usted señala la línea gruesa divisoria y le sigue diciendo al paciente <i>"y rellene todas las que pueda, una a una, sin dejar ninguna en blanco. Yo le indicaré cuando debe parar. Hágalo lo más rápido posible, pero sin cometer errores. Cuando termine esta fila cuando diga esta última frase usted le señalará la primera fila de números y le dirá: "continúe con la segunda por aquí "</i></p> <p>cuando diga esta frase usted le señalará la segunda fila de números</p>			
61.	<p>Cuando acabe con la explicación usted colocará el dedo en la línea gruesa divisoria y dirá: <i>"Comience"</i></p> <p>En ese momento usted deberá poner el cronómetro en marcha.</p>			
62.	<p>Si el paciente se deja alguna casilla o solo hace un tipo de símbolo (por ejemplo los 1) debe decirle al paciente lo siguiente <i>"Hágalas en orden y no deje ninguna".</i></p>			
63.	<p>Cuando hayan transcurridos 120 segundos se le dice al paciente que se detenga.</p>			
64.	<p>CORRECCIÓN de la prueba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La puntuación total de la prueba es el número de símbolos correctos. - Para corregir la prueba utilice la plantilla que se encuentra en el bolsillo de la contraportada de la carpeta. - Coloque la plantilla encima de la página 14 del cuaderno, insertándola en los 4 agujeros de la carpeta. - Anote la cantidad de casillas que el paciente ha codificado. Fíjese en la última casilla escrita por el paciente y anote el número que aparece en la parte inferior de la casilla. - En la plantilla encontrará debajo de cada casilla un nº que indica el total de símbolos que el paciente ha contestado desde el inicio hasta esa casilla. - Al colocar la plantilla usted podrá ver la respuesta correcta de cada casilla en la línea superior. - Marque en la página 14 del CRD los símbolos incorrectos que verá a través del troquelado de la plantilla. - La puntuación total de la prueba se obtiene de restar los símbolos incorrectos de la cantidad de respuestas realizadas. - Registre la puntuación total en el lugar destinado para ello en la parte inferior de página 14 del CRD. - Separe la plantilla de corrección del cuaderno y guárdela en el bolsillo de la contraportada de la carpeta. 			
65.				
PRUEBA : MEMORIA DE TEXTOS (Página 15 del CRD)				
66.	<p>Usted leerá al paciente el texto que aparece en la página 15 del CRD y cuando acabe el paciente deberá reproducirlo de memoria.</p>			
67.	<p>Para esta prueba se recomienda que registre la respuesta literal del paciente.</p>			
68.	<p>Antes de leer el texto en voz alta usted deberá leer / decir al paciente las siguientes instrucciones (letra que asemeja a la escrita a mano) que se encuentra en la página contralateral a la pagina 15 del CRD: <i>"Voy a leerle una historia. Escuche atentamente y trate de recordarla tal y como yo se la cuento, con las mismas palabras. Cuando termine, le pediré que me repita todo lo que yo he leído. Deberá decirme todo lo que recuerde, incluso aquello de lo que no esté seguro. ¿Está preparado?"</i></p>			

Nº de Ítem	Ítems	Sí	No	NAP
69.	Entonces usted deberá leer al paciente el texto que se encuentra en la página 15 del CRD.			
70.	Cuando acabe de leer el texto usted deberá decirle al paciente: <i>"Cuénteme todo lo que recuerde de la historia que acabo de leer. Comience por el principio"</i>			
71.	Si usted ve que el paciente duda o se queda parado cuando se le pide que recuerde la historia, puede ayudar al paciente diciendo: <i>Dígame las cosas que recuerde, ¿Qué es lo primero que pasó? o ¿Qué ocurrió después?</i>			
72.	Registre las respuestas literales del paciente debajo del texto de la página 15.			
73.	CORRECCIÓN de la prueba: <ul style="list-style-type: none"> - La prueba se corrige en la plantilla de la página 15 Bis del CRD. - En la columna respuesta del paciente marque con un tic "visto" el recuerdo es literal o si no loes anote la para cada fragmento del texto que aparece en el recuadro de corrección. - En la página de corrección el texto se ha dividido en unidades (fragmentos de texto) y en temas (varias unidades determinadas). Cada unidad y cada tema se puntúa con un 0 o un 1. Para dar un 1 a la respuesta del paciente de cada unidad o tema se deberá consultar la columna de Criterio de puntuación. - Sume la puntuación total de las unidades y regístrelo en el recuadro correspondiente de la página 15 bis del CRD. - Sume la puntuación total de los temas y regístrelo en el recuadro correspondiente de la página 15 bis del CRD. 			
74.				

NAP = No aplicable. Las respuestas sí o no necesitan un comentario si éste es relevante. El "Nº de Ítem" debe utilizarse cuando se hace un comentario sobre este ítem.

INICIO DEL ESTUDIO	
Fecha planeada de inicio del estudio	

OPINIÓN, COMENTARIOS, DIFICULTADES QUE EXPRESA EL INVESTIGADOR

TABLA DE COMENTARIOS		
Nº de Ítem	Descripción	Acciones*

*Las acciones a las que se refiere esta tabla son las realizadas durante la llamada de inicio.

OTROS COMENTARIOS

--

TABLA DE ACCIONES		
Acción	Fecha de la acción*	Fecha de la resolución*

*Se debe introducir la fecha o "pendiente". Si aparece algún pendiente debe haber un informe posterior con la fecha de la acción y la fecha de resolución.

Preparado por:

Firma

Nombre / Cargo

Fecha

Revisado por:

Firma

Nombre / Cargo

Fecha

APÉNDICE 7

Métodos utilizados para la Supervisión de Datos

GESTIÓN DE DATOS

Informe de Control de Calidad

ESTUDIO EPICOG

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO EN PACIENTES
CON ESQUIZOFRENIA AMBULATORIOS DEL
EFECTO DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS
SOBRE ÁREAS COGNITIVAS ESPECÍFICAS
RELACIONADAS CON RESULTADOS
FUNCIONALES

PSYNCRO
Neuropsychological Research
Organization, S.L.

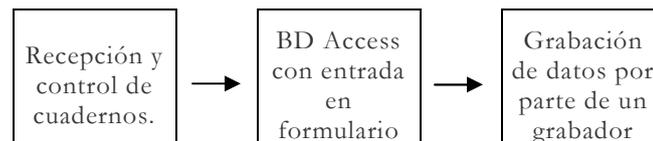
14 de Abril de 2007

ÍNDICE

ÍNDICE	2
1. INTRODUCCIÓN	3
2. MÉTODOS	4
2.1 REVISIÓN DE DATOS DEL CUADERNO FRENTE A LA BASE DE DATOS	4
3. DUDAS SURGIDAS DURANTE EL PROCESO DE VALIDACIÓN	5

1. INTRODUCCIÓN

La entrada de datos de los cuadernos fue realizada entre Noviembre de 2006 y Enero de 2007. El proceso de esta entrada de datos fue:



Con el objetivo de detectar y solucionar todos los errores correspondientes a la entrada de datos, se generó un programa de comprobación con rutinas (checks) para detectar la existencia de datos potencialmente erróneos.

Los datos identificados como erróneos fueron confirmados con el CRD y con el coordinador del proyecto en Psyncro.

En el presente documento se describe el procedimiento seguido durante la validación de la base de datos del estudio EPICOG, y las decisiones tomadas ante datos identificados como potencialmente erróneos.

2. MÉTODOS

Con el objetivo de detectar y solucionar todos los errores correspondientes al registro de datos por parte del médico investigador o la grabación de datos, se procedió del siguiente modo:

1. Se realizó un Plan de Validación revisado por el coordinador y el director del proyecto.
2. Se procedió a la programación del plan de validación.
3. Se validaron los programas con archivos dummy o de prueba.
4. Cuando los programas estuvieron validados se aplicaron a la base de datos y se extrajeron los posibles errores o incongruencias de los datos.
5. Se realizó una comparación de la base de datos con el CRF papel de los posibles errores.

Una vez solventados los errores detectados se procedió al cierre de la base de datos.

A continuación se detallan los pasos seguidos para la realización de cada una de las etapas anteriores.

2.1 REVISIÓN DE DATOS DEL CUADERNO FRENTE A LA BASE DE DATOS

En primer lugar, se realiza un borrador del plan de validación con los checks en las variables de cada panel sobre las que se debe verificar su consistencia. El plan de validación indica sobre qué variables se deben hacer los checks y qué es lo que se comprueba. Los checks se numeran por panel.

Después de realizar cambios en el borrador del plan de validación, se aprueba el plan y se realizan los programas. Los programas se someten a un proceso de validación que consiste en aplicarlos a datos dummy diseñados para tener dos datos para cada check. Los datos dummy se construyen para que haya un dato correcto y otro no correcto para cada check, de ésta manera se comprueba que el programa detecta cuando el dato está fuera del rango válido, pero cuando el dato es adecuado no edita el check.

Cuando los programas están validados se aplican en la base de datos y se editan los checks obtenidos.

Los resultados de los checks se verifican con los CRFs en papel. De ésta forma se obtiene los errores generados durante el proceso de entrada de datos e inconsistencias debidas a errores del médico al anotar los datos. El personal de DM procede a la corrección de los errores de entrada de datos.

En último lugar, se cierra la base de datos cuando se han comprobado y corregido los errores de la entrada de datos.

3. DUDAS SURGIDAS DURANTE EL PROCESO DE VALIDACIÓN

Durante el transcurso de la entrada de datos surgieron dudas en algunas variables. Las dudas se preguntaron al coordinador del proyecto en Psyncro y se implementaron los cambios en la base de datos de acuerdo con las respuestas.

APÉNDICE 8

Plan Validación Datos y Resultado

PLAN de VALIDACIÓN DE LOS DATOS (PdV)

PROMOTOR	Sanofi aventis
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	Estudio EPICOG
TÍTULO DEL PROYECTO	EPICOG
RESPONSABLE DE GESTIÓN DE DATOS	-----
RESPONSABLE DEL ANÁLISIS DE DATOS	--

Fecha de la propuesta de Psyncro	24/11/2006
Fecha de envío de 1ª versión de PdV	4/12/2006
Fecha de recepción de modificaciones al PdV	4/12/2006
Fecha de reenvío para aprobación	4/12/2006
Fecha de aprobación de 2ª versión de PdV	
Personas que han revisado el PdV (Psyncro)	Cargo
Sílvia Zaragoza	Directora del Proyecto
Mireia Puig	Coordinadora del estudio

Se deben generar los listados de comprobación de datos para cada una de las situaciones que se describen a continuación siempre acompañados del código de paciente (C_PAC) y de todas las variables que forman parte de la comprobación en cada caso, además en los casos en los que se indique "no hayan indicado ninguna opción" quiere decir que también se deben listar aquellos casos en los que se ha indicado un valor diferente al contemplado en las categorías del cuestionario:

PÁGINA 1. Características del paciente

1. Comprobar la edad del paciente, se debe crear la variable edad=fecha de la visita (dia_n/mes_n/any_n) – fecha de nacimiento (dia_v/mes_v/any_v). Listado de fecha de nacimiento, fecha de visita y edad de todos aquellos pacientes con edad fuera de rango o missing; valores válidos de edad: 18-65, ambos inclusive.
2. Listar los casos en los que no se ha indicado el sexo del paciente con valores 1 o 2 (SEXO).

PÁGINA 1. Criterios de inclusión/exclusión del paciente

3. Comprobar si el paciente es válido. Ha debido responder Sí en CI_1, CI_2, CI_3, CI_4, CI_5 y ha debido responder No en CE_1, CE_2, CE_3 y CE_4; además ha debido responder Sí en VALIDO. Listado de los criterios de inclusión y exclusión en los casos que no hayan respondido lo anterior en alguna de las variables indicadas.
4. Listado de los casos en los que no hayan indicado día, mes o año de la fecha del consentimiento informado (DIA_C, MES_C, ANY_C).
Listar aquellos pacientes en los que la "fecha de consentimiento" esté missing o un valor erróneo. Este listado nos servirá para decidir si consideramos que estos pacientes cumplen con este criterio (Consideraremos que cumplen el CI 5 cuando aun y faltando la fecha de firma de consentimiento este criterio haya sido contestado con un sí y aparezcan las iniciales del investigador en la página de criterios del CRD).

PÁGINA 2. Características sociodemográficas

5. Listado de los casos en los que no hayan indicado ninguna opción de estado civil (CS_1).
6. Listado de CS_2E (CODIFICAR previa confirmación de si es necesario recolocar).
7. Listado de los casos en los que no hayan indicado ninguna opción de tipo de convivencia (CS_2).
8. Listado de los casos en los que se ha especificado 'otra situación' en CS_2 y no haya especificado (CS_2E).
9. Listado de los casos en los que no hayan indicado ninguna opción de nivel de estudios (CS_3).

PÁGINA 2. Actividad laboral

10. Listado de los casos en los que no hayan indicado ninguna opción de situación laboral (AL_1).
11. Listado de los casos en los que no hayan indicado ninguna opción de tipo de empleo (AL_2).
12. Listado de los casos en los que no hayan indicado ninguna opción de incapacitación (AL_3).
13. Listar aquellos casos en los que se ha indicado 'incapacidad laboral permanente' en la variable incapacitación (AL_3) y no han indicado AL_3E.
14. Listado de AL_4E (CODIFICAR previa confirmación de si es necesario recolocar).
15. Listado de los casos que no hayan indicado ninguna opción de fuente de ingresos (AL_4) o hayan respondido algún valor superior a 6.
16. Listado de los casos en los que se haya indicado 'Otra fuente de ingresos' y no han especificado (AL_4E).
17. Listado de TD (CODIFICAR).
18. Listado de los casos en los que no se ha especificado algún tipo de información sobre Grado de discapacidad, debe haberse especificado porcentaje o tipo o en su defecto 'Desconocido'.

PÁGINA 3. Interacción social

19. Listado de los casos en los que no se hayan indicado ninguna de las opciones de IS_1.
20. Listado de los casos en los que no se hayan indicado ninguna de las opciones de IS_2.

PÁGINA 3. Formación actual

21. Listado de FA_E (CODIFICAR, formación superior. Otro tipo de formación debe estar contemplada en AL_1).
22. Listado de los casos en los que no se hayan indicado ninguna de las opciones de formación actual (FA).
23. Listado de los casos en los que hayan indicado que Sí están estudiando y no hayan especificado (FA_E).

PÁGINA 3. Historial médico: Antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos

24. Listado de los casos que no hayan respondido a alguno de los antecedentes familiares (AF_1, AF_2, AF_3, AF_4, AF_5).
25. Listado de los casos en los que se haya marcado Sí en AF_5 y no han especificado (AF_5E).

PÁGINA 4. Historial clínico: Diagnóstico de esquizofrenia

26. Listado de los casos en los que no hayan indicado mes y año de la fecha del primer episodio (MES_E, ANY_E).
27. Listado de los casos que no hayan indicado tipo de esquizofrenia (TIPO_1-TIPO_5) o que hayan respondido más de un diagnóstico.

PÁGINA 4. Historial clínico: Co Morbilidad psiquiátrica

28. Listado de CM_6E (CODIFICAR previa confirmación de si es necesario recolocar).
29. Listado de los casos que no hayan indicado ningún otro tipo de trastorno (CM_1, CM_2, CM_3, CM_4, CM_5 y CM_6).
30. Listado de los casos en los que se haya marcado Otro (CM_6) y no han especificado (CM_6E).

PÁGINA 4. Historial clínico: Enfermedad actual

31. Listado de los casos en los que, al menos, no hayan indicado mes y año de la fecha de visita (MES_V, ANY_V).
32. Listado de SDE_E (CODIFICAR).
33. Listado de los casos que no hayan indicado si el paciente presenta el síndrome deficitario (SDE).
34. Listado de los casos en los que se haya respondido Sí en SDE y no especifiquen (SDE_E).

PÁGINA 4. Historial clínico: Curso clínico

35. Listado de los casos en los que no hayan indicado número de recaídas (CC_1).
36. Listado de los casos en los que habiendo indicado número de recaídas (CC_1>0) no especifican tiempo transcurrido desde la última recaída (CC_2).
37. Listado de los casos en los que hayan indicado número de recaídas=0 (CC_1=0) y hayan indicado CC_2>0.
38. Listado de los casos en los que no hayan indicado alguna de la información relacionada con la utilización de alguno de los servicios hospitalarios (CC_3, CC_4, CC_5, alguna missing) si CC_6 no está marcada.
39. Listado de los casos en los que hayan indicado alguna de la información relacionada con la utilización de alguno de los servicios hospitalarios (CC_3, CC_4, CC_5) y CC_6 está marcada.

PÁGINA 5. Historial clínico: ICG-ESQ (Gravedad de la enfermedad)

40. Listado de los casos en los que no hayan indicado respondido alguno de los ítems de la escala ICG_ESQ (ICG_G1, ICG_G2, ICG_G3, ICG_G4, ICG_G5) o han indicado valores >4.

PÁGINA 6. Historial clínico: ICG-ESQ (Grado de cambio)

41. Listado de los casos en los que no hayan indicado respondido alguno de los ítems de la escala ICG_ESQ (ICG_C1, ICG_C2, ICG_C3, ICG_C4, ICG_C5).

PÁGINA 7. Medicación antipsicótica

42. Listado de AA_11 (CODIFICAR previa confirmación de si es necesario recolocar).
43. Listado de AA_12 (CODIFICAR previa confirmación de si es necesario recolocar).
44. Listado de los casos en los que no hayan indicado ningún tratamiento antipsicótico (AA_1-AA_12).
45. Listado de los casos en los que no hayan indicado ningún tratamiento antipsicótico como Principal (AA_1-AA_12 / TAA_1-TAA_12).
46. Listado de los casos en los que el tratamiento indicado hace más de 6 meses que lo está tomando (previo calculo de tiempo haciendo la resta entre fecha de tratamiento y fecha de visita).
 - Listar aquellos pacientes en los que la diferencia entre la "fecha de inicio de alguna medicación antipsicótica" marcada como tratamiento principal y "la fecha de la visita 1" sea inferior a 6 meses, reflejar en una columna el valor de esta diferencia.

PÁGINA 7. Cumplimiento del tratamiento antipsicótico

47. Listado de los casos en los que no hayan indicado el cumplimiento CTA.

PÁGINA 7. Satisfacción con el tratamiento

48. Listado de los casos en los que no hayan indicado la satisfacción con el tratamiento (ST).
49. Listado de ST_4E (CODIFICAR previa confirmación de si es necesario recolocar).
50. Listado de los casos en los que no han indicado ninguna molestia con el tratamiento (ST_1, ST_2, ST_3 y ST_4).
51. Listado de los casos en los que han respondido Otros (ST_4) y no han especificado (ST_4E)

PÁGINA 8. Medicación concomitante

52. Listado de casos en los que no se ha indicado MC_1.
53. Listado de casos en los que no se ha indicado MC_2.
54. Listado de NC_1, NC_2, NC_3, NC_4, NC_5, NC_6 (CODIFICAR).
55. Listado de casos en los que han marcado Sí en MC_1 y en MC_2 y no han indicado los tratamientos, dosis y/o indicación.
56. Listado de casos en los que no han marcado Sí en MC_1 y Sí en MC_2 y han indicado los tratamientos, dosis y/o indicación.

PÁGINA 8. Intervenciones no farmacológicas en la esquizofrenia

57. Listado de casos en los que no han respondido a algún tratamiento no farmacológico (TNF_1, TNF_2, TNF_3, TNF_4, TNF_5, TNF_6) o han respondido a ambas opciones.
58. Listado de casos en los que se ha respondido Otras (TNF_6) y no han especificado (TNF_6E).
59. Listado de casos en los que se ha marcado Desconocido y además alguna variable TNF_1-TNF_6.

PÁGINA 9. Escala de discapacidad WHO-DAS-S

60. Listado de casos en los que no han indicado alguna de las variables RF_1-RF_4.

PÁGINA 10. Escala de discapacidad WHO-DAS-S

61. Listado de casos en los que no se haya respondido la duración total de la discapacidad (RF_5).
62. Listado de casos en los que se haya marcado RF_6 y no se haya especificado (RF_6E) o los casos en los que se ha especificado (RF_6E) y no han marcado (RF_6).

PÁGINA 10. Evaluación cognitiva

63. Listado de casos en los que no se ha respondido EC.
64. Listado de casos en los que se ha respondido Sí en EC y no ha indicado EC_M y/o EC_A o hace menos de 2 meses.
65. Listado de respuestas de EC_E (CODIFICAR).

PÁGINA 11. Evaluación cognitiva: Función ejecutiva – secuencia de letras y números

66. Listado de casos en los que no se ha especificado valor en EC_1.
67. Listado de casos con puntuación superior a 21.

PÁGINA 12 . Evaluación cognitiva: Función ejecutiva – evocación categorial

- 68. Listado de casos en los que no se ha especificado valor en EC_2.
- 69. Listado de casos en los que no se ha especificado valor en EC_3.

PÁGINA 13 . Evaluación cognitiva: Función ejecutiva – evocación categorial

- 70. Listado de casos en los que no se ha especificado valor en EC_4.
- 71. Listado de casos en los que no se ha especificado valor en EC_5.
- 72. Listado de casos en los que el valor de EC_5 no es igual a EC_2+EC_3+EC_4

PÁGINA 14 . 'Dígitos y símbolos'

- 73. Listado de casos en los que no se ha especificado valor en EC_6 o el valor es ≥ 110 .

PÁGINA 15bis . Evaluación cognitiva: Función memoria – memoria lógica

- 74. Listado de casos en los que no se ha especificado valor en EC_7.
- 75. Listado de casos con puntuación EC_7 superior a 25.
- 76. Listado de casos en los que no se ha especificado valor en EC_8.
- 77. Listado de casos con puntuación EC_8 superior a 7.

PÁGINA 16 . Firma del investigador

- 78. Listado de los casos en los que no hayan indicado, al menos, mes y año de la fecha de la firma del investigador (MES_F, ANY_F).

Preparado por:

_____	Montse Pérez/ Nombre / Cargo	4/12/2006 Fecha
Firma		

Revisado por:

_____	Sílvia Zaragoza /Directora del proyecto Nombre / Cargo	_____ Fecha
Firma		

Este documento (Pág. 1) junto al documento plan de validación generado por la empresa responsable de la gestión de los datos será remitido a la misma para que se realicen las modificaciones oportunas.



INFORME ACERCA DE DATOS REVISADOS DEL ESTUDIO EPICOG TRAS LA APLICACIÓN DEL PLAN DE VALIDACIÓN

Fecha	13 de Febrero de 2007
Objetivo	Decidir qué pacientes son válidos para el análisis
Promotor	Sanofi-Aventis
Estudio	Estudio EPICOG
Autor del Informe	Mireia Puig (PSYNCRO)

Objetivo

El objetivo de este procedimiento es la revisión de las incongruencias tras la aplicación del plan de validación para poder decidir que pacientes son válidos para el análisis de los datos.

Definición del procedimiento

Revisión los datos registrados en los Cuadernos de Recogida de Datos (CRDs) de los pacientes de los cuales se ha detectado algún tipo de incongruencia tras la aplicación del plan de validación. Se hace especial atención en aquellos datos que estén implicados en la toma de decisión de la validez del paciente para el análisis. Tras la revisión de los datos se realiza un informe en donde se registra la resolución de las incongruencias detectadas.

Resultado de la revisión de los CRDs:

1- Variable de edad fuera de rango: Cumplimiento del criterio de inclusión (CI) 1 (Edad de entre 18 y 65 años)

Núm. de pacientes recuperados como válidos para el análisis: 26 pacientes.

Pacientes válidos para análisis

No se puede calcular edad porque la fecha de la visita 1 está en blanco en el CRD. (**24 pacientes** que cumplen con el criterio de inclusión 1: edad entre 18 y 65 años).

Núm paciente	Edad								
009	21	133	48	134	27	135	39	450	39
451	34	733	50	734	29	762	27	777	59
778	47	779	50	805	54	806	43	807	49
808	51	881	40	893	33	918	46	919	37
920	42	937	35	997	37	1108	23		

No se puede calcular la edad pero la fecha del primer episodio de esquizofrenia indica que son mayores de edad. (**2 paciente**)

47 (Fecha primer episodio 1978, hace 29 años), 1206 (Fecha primer episodio 1987, hace 20 años),

Pacientes excluidos para análisis



No se puede calcular la edad: <ul style="list-style-type: none">o CI 1: Sí y Fecha de nacimiento en blanco (5 pacientes)
52, 189, 427, 1113, 1137
No se puede calcular la edad: <ul style="list-style-type: none">o Página 1 del CRD (CI, criterio de exclusión (CE) y fecha de nacimiento) no recibida (5 pacientes).
14, 537, 539, 841, 1116
No se puede calcular la edad: <ul style="list-style-type: none">o Página 1 del CRD (CI, CE y fecha de nacimiento) en blanco (1 paciente).
367

2- Pacientes no válidos según los CI y CE contestados en el CRD

Se consideran pacientes válidos aquellos que cumplen los CI del 1 al 5 y que no cumplen el CE 3.

Núm. de pacientes recuperados como válidos para el análisis: 37 pacientes.

Pacientes válidos para análisis

Cumplen los CI (1-5) y no cumplen el CE: 3 CI contestados: Sí y CE contestados: No. Pregunta "El paciente cumple con todos los CI y ninguno de los CE": <ul style="list-style-type: none">o En blancoo Contestado que no (11 pacientes)
153, 154, 293, 383, 485, 554, 556, 751, 819, 1008, 1149
Cumplen los CI (1-5) y no cumplen el CE: 3 CI contestados: Sí y CE: algún criterio (excepto el 3) no ha sido contestado La pregunta "El paciente cumple con todos los CI y ninguno de los CE contestada Sí." (2 pacientes)
715, 1114
Cumplen los CI (1-5) y no cumplen el CE: 3 CI contestados: Sí, CE: algún criterio (excepto el 3) ha sido contestado con un sí (consideramos que es un error). La pregunta "El paciente cumple con todos los CI y ninguno de los CE" contestada: Sí (1 paciente)
639,
Cumplen los CI (1-5) y no cumplen el CE: 3 CI contestados: Sí, excepto el CI 5 en blanco (se confirma que es un Sí con los datos del CRD en donde aparece fecha de consentimiento y las iniciales del investigador en la página 1). CE: en blanco (se ha confirmado que el CE 3 es No con los datos del CRD). (1 paciente)
94
Cumplen los CI (1-5) y no cumplen el CE: 3 CI contestados: Sí, CE 3: en blanco (confirmado con los datos del CRD que el CE 3 es No). La pregunta "El paciente cumple con todos los CI y ninguno de los CE" contestada Sí". (6 pacientes)
373, 375, 376, 857, 858, 1106
Cumplen los CI (1-5) y no cumplen el CE: 3 CI: contestados Sí y CE en blanco. Los CI y el CE 3 se pueden confirmar con los datos registrados en el CRD (16 paciente)
70, 73, 74, 75, 76, 93, 95, 165, 170, 171, 605 (solo el CE 1 contestado), 749, 750, 813, 1138, 1139



Pacientes excluidos del análisis

CI contestados Sí, CE en blanco. Los CI y el CE 3 no se pueden confirmar con los datos registrados en el CRD. **(9 pacientes)**

374, 773, 774, 775, 778, 859, 1105, 1108, 1137,

CI: en blanco y CE: en blanco. No es posible confirmar los CI con los datos que constan en el CRD. **(9 pacientes)**

14, 367, 537, 539, 777 (solo CI contestado sí), 779 (CI 1 y 2 contestados Sí), 841, 1107, 1116

3- Fecha de consentimiento missing o errónea

Núm. de pacientes recuperados como válidos para el análisis: 28 pacientes.

Pacientes válidos para análisis

Fecha de consentimiento en blanco o errónea, pero en el CRD aparecen las iniciales del investigador en la página 1 y el CI 5 esté contestado con un sí. **(28 pacientes)**

10, 65, 73,76, 157, 158, 159, 160, 322, 323, 374, 447, 450, 599, 631, 782, 897, 988, 996, 1000, 1006, 1015, 1101, 1102, 1137, 1138, 1139, 1207

Pacientes excluidos del análisis

Falta la página 1 del CRD (CI, CE y fecha de nacimiento). **(6 pacientes)**

14, 367, 537, 539, 841, 1116

Fecha de consentimiento informado en blanco, el C5 es sí, pero faltan las iniciales del investigador en la página 1. **(3 pacientes)**

773, 774, 775

3- Casos en los que no se ha indicado ningún tratamiento antipsicótico

Núm. de pacientes recuperados como válidos para el análisis: 1 paciente.

Pacientes válidos para análisis

Registrados dos tratamientos antipsicóticos. Uno secundario y el otro sin indicar si es principal o secundario. **(1 paciente)**

435

Pacientes excluidos del análisis

Ningún tratamiento antipsicótico registrado **(2 pacientes)**

947 y 948



4- Casos en los que el tratamiento antipsicótico principal se ha iniciado en los 6 meses previos a la Visita 1

Núm. de pacientes recuperados como válidos para el análisis: 26 pacientes (pendiente de confirmar).

Pacientes válidos para análisis

Inicio del tratamiento principal antipsicótico superior a 6 meses desde la visita 1. (16 pacientes)
9, 608, 697, 808 (fecha V1 missing, confirmado con fecha consentimiento: 11/08/06), 881, 997, 135, 374 (fecha visita incorrecta: 24/01/05, pero los 2 pacientes del mismo investigador que son anteriores hacen la visita en julio de 2006), 733, 762 (fecha visita missing, confirmado con fecha consentimiento: 31/10/06) 937, 658 (confirmado porque año inicio medicación incorrecta, fecha correcta 22/11/2005) 1003 (confirmado porque año inicio medicación incorrecta inicio, fecha correcta: 31/08/05) 133 (fecha visita missing, confirmado con fecha consentimiento: 02/08/06) 134 (fecha visita missing, confirmado con fecha consentimiento: 06/09/06) 45 (confirmado porque año inicio medicación incorrecta, fecha correcta 2/12/05), 578 (confirmado porque año inicio medicación incorrecta, fecha correcta 22/12/05)

“Inicio del tratamiento antipsicótico principal: La ventana de días para considerar a un paciente válido será que el inicio del tratamiento haya sido entre los 180 días (menos 2 semanas) desde la visita 1”

Inicio del tratamiento principal antipsicótico inferior a 6 meses desde la visita 1.	
161 - 170 *	24, 95, 115, 316, 330, 529, 597, 629, 632, 693, 752, 994 (12 pacientes)
171 - 180	86, 125, 589, 706, 714, 725, 759, 1007, 1018 (10 pacientes)

* Se considerará válido solo aquel paciente que cumpla que el inicio del tratamiento antipsicótico es 180 (menos 2 semanas) desde la visita 1.

Pacientes excluidos del análisis

No registrada la fecha de inicio del tratamiento antipsicótico. (108 pacientes)
15, 17, 31, 69, 94, 107, 108, 109, 110, 111, 130, 131, 132, 141, 142, 143, 154, 157, 159, 167, 171, 195, 197, 199, 202, 207, 261, 263, 274, 329, 350, 361, 365, 367, 385, 386, 387, 397, 430, 437, 439, 443, 449, 539, 450, 451, 554, 579, 606, 613, 650, 665, 666, 682, 693, 703, 709, 727, 731, 734, 743, 761, 777, 778, 779, 786, 801, 803, 805, 806, 807, 808, 823, 834, 850, 851, 854, 857, 858, 861, 869, 878, 893, 895, 917, 918, 919, 920, 944, 973, 975, 984, 995, 1006, 1012, 1033, 1042, 1053, 1067, 1086, 1087, 1098, 1105, 1106, 1107, 1113, 1142, 1154,

Fecha de inicio del tratamiento antipsicótico incorrecta y no se puede confirmar fecha correcta. (2 paciente)
859 (Fecha V1: 6/3/06 y Fecha inicio amisulprida 3/6/06. Dos tratamientos principales más risperidona y quetiapina que se iniciaron 7/05) 767 (Fecha V1: 13/09/06 y Fecha inicio risperidona: 22/09/06).

Inicio del tratamiento principal antipsicótico inferior a 6 meses desde la visita 1.	
< 30 días	11, 17, 18, 19, 290, 994, 1108 (7 pacientes)



31 - 60	115, 257, 258, 354, 419, 534, 577, 609, 625, 857 (Tiene 3 tratamientos principales, Quetiapina: 2005 y amisulpride: 03/06), 591, 771, 967, 991, 994, 1115, 1116, 1119 (18 pacientes)
61 - 80	354, 662, 760, 991, 1065, 1151 (6 pacientes)
81 - 100	57, 197, 355, 381, 667, 822, 857, 990, 1113 (9 pacientes)
101 - 120	433, 631, 989, 1117, 1150 (5 pacientes)
121 - 140	277, 295, 302, 323, 510, 531, 627, 638, 805, 1149 (10 pacientes)
141 - 150	113, 289, 573, 1085 (4 pacientes)
151 - 160	87, 137, 966 (3 pacientes)

5- Examen cognitivo previo al del estudio

Núm. de pacientes recuperados como válidos para el análisis: 9 pacientes.

Pacientes válidos para análisis

No examen cognitivo previo al del estudio (9 pacientes)
62, 108, 130 (hay un comentario "Desconocido, Ha realizado tests psicotécnicos para acceder a trabajos. Los test psicotécnicos no se consideran evaluación cognitiva, por lo que se modifica la BBDD) 131 (la evaluación cognitiva no se considera reciente ya que en el CRD se indica el comentario "varias veces en vida escolar") 141 (hay un comentario en el CRD "para empleo relacionados con la música". Los tests psicotécnicos no se consideran evaluación cognitiva, por lo que por lo que se modifica la BBDD) 443 497 (En el CRD hay el comentario: Desconocido pero hace más de 5 años) 819, 823

Pacientes excluidos del análisis

Pacientes en los que se ha contestado sí al examen cognitivo pero no se ha indicado el tiempo transcurrido desde el último examen (2 pacientes)
142, 779

Preparado por:

Firma

Mireia Puig / Coordinadora del Estudio
Nombre / Cargo

21/02/07
Fecha

Revisado por:

Firma

Sílvia Zaragoza / Directora del Proyecto
Nombre / Cargo

21/02/07
Fecha

APÉNDICE 9

Acuerdo de Resolución de Discordancias en la Corrección Tests

Estudio EPICOG

Corrección pruebas cognitivas



Estructura de la presentación

- Repaso de los objetivos y métodos del estudio.
- Recursos destinados al trabajo de corrección de las pruebas cognitivas.
- Descripción de las pruebas utilizadas en la corrección de las pruebas.
- Decisiones tomadas a lo largo del proceso de corrección.
- Recomendaciones para futuros trabajos de corrección.

Estudio EPICOG

- Pacientes con esquizofrenia incluidos en el estudio : 835
- Pacientes válidos para análisis: **672**
- Investigadores participantes en el estudio: 259
- Número de pacientes asignados a cada investigador: 1-4

Psyncro

3

Datos obtenidos relacionados con el desempeño cognitivo

- Tratamiento anticolinérgico
- Presencia de síndrome deficitario
- Pruebas cognitivas en el pasado
- Autoinforme de dificultades cognitivas

Psyncro

4

Número de pacientes con información sobre datos de rendimiento cognitivo

N= 672

- Tratamiento anticolinérgico: 105 (15.6%)
- Presencia de síndrome deficitario: 447 (67.4%)
- Pruebas cognitivas en el pasado: 83 (12.35%)
- Autoinforme de dificultades cognitivas:

Psyncro

5

Criterios para el Síndrome deficitario de la Esquizofrenia

1. Presencia de al menos dos síntomas de la siguiente lista de seis síntomas negativos:
 - a) Aplanamiento afectivo
 - b) Rango emocional disminuido
 - c) Alogia
 - d) Pérdida de intereses
 - f) Falta de objetivos
 - f) Pérdida de interés en actividades sociales
2. Alguna combinación de dos o más de estos síntomas negativos ha estado presente durante los últimos 12 meses, y ha estado siempre presente durante períodos de estabilidad clínica (incluyendo estados psicóticos crónicos). Estos síntomas pueden ser o no detectables durante episodios transitorios de desorganización o descompensación psicótica aguda.
3. Los síntomas negativos son primarios, es decir, no secundarios a otros factores que no sean los de la enfermedad. Dichos factores incluyen: Ansiedad, Efectos de la medicación, Desconfianza, Trastornos formales del pensamiento, Alucinaciones o delirios, Retraso mental, Depresión.
4. El paciente cumple los criterios DSM-III, IIIR o IV para esquizofrenia.

Psyncro

6

Efectos del tratamiento anticolinérgico

Aunque no es posible encontrar información en la literatura sobre los efectos de este tipo de fármaco en el rendimiento cognitivo, si se tiene en cuenta su mecanismo de acción pudiera sospecharse que tengan efecto en las funciones ejecutivas superiores, como la memoria.

Objetivos para los investigadores en este estudio

- Entrenar a los investigadores, todos ellos psiquiatras, en la aplicación de pruebas cognitivas, habitualmente aplicadas por psicólogos o neuropsicólogos.
- Entrenar a los investigadores en la corrección de esas mismas pruebas.

Exploración del rendimiento cognitivo: Pruebas

FUNCIÓN EJECUTIVA	VELOCIDAD PROCESAMIENTO INFORMACIÓN	MEMORIA VERBAL	MEMORIA DE TRABAJO
<ul style="list-style-type: none">• Fluencia verbal de categorías	<ul style="list-style-type: none">• Fluencia verbal de categorías• Codificación de dígitos	<ul style="list-style-type: none">• Test memoria lógica	<ul style="list-style-type: none">• Secuencia de números y letras

Método de corrección

- La mayoría de los cuadernos recibidos en Psyncro habían sido previamente corregidos por los investigadores.
- Con tal fin, en los CRD se habían facilitado las instrucciones que permitían la corrección de las pruebas.
- En el caso del test de codificación de dígitos y símbolos, se confeccionó una plantilla que facilitase la corrección por parte de los investigadores.
- Los cuadernos eran revisados por una persona en Psyncro. Esta persona realizó todo el proceso de corrección con el fin de unificar criterios.
- El tiempo estimado para la realización de este proceso de corrección ha sido de 300 horas.
- Se asumieron que las respuestas ilegibles o indicadas (por ejem. Señales gráficas en lugar de las palabras de la evocación categorial o la puntuación directa en lugar de las unidades en la memoria de textos) se considerarían correctas.

Método de corrección II

- En noviembre de 2006, con el 50% de los cuadernos recogidos se celebra una reunión para resolver las dudas que habían surgido hasta ese momento en la edición de los cuadernos.
- A esta reunión asistieron Silvia Zaragoza (directora general de Psyncro), Dolors Bádenes (Neuropsicóloga del UFISS del Hospital Mutua de Terrasa) y Beatriz Gancedo (persona designada por Psyncro para realizar el proceso de corrección de los cuadernos).
- A lo largo de esta reunión se acordó que el principio de benevolencia habría de ser aplicado de forma general a todos los test. Es decir, la tendencia en la corrección era conceder la máxima puntuación posible.
- Se prosiguió el proceso de corrección asumiendo las decisiones tomadas en esa reunión y se realizó una nueva corrección de los cuadernos ya editados para incorporar los criterios establecidos.

Secuencia de Letras y Números

- Se lee al paciente una varias series de números y letras. Después de haber leído cada serie, se pide al paciente que repita primero los números, en orden, empezando por el más pequeño, y luego las letras ordenadas alfabéticamente.
- En cada intento se concede 1 punto a la respuesta correcta y 0 puntos a la incorrecta

Evocación Categorial

- La tarea consiste en que el sujeto genere una lista de palabras a partir de una categoría específica que el investigador lee en voz alta, en un período limitado de 60 segundos.
- En esta tarea se pidió al sujeto que generara una lista de palabras para cada una de las siguientes categorías: **ANIMALES, FRUTAS Y CIUDADES.**
- Cada palabra correcta vale 1 punto.

Codificación de dígitos y símbolos

- En esta tarea el sujeto debe copiar una serie de símbolos que aparecen emparejados cada uno a un número. El sujeto deberá dibujar debajo de cada número el símbolo que corresponda.
- La puntuación obtenida vendrá determinada por el número de símbolos correctos dibujados en un tiempo límite de 120 segundos.

Memoria lógica (memoria de textos)

- El paciente escucha un texto leído por el examinador e inmediatamente después de leer el texto se le pide que lo reproduzca de memoria.
- La puntuación depende de la precisión con que el paciente es capaz de repetir la historia y de su habilidad para recordar los temas de la historia.
- Cada unidad del texto correctamente recordada por el paciente se puntuará con 1.
- Cada tema correctamente recordado por el paciente se puntuará con 1.

Texto leído por el investigador en la prueba de memoria lógica

“Ana López, de Sevilla La Nueva, empleada como cocinera en la cafetería de una empresa, denunció en la comisaría de policía que había sido asaltada la noche anterior frente al número 56 de la calle mayor y que le habían robado su dinero. Tenía cuatro niños pequeños, no había podido pagar el alquiler y llevaban dos días sin comer. La policía conmovida por la historia de la mujer, realizó una colecta para ayudarla”.

Corrección de las pruebas: Secuencia de números y letras

- La prueba consta de 7 elementos, estructurados en 3 intentos.
- En cada intento se concede 1 punto a la respuesta correcta y 0 puntos a la incorrecta.
- Si los números y las letras se repiten, independientemente, en orden se concede 1 punto, aunque el sujeto repita primero las letras y luego los números.
- La prueba finaliza cuando se hayan finalizado todos los elementos o cuando el sujeto obtenga 0 puntos en los tres intentos de un elemento.
- En el primer elemento se puntuarán con 1 aquellos intentos en que el paciente diga la serie independientemente de si repite primero el número o la letra.

Psyncro

17

Corrección de las pruebas: Corrección de la Evocación Categorical (animales)

- Se considerarán válidas las respuestas consistentes en razas de animales. No puntuará si se cita la categoría superior. Ejem: Perro, Pastor Alemán, Dogo se puntuará con 2 puntos, (1 por Pastor Alemán y Dogo, y ninguno por perro).
- Se considerarán válidas las respuestas en que se cite el macho y la hembra de una misma especie, siempre que no compartan la misma raíz morfológica. Ejem: vaca y toro puntuarían cada una con 1 punto, mientras que perro y perra se consideraría una reiteración, puntuando sólo con 1 punto.



Psyncro

18

Corrección de las pruebas: Corrección de la Evocación Categorical (frutas)

- Cuando el paciente haya enumerado hortalizas o vegetales en la evocación categorial de frutas no se dará el punto.
- El criterio general será considerar aquellas frutas que se puedan tomar como postre habitualmente.



Corrección de las pruebas: Corrección de la Evocación Categorical (ciudades)

- Se considerarán correctas las respuestas dadas que correspondan a ciudades y pueblos.
- No se considerarán correctas las respuestas consistentes en CCAA, países o provincias.



Corrección de las pruebas: Codificación de dígitos y símbolos

- Se contabilizan todos los símbolos correctamente emparejados con los números presentados en el tiempo máximo de 120 segundos.
- Cuando el paciente haya completado el total de los emparejamientos y el resto de las pruebas de la evaluación cognitiva en este estudio indiquen un pobre rendimiento, no se puntuará esta tarea. Asumimos que, por error, no se ha tenido en cuenta la limitación temporal en la realización de la misma.

Corrección de las pruebas: Memoria de Textos

- Cuando el paciente indique que la palabra hijos en lugar de niños pequeños, consideraremos que es un sinónimo y puntuaremos 1 en esa unidad del texto.
- La respuesta que mencione a la policía, sólo se puntuará con 1 si se menciona en el contexto correcto.
- En el caso de que las respuestas del paciente no hayan sido recogidas literalmente, pero el investigador haya puntuado 1 (tanto unidades como temas), se considerará correcta esa puntuación.
- Cuando la respuesta literal del paciente que se haya recogido no sea completa o correcta, pero el investigador haya atribuido 1 punto a esa respuesta, se mantendrá dicha puntuación.

APÉNDICE 10

Plantilla del Registro de Pacientes no Incluidos (Exclusión Log)

REGISTRO DE PACIENTES NO INCLUIDOS (EXCLUSION LOG)

PROMOTOR	Sanofi-Aventis
CÓDIGO DEL ESTUDIO	Estudio EPICOG
CENTRO	
INVESTIGADOR	

Anote a continuación: los pacientes con esquizofrenia que acuden a su consulta, de forma consecutiva (código E001, E002, etc.), la fecha de la visita, y si el paciente ha sido incluido o no. Especifique el motivo por el cual el paciente no es incluido en el estudio.

CÓDIGO DE PACIENTE ⁽¹⁾	FECHA	STATUS		MOTIVO DE LA NO INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO ⁽²⁾
		INCLUIDO	NO INCLUIDO	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

(1): Asigne el código E-001, E002, E-003, etc. de forma consecutiva a los pacientes que acudan a su consulta

(2): Indique el código que corresponda: 1= Paciente con esquizofrenia que no cumple criterios (*especificar el criterio que no cumple*) / 2= El paciente no acepta participar / 3= Otro motivo (indique el motivo)

Firma del investigador

Fecha

Una vez completado el formulario remítalo a Psyncro (por correo o al n° de fax 93 301 00 22) y continúe el registro en otra hoja

APÉNDICE 11

Tablas Normativas Corregidas por Variables Sociodemográficas

EPICOG-SCH

Datos Co-Normativos Corregidos para pacientes estables con esquizofrenia: Subtests y Puntuaciones Compuestas

1. LNS (secuencia números y letras)

Subtest	
Constant	5,233
Genero	0,698
Edad	-0,036
Nivel educativo	0,4333
sd(residual)	3,61917

Nivel educativo Sin estudios (4 años)			Hombre			Mujer		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	13	12	11	13	12	11
1,28	90	14	11	11	10	11	11	10
1,04	85	13	10	10	9	10	10	9
0,84	80	13	10	9	9	10	9	9
0,52	70	12	9	8	7	9	8	7
0,25	60	11	8	7	6	8	7	6
0	50	10	7	6	6	7	6	6
-0,25	40	9	6	5	5	6	5	5
-0,52	30	8	5	4	4	5	4	4
-0,84	20	7	4	3	2	4	3	2
-1,04	15	7	3	2	2	3	2	2
-1,28	10	6	2	1	1	2	1	1
-1,64	5	5	1	0	0	1	0	0

Nivel educativo Primario (8 años)			Hombre			Mujer		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	14	14	13	9	13	12
1,28	90	14	13	12	12	9	12	11
1,04	85	13	12	12	11	11	11	10
0,84	80	13	11	11	10	11	10	10
0,52	70	12	10	10	9	10	9	8
0,25	60	11	9	9	8	9	8	7
0	50	10	8	8	7	8	7	7
-0,25	40	9	7	7	6	7	6	6
-0,52	30	8	7	6	5	6	5	5
-0,84	20	7	5	5	4	5	4	4
-1,04	15	7	5	2	2	1	1	2
-1,28	10	6	4	3	3	3	2	3
-1,64	5	5	2	2	1	2	1	1

Nivel educativo Secundario (12 años)			Hombre			Mujer		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	16	15	15	16	15	15
1,28	90	14	15	14	14	15	14	14
1,04	85	13	14	13	13	14	13	13
0,84	80	13	13	13	12	13	13	12
0,52	70	12	12	11	11	12	11	11
0,25	60	11	11	10	10	11	10	10
0	50	10	10	10	9	10	10	9
-0,25	40	9	9	9	8	9	9	8
-0,52	30	8	8	8	7	8	8	7
-0,84	20	7	7	6	6	7	6	6
-1,04	15	7	6	6	5	6	6	5
-1,28	10	6	5	5	4	5	5	4
-1,64	5	5	4	4	3	4	4	3

Nivel educativo Universitario (16 años)			Hombre			Mujer		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	18	17	17	18	17	17
1,28	90	14	16	16	15	16	16	15
1,04	85	13	16	15	14	16	15	14
0,84	80	13	15	14	14	15	14	14
0,52	70	12	14	13	13	14	13	13
0,25	60	11	13	12	12	13	12	12
0	50	10	12	11	11	12	11	11
-0,25	40	9	11	10	10	11	10	10
-0,52	30	8	10	9	9	10	9	9
-0,84	20	7	9	8	8	9	8	8
-1,04	15	7	8	7	7	8	7	7
-1,28	10	6	7	7	6	7	7	6
-1,64	5	5	6	5	5	6	5	5

Subtest 2. CFT (test fluencia categorial)

Constant	28,311
Edad	-0,111
Nivel educativo	1,6058
sd(residual)	14,79879

Nivel educativo Sin estudios (4 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	56	54	52
1,28	90	14	51	49	47
1,04	85	13	47	45	43
0,84	80	13	44	42	41
0,52	70	12	39	37	36
0,25	60	11	35	33	32
0	50	10	32	30	28
-0,25	40	9	28	26	24
-0,52	30	8	24	22	20
-0,84	20	7	19	17	16
-1,04	15	7	13	13	13
-1,28	10	6	13	11	9
-1,64	5	5	7	5	4

Nivel educativo Primario (8 años)			Edad		
z	Percentil	escalar (10,3)	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	62	60	59
1,28	90	14	57	55	53
1,04	85	13	53	52	50
0,84	80	13	50	49	47
0,52	70	12	46	44	42
0,25	60	11	42	40	38
0	50	10	38	36	34
-0,25	40	9	34	32	31
-0,52	30	8	30	28	27
-0,84	20	7	26	24	22
-1,04	15	7	23	21	19
-1,28	10	6	19	17	16
-1,64	5	5	14	12	10

Nivel educativo Secundario (12 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	69	67	65
1,28	90	14	63	62	60
1,04	85	13	60	58	56
0,84	80	13	57	55	53
0,52	70	12	52	50	49
0,25	60	11	48	46	45
0	50	10	44	43	41
-0,25	40	9	41	39	37
-0,52	30	8	37	35	33
-0,84	20	7	32	30	28
-1,04	15	7	29	27	26
-1,28	10	6	26	24	22
-1,64	5	5	20	18	17

Nivel educativo Universitario (16 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	75	73	72
1,28	90	14	70	68	66
1,04	85	13	66	64	63
0,84	80	13	63	61	60
0,52	70	12	59	57	55
0,25	60	11	55	53	51
0	50	10	51	49	47
-0,25	40	9	47	45	44
-0,52	30	8	43	41	40
-0,84	20	7	38	37	35
-1,04	15	7	36	34	32
-1,28	10	6	32	30	28
-1,64	5	5	27	25	23

Subtest 3. DSC (código símbolo dígito)

Constant 41,673
 Edad -0,4712
 Nivel educativo 2,107
 sd(residual) 19,54928

Nivel educativo Sin estudios (4 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	69	61	54
1,28	90	14	62	54	47
1,04	85	13	57	49	42
0,84	80	13	53	45	38
0,52	70	12	47	39	32
0,25	60	11	42	34	27
0	50	10	37	29	22
-0,25	40	9	32	24	17
-0,52	30	8	27	19	12
-0,84	20	7	20	12	5
-1,04	15	7	17	9	1
-1,28	10	6	12	4	0
-1,64	5	5	5	0	0

Nivel educativo Primario (8 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	77	69	62
1,28	90	14	70	62	55
1,04	85	13	66	58	51
0,84	80	13	62	54	47
0,52	70	12	56	47	40
0,25	60	11	50	42	35
0	50	10	45	37	30
-0,25	40	9	40	32	25
-0,52	30	8	35	27	20
-0,84	20	7	29	21	14
-1,04	15	7	25	17	10
-1,28	10	6	20	12	5
-1,64	5	5	13	5	0

Nivel educativo Secundario (12 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	86	78	71
1,28	90	14	79	71	64
1,04	85	13	74	66	59
0,84	80	13	70	62	55
0,52	70	12	64	56	49
0,25	60	11	59	51	44
0	50	10	54	46	39
-0,25	40	9	49	41	34
-0,52	30	8	44	36	29
-0,84	20	7	37	29	22
-1,04	15	7	33	25	18
-1,28	10	6	29	21	14
-1,64	5	5	22	14	7

Nivel educativo Universitario (16 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	94	86	79
1,28	90	14	87	79	72
1,04	85	13	83	75	67
0,84	80	13	79	71	64
0,52	70	12	72	64	57
0,25	60	11	67	59	52
0	50	10	62	54	47
-0,25	40	9	57	49	42
-0,52	30	8	52	44	37
-0,84	20	7	46	38	31
-1,04	15	7	42	34	27
-1,28	10	6	37	29	22
-1,64	5	5	94	86	15

Subtest 4. LM-I (Memoria lógica items)

Constant 7,702
 Edad -0,0475
 Nivel educativo 0,4746
 sd(residual) 4,28749

Nivel educativo Sin estudios (4 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	15	14	14
1,28	90	14	14	13	12
1,04	85	13	13	12	11
0,84	80	13	12	11	10
0,52	70	12	10	10	9
0,25	60	11	9	9	8
0	50	10	8	7	7
-0,25	40	9	7	6	6
-0,52	30	8	6	5	5
-0,84	20	7	5	4	3
-1,04	15	7	3	3	3
-1,28	10	6	3	2	1
-1,64	5	5	1	0	0

Nivel educativo Primario (8 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	17	16	16
1,28	90	14	16	15	14
1,04	85	13	15	14	13
0,84	80	13	14	13	12
0,52	70	12	12	12	11
0,25	60	11	11	10	10
0	50	10	10	9	9
-0,25	40	9	9	8	8
-0,52	30	8	8	7	6
-0,84	20	7	7	6	5
-1,04	15	7	6	5	4
-1,28	10	6	5	4	3
-1,64	5	5	3	2	2

Nivel educativo Secundario (12 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	19	18	18
1,28	90	14	18	17	16
1,04	85	13	17	16	15
0,84	80	13	16	15	14
0,52	70	12	14	13	13
0,25	60	11	13	12	12
0	50	10	12	11	11
-0,25	40	9	11	10	9
-0,52	30	8	10	9	8
-0,84	20	7	8	8	7
-1,04	15	7	8	7	6
-1,28	10	6	7	6	5
-1,64	5	5	5	4	4

Nivel educativo Universitario (16 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	21	20	19
1,28	90	14	19	19	18
1,04	85	13	18	18	17
0,84	80	13	18	17	16
0,52	70	12	16	15	15
0,25	60	11	15	14	14
0	50	10	14	13	12
-0,25	40	9	13	12	11
-0,52	30	8	12	11	10
-0,84	20	7	10	10	9
-1,04	15	7	10	9	8
-1,28	10	6	8	8	7
-1,64	5	5	7	6	5

Subtest 5. LM-T (Memoria lógica temas)

Constant	3,3784
Genero	-0,4
Nivel educativo	0,1505
sd(residual)	1,60501

Nivel educativo Sin estudios (4 años)			Género	
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	Hombre	Mujer
1,64	95	15	6	7
1,28	90	14	6	6
1,04	85	13	5	6
0,84	80	13	5	5
0,52	70	12	4	5
0,25	60	11	4	4
0	50	10	4	4
-0,25	40	9	3	4
-0,52	30	8	3	3
-0,84	20	7	2	3
-1,04	15	7	2	2
-1,28	10	6	2	2
-1,64	5	5	1	1

Nivel educativo Primario (8 años)			Género	
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	Hombre	Mujer
1,64	95	15	7	7
1,28	90	14	6	7
1,04	85	13	6	6
0,84	80	13	6	6
0,52	70	12	5	5
0,25	60	11	5	5
0	50	10	4	5
-0,25	40	9	4	4
-0,52	30	8	3	4
-0,84	20	7	3	3
-1,04	15	7	3	3
-1,28	10	6	2	3
-1,64	5	5	2	2

Nivel educativo Secundario (12 años)			Género	
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	Hombre	Mujer
1,64	95	15	7	8
1,28	90	14	7	7
1,04	85	13	6	7
0,84	80	13	6	7
0,52	70	12	6	6
0,25	60	11	5	6
0	50	10	5	5
-0,25	40	9	4	5
-0,52	30	8	4	4
-0,84	20	7	3	4
-1,04	15	7	3	4
-1,28	10	6	3	3
-1,64	5	5	2	3

Nivel educativo Universitario (16 años)			Género	
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	Hombre	Mujer
1,64	95	15	8	8
1,28	90	14	7	8
1,04	85	13	7	7
0,84	80	13	7	7
0,52	70	12	6	7
0,25	60	11	6	6
0	50	10	5	6
-0,25	40	9	5	5
-0,52	30	8	5	5
-0,84	20	7	4	4
-1,04	15	7	4	4
-1,28	10	6	3	4
-1,64	5	5	3	3

Subtest	UCS escalar
Constant	89,1316
Edad	-0,2251
Nivel educativo	2,0305
sd(residual)	13,27266

Nivel educativo Sin estudios (4 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	113	109	106
1,28	90	14	108	104	101
1,04	85	13	105	101	98
0,84	80	13	102	98	95
0,52	70	12	98	94	91
0,25	60	11	94	90	87
0	50	10	91	87	84
-0,25	40	9	88	84	80
-0,52	30	8	84	80	77
-0,84	20	7	80	76	73
-1,04	15	7	75	75	75
-1,28	10	6	74	70	67
-1,64	5	5	69	65	62

Nivel educativo Primario (8 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	121	117	114
1,28	90	14	116	112	109
1,04	85	13	113	109	106
0,84	80	13	110	106	103
0,52	70	12	106	102	99
0,25	60	11	102	99	95
0	50	10	99	95	92
-0,25	40	9	96	92	89
-0,52	30	8	92	88	85
-0,84	20	7	88	84	81
-1,04	15	7	85	81	78
-1,28	10	6	82	78	75
-1,64	5	5	77	73	70

Nivel educativo Secundario (12 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	129	125	122
1,28	90	14	124	120	117
1,04	85	13	121	117	114
0,84	80	13	118	115	111
0,52	70	12	114	110	107
0,25	60	11	111	107	103
0	50	10	107	103	100
-0,25	40	9	104	100	97
-0,52	30	8	100	96	93
-0,84	20	7	96	92	89
-1,04	15	7	93	90	86
-1,28	10	6	90	86	83
-1,64	5	5	85	82	78

Nivel educativo _Universitario (16 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	137	133	130
1,28	90	14	132	128	125
1,04	85	13	129	125	122
0,84	80	13	126	123	119
0,52	70	12	122	118	115
0,25	60	11	119	115	111
0	50	10	115	111	108
-0,25	40	9	112	108	105
-0,52	30	8	108	105	101
-0,84	20	7	104	100	97
-1,04	15	7	102	98	94
-1,28	10	6	98	95	91
-1,64	5	5	94	90	86

Subtest	WCS (escalar)
Constant	89,4348
Edad	-0,2173
Nivel educativo	1,9685
sd(residual)	13,45157

Nivel educativo Sin estudios (4 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	113	110	106
1,28	90	14	108	105	101
1,04	85	13	105	102	98
0,84	80	13	103	99	96
0,52	70	12	98	95	91
0,25	60	11	95	91	88
0	50	10	91	88	84
-0,25	40	9	88	84	81
-0,52	30	8	84	81	77
-0,84	20	7	80	76	73
-1,04	15	7	75	75	75
-1,28	10	6	74	70	67
-1,64	5	5	69	65	62

Nivel educativo Primario (8 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	121	117	114
1,28	90	14	116	113	109
1,04	85	13	113	109	106
0,84	80	13	110	107	103
0,52	70	12	106	102	99
0,25	60	11	102	99	96
0	50	10	99	95	92
-0,25	40	9	96	92	89
-0,52	30	8	92	88	85
-0,84	20	7	88	84	81
-1,04	15	7	85	81	78
-1,28	10	6	82	78	75
-1,64	5	5	77	73	70

Nivel educativo Secundario (12 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	129	125	122
1,28	90	14	124	120	117
1,04	85	13	121	117	114
0,84	80	13	118	115	111
0,52	70	12	114	110	107
0,25	60	11	110	107	103
0	50	10	107	103	100
-0,25	40	9	104	100	97
-0,52	30	8	100	96	93
-0,84	20	7	96	92	89
-1,04	15	7	93	89	86
-1,28	10	6	90	86	83
-1,64	5	5	85	81	78

Nivel educativo Universitario (16 años)			Edad		
<i>z</i>	<i>Percentil</i>	<i>escalar (10,3)</i>	18-39 años	40-49 años	50-69 años
1,64	95	15	137	133	130
1,28	90	14	132	128	125
1,04	85	13	129	125	122
0,84	80	13	126	122	119
0,52	70	12	122	118	115
0,25	60	11	118	115	111
0	50	10	115	111	108
-0,25	40	9	111	108	105
-0,52	30	8	108	104	101
-0,84	20	7	104	100	97
-1,04	15	7	101	97	94
-1,28	10	6	98	94	91
-1,64	5	5	93	89	86