



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Fenotipo y genotipo de los síntomas negativos en la esquizofrenia:

Conceptualización, evaluación y su relación
con el polimorfismo Val66Met del BDNF

Gisela Mezquida Mateos



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial 3.0. Espanya de Creative Commons**.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial 3.0. España de Creative Commons**.

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0. Spain License**.



TESIS DOCTORAL
GISELA MEZQUIDA MATEOS

**FENOTIPO Y GENOTIPO DE LOS SÍNTOMAS
NEGATIVOS EN LA ESQUIZOFRENIA:
CONCEPTUALIZACIÓN, EVALUACIÓN Y SU RELACIÓN
CON EL POLIMORFISMO VAL66MET DEL BDNF**

Directores de tesis
Dr. Miquel Bernardo Arroyo
Dr. Rafael Penadés Rubio

Programa Doctorat Medicina
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat de Barcelona



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Fenotipo y genotipo de los síntomas negativos
en la esquizofrenia:
Conceptualización, evaluación y su relación con el polimorfismo
Val66Met del BDNF**

Tesis presentada por:

Gisela Mezquida Mateos

Para obtener el título de doctor por la Universitat de Barcelona

Dirigida por:

Dr. Miquel Bernardo Arroyo

Dr. Rafael Penadés Rubio

Programa Doctorat Medicina
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Universitat de Barcelona

2017

Impreso por Mc-4 Printing Speed, S.L.

Diseño de portada y maquetación: Mireia Miralles
www.mireiamguidonet.com

Artwork de portada: Nicolas P. Rougier

A mi padre, a mi madre, a mi hermano.

Lo sois todo.

Así de sencillo.

Agraïments / Agradecimientos / Acknowledgments

En primer lloc, vull donar les gràcies al meu cap i director de tesi, **Miquel Bernardo**. Gràcies pel vot de confiança que vas donar-me cinc anys enrere i al llarg de tot aquest viatge. I, senzillament, per permetre'm incorporar-me a aquest GRAN equip. Sense la teva constant ajuda i oportunitats donades, tot això no hauria estat possible. I per molts anys més. Gràcies Miquel.

Al meu segon director, **Rafael Penadés**. Ets un referent, tant professionalment com personal. Gràcies pels aprenentatges que m'has donat, pel recolzament en els moments més fluixos i per confiar tant en mi. Com ens vam dir un dia, un regal coneixe't.

Bibi. Ses paraules que te pugui dedicar per aquí, seran poques i insuficients. Ets la culpable de què estigui aquí i que hagi viscut açò. Record es primer dia que te vaig veure al Màster i vaig dir-te "Vull fer el que fas i com ho fas!", fins que em vas dir "Doncs vine!"... Per molts anys més de seguir aprenent i de seguir juntes en aquest viatge. Gràcies per haver aparegut a la meua vida, i per ser LA culpable.

Als membres de l'Equip (**Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, BCSU/ Schizophrenia Unit/ UEC, UEhC/ PEC/ GEC, etc.**) amb qui he viatjat aquests 5 anys, i espero viatjar uns quants més:

Clem. Por estar allí, siempre. Por tu ayuda incondicional. Por tu capacidad, a pesar de estar sobresaturado, de pararte, mirarme a los ojos, y acompañarme para respirar y seguir adelante. Y hacerme ver que sí, que todo irá bien.

Silvia. Per estar allà, sempre tan disposada. Pels nostres moments de treure-li importància i de riure'ns de tot... I d'escapar-nos a fer "el nostre *japo-time*".

Miquel (Biox). Per estar des dels inicis, donant tota l'ajuda, sempre tan incondicional. Pels viatges compartits, per la teva serietat, i pels teus tocs d'humor en els moments més inesperats.

Ana. Per sempre estar a punt i disposada a ajudar. I per preocupar-te tant pels meus ronyons...

Anna. Per haver estat aquí des del principi, per la teua eficiència, per fer-ho tot fàcil, per la teua paciència i, simplement, per ser com ets.

Alicia. Por ser la primera persona que vi cuando me incorporé en el Equipo. Y por cómo me tranquilizaste ese primer día... Gracias por ser tan atenta y por estar siempre tan

dispuesta.

Marina. Per tot el recolzament, per l'ajuda 'en la part més clínica', pels ànims constants i per sempre estar allà amb el teu tarannà tan tranquil·litzant.

Enric. Per les nostres converses vitals, per la música compartida, pels nostres dinars i xerrades existencials. Per cuidar-me tant. Per ser com l'avi que no tenc.

*

Al Departament veí, d'Anatomia Patològica, Farmacologia i Microbiologia, **Amàlia Lafuente**, **Sergi Mas**, **Patricia Gassó**, **Daniel** i **Natàlia**. Per haver-me permès col·laborar amb vosaltres. Per les vostres constants oportunitats, per la vostra claretat i per ser un exemple d'equip a seguir.

*

Emilio. Per rebre'm (tan bé) a *Tenison Road*, on tot va començar. Per sempre tenir temps (i ganes) per a ensenyar... i ensenyar tan bé. Gràcies per demostrar-me que la distància no sempre és un impediment. M'has fet veure que el que faig, m'apassiona.

George. Thanks for your help, with all (English, patients, for the hateful computer tasks that even we would not be able to solve...), for our *beer time* in Cambridge, and for the future work that awaits us. **Julia.** You were the first one I met in Cam; thanks for the 'well-being moments' shared! "Once upon a time, an American guy, an Australian and a Minorcan girl met in the Clozapine Clinic...". Really glad to meet you both!

*

Pels companys que ja no estan a l'Equip però que han compartit part d'aquest viatge: **Edu**, **Àlex**, **Cristina O.**, **Irene**, **Lidia (Tuli)** i **Alicia**. Se us troba a faltar!

Pels que estan o han estat directament o indirecta amb mi a l'Hospital i als nostres moments de "break": **Rosa (Palaus)**, **Lilian**, **Brisa**, **Maria**, **Mar**, **Ester**, **Cristina**, **Carla**, **Anabel**, **Jose**, **Iria**, **Estela**, **Diego**, **Pol**. Heu fet divertits molts dinars i moments de "pausa cafè".

*

A n'**Ana**. Per viure amb jo. Per ser com ets i per fer-me riure quan no en tenia cap ganes. Per sa paciència i per compartir aquests moments de "juventut d'or". Per estar allà en es moments en es que sabem que mos encantaria aturar es temps.

A n'**Albert**. Pes teu amor tan incondicional tots aquests anys. Quin regal trobar-nos fa deu anys en mig des Mediterrani. Amics com tu n'hi ha ben pocs.

A la **Mireia**. Per ser cunyada i amiga. Per les hores de connexió amb les nostres converses sobre la vida, que no acabarien mai... I per la paciència i professionalitat amb el disseny d'aquesta tesi.

A ses meves 'Pepines Menorquines' estimades, Àgueda, Lara, Ester, Ari, Elena i ses Maria (es).

A les meves catalanes preferides, 'Les Guapes', Núria, Neus i Irene, i a l'estimada Cèlia. A n'en Miquel, per sempre reparèixer. A Alexis, por ser un alumno de piano excelente y un ejemplo de lucha constante por lo que uno quiere.

Gràcies a tots/es per estar allà en els bons i en els menys bons moments.

*

A sa laia Margarita, que siguis on siguis, sempre n'has estat ben orgullosa des teus nets. Aquesta tesi, que no l'has vist acabar, però que sabies que l'acabaria, també és per tu.

A sa tia Margui, sempre tan incondicional i estimada.

A tots es familiars, que d'una manera o altra heu estat devora meu.

Vos estim.

A mi madre (Concha), por toda tu dedicación y tu amor constante e incondicional. Por transmitirme tu parte mañica, tu paz, tu creatividad y tu imaginación. Sencillamente, por ser como eres, te quiero mamita.

A mon pare (Juan Carlos), por quererme tanto y dar la vida por tus hijos. Por ser fuente constasnte de inspiración y por transmitirme la parte más racional y de lucha por lo que uno más quiere. T'estim amb locura.

A Marco, por ser el hermano que toda persona quisiera tener. Por ser compañero ideal en este viaje. Por ser tan libre, sencillo y grande a la vez. Por preocuparte tanto por tu hermanita y ser fuente constante de inspiración... y no sólo por tu música mágica.

Te quiero tesoro.

Sin vosotros esto no habría sido posible. Os adoro. *Así de sencillo.*

*

A totes les persones que han estat incloses en aquest treball com a participants,
i els seus familiars.

Aquesta tesi és gràcies i per vosaltres.

*If a man will begin with certainties,
he will end in doubts;
but if he will be content to begin with doubts,
he will end in certainties.*

Francis Bacon (1561-1626)

Prefacio

La presente tesis doctoral es el resultado de 4 años de trabajo de la doctoranda en el Programa de Doctorado en Medicina de la Universitat de Barcelona, realizada en la Unitat d'Esquizofrènia de l'Hospital Clínic de Barcelona, dirigida por el Dr. Miquel Bernardo Arroyo.

Esta tesis se ha realizado como compendio de artículos científicos. Incluye un resumen de la tesis en castellano, inglés y catalán, una introducción general, los objetivos e hipótesis de estudio, un apartado de metodología y otro con los resultados de los estudios, una discusión general y una más específica de cada estudio, un apartado de limitaciones, uno de líneas futuras de investigación, tres apartados con las conclusiones de la presente tesis doctoral (en los tres idiomas), los tres artículos originales, una lista de referencias, un glosario, un breve currículum de la doctoranda y un último apartado en forma de anexo.

Los tres artículos incluidos en esta tesis (✓) forman parte de dos proyectos multicéntricos, uno constituido expresamente para la realización del Estudio 1, y los otros dos enmarcados dentro del Proyecto PEPs: “*Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos*” [FIS PI080208, Investigador Principal (IP): Dr. Miquel Bernardo]. Parte de la formación y publicaciones de la doctoranda también se derivaron de la colaboración en el proyecto multicéntrico “*Characterization of Negative Symptoms in Schizophrenia (CONS-Schizophrenia)* (IP: Dr. Emilio Fernández-Egea) durante una estancia de tres meses (abril-julio 2015) realizada para contemplar la posibilidad de optar a la Mención de Doctor Europeo. Esta estancia se realizó en el *Adult directorate-Clozapine Clinic, Cambridgeshire and Peterborough NHS foundation Trust* and the Department of Psychiatry and Behavioural and Clinical Neuroscience Institute, University of Cambridge, United Kingdom.

A continuación se expone el listado de artículos científicos y otras publicaciones (una monografía y dos capítulos de libro) resultantes de la investigación de la doctoranda¹.

¹ (✓) Artículos utilizados en la presente tesis doctoral.

El factor de impacto (FI) global de los artículos es de 52,196 (ISI of Knowledge, Journal Citation reports 2015):

Artículos científicos:

- (✓) Valiente-Gómez A*, **Mezquida G***², Romaguera, A., Vilardebò, I., Andrés, H., Granados, B., Larrubia, J., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P.J., Sarró, S. and Bernardo, M (2015). Validation of the Spanish version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophrenia Research*. 166: 104-109.
FI= 4,453
- Cuesta, MJ, Sanchez-Torres, AM, Cabrera, B, Bioque, M, Merchan-Naranjo, J, Corripio, I, Gonzalez-Pinto, A, Lobo, A, Bombin, I, de la Serna, E, Sanjuan, J, Parellada, M, Saiz-Ruiz, J, Bernardo, M and PEPs Group (**Mezquida G**) (2015). Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study. *Schizophrenia Research*. 164: 65-73.
FI= 4,453
- Penadés, R, García-Rizo, C, Bioque, M, González-Rodríguez, A, Cabrera, B, **Mezquida G** Bernardo, M (2015). The search for new biomarkers for cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition* 2(4): 172-178.
FI= 2,130
- Brown JEH*, **Mezquida G***, Fernández-Egea, E (2016). Measuring Well-Being in Chronic Schizophrenia: the significance of positive symptoms. *Comprehensive Psychiatry* 68: 140-146.
FI= 2,043
- (✓) **Mezquida G**, Penadés R, Cabrera B, Savulich MG, Lobo A, González-Pinto A, Penzol MJ, Corripio I, Fernández-Egea E, Gassó P, Cuesta MJ, Bernardo M*; and PEPs Group (2016). Association of Brain-Derived Neurotrophic Factor Val666Met polymorphism with negative symptoms severity, but not cognitive function, in first episode schizophrenia spectrum disorders. *European Psychiatry* 23;38: 61-69.
FI= 3,912

² * Ambos autores contribuyeron de manera equitativa en el estudio.

García-Rizo C, Fernández-Egea E, Oliveira C, Meseguer A, Cabrera B, **Mezquida G**, Bioque M, Penadés R, Parellada E, Bernardo M, Kirkpatrick B (2016). Metabolic syndrome or glucose abnormalities in first episode of psychosis? *European Psychiatry*, 41: 42-46.

FI= 3,912

Bioque M, Llerena A, Cabrera B, **Mezquida G**, Lobo A, González-Pinto A, Díaz-Caneja CM, Corripio I, Aguilar EJ, Bulbena A, Castro-Fornieles J, Vieta E, Lafuente A, Mas S, Parellada M, Saiz-Ruiz J, Cuesta MJ, Bernardo M; and PEPs Group (2016). A pharmacovigilance study in first episode of psychosis; Psychopharmacological interventions and safety profiles in the project. *International Journal Neuropsychopharmacology* 31;19(4).

FI= 4,333

Amoretti, S, Bernardo, M, Bioque, M, Cabrera, B, **Mezquida G**, Solé, B, Vieta, E, Torrent, C (2016). The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *European Neuropsychopharmacology* 36:1638-1648.

FI= 4,409

(✓) **Mezquida G**, Cabrera B, Bioque M, Amoretti S, Lobo A, González-Pinto A, Espliego A, Corripio I, Vieta E, Castro-Fornieles J, Bergé D, Escartí MJ, Ibañez Á, Penadés R, Sánchez-Torres AM, Bernardo M; and PEPs Group (2016). The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study. *Schizophrenia Research*. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.047. [Epub ahead of print].

FI= 4,453

Mas S, Gassó P, Lafuente A, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, Olmeda MS, Corripio I, Llerena A, Cabrera B, Saiz-Ruiz J, Bernardo M; PEPs Group (**Mezquida G**) (2016). Pharmacogenetic study of antipsychotic induced acute extrapyramidal symptoms in a first episode psychosis cohort: role of dopamine, serotonin and glutamate candidate genes. *Pharmacogenomics Journal* 16(5): 439-445.

FI= 3,784

Puig O, Baeza I, De la Serna E, Cabrera B, **Mezquida G**, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, Parellada M, Corripio I, Vieta E, Bobes J, Usall J, Contreras F, Cuesta MJ, Bernardo M, Castro-Fornieles J and PEPs Group (2017). Persistent negative symptoms in first-episode psychosis: early cognitive and social functioning correlates and differences between early and adult onset. *Journal of Clinical Psychiatry*. [In press].

FI= 5,408

Bernardo M, Bioque M, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto A, Pina L, Corripio I, Sanjuán J, Mané A, Castro-Fornieles J, Vieta E, Arango C, [Mezquida G](#), Gassó P, Parellada M, Saiz-Ruiz J, Cuesta MJ, Mas S; and PEPs Group (2017). Modelling gene-environment interaction in first episodes of psychosis. *Schizophrenia Research*. doi:10.1016/j.schres.2017.01.058. [Epub ahead of print].

FI= 4,453

[Mezquida G](#), Savulich G, García-Rizo C, Portilla MP, Toll A, García-Alvarez L, Bobes J, Bernardo M, Fernandez-Egea E (2017). Inverse correlation between negative symptoms and body mass index in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*. doi:10.1016/j.schres.2017.04.002. [Epub ahead of print].

FI= 4,453

[Mezquida G](#), Cabrera B, Martínez-Arán A, Vieta E, Bernardo M (2017). Detection of early psychotic symptoms: validation of the Spanish version of the “Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory”. *Psychiatric Research* [Under review].

Otras publicaciones; una monografía y dos capítulos de libro

Bernardo, M, [Mezquida, G](#), Bioque, M (2014). *Nuevos Planteamientos Clínicos en Esquizofrenia: Los Síntomas Negativos*. Madrid: Ediveramerica.

Bernardo, M. and [Mezquida, G](#) (2014). *Disease burden. Schizophrenia: a costly illness, in Insights in the management of Schizophrenia*. Hospital Pharmacy Europe. www.hospitalpharmacyeurope.com.

[Mezquida G](#), Bernardo M (2016). *Caso Clínico: “Esquizofrenia: desde la psicosis al síndrome deficitario”*. Publicado on-line, 4Doctors.

Índice de Contenidos

Resumen/ Resum/ Abstract.....	17
1. INTRODUCCIÓN TEÓRICA.....	25
1.1. Esquizofrenia y primeros episodios psicóticos.....	26
1.2. Síntomas negativos y síndrome deficitario. Conceptualización clínica	29
1.3. Evolución de los síntomas negativos y predictores de su severidad	33
1.4. Sintomatología negativa y neurocognición	36
1.5. Sintomatología negativa y funcionamiento psicosocial	38
1.6. Evaluación de los síntomas negativos en esquizofrenia. Pasado, presente y... presente.....	40
1.7. Tratamiento de los síntomas negativos.....	49
1.8. Marcadores biológicos y genéticos en la esquizofrenia. Interacción gen-ambiente	51
1.9. El papel de los marcadores biológicos y genéticos en los síntomas negativos.....	54
1.10. <i>Brain-derived neurotrophic factor</i> en la esquizofrenia y los síntomas negativos.....	62
2. PLANTEAMIENTO: OBJETIVOS E HIPÓTESIS	67
3. MATERIALES Y MÉTODOS	73
4. RESULTADOS.....	85
5. DISCUSIÓN	99
6. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS.....	115
7. ESTUDIOS	121
7.1. Estudio 1: “Validation of the Spanish Version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS)”	122
7.2. Estudio 2: “Association of BDNF Val66Met polymorphism with negative symptoms severity, but not cognitive function, in first episode of schizophrenia”	129
7.3. Estudio 3: “The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study”	139

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	149
9. GLOSARIO	165
10. CURRICULUM VITAE.....	171
11. ANEXO 1: VERSIÓN ESPAÑOLA ESCALA CAINS	175

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Dominios de los síntomas negativos.....	31
Tabla 2. Instrumentos de evaluación de los síntomas negativos en esquizofrenia	41
Tabla 3. Genes candidatos históricos en la esquizofrenia	58
Tabla 4. Polimorfismos genéticos relacionados con la sintomatología negativa en esquizofrenia y otros trastornos relacionados.....	60
Tabla 5. Estructura de la CAINS y factores diferenciados tras el análisis factorial	86
Tabla 6. Consistencia interna de cada ítem de la CAINS	87
Tabla 7. Validez discriminante de la escala CAINS.....	89
Tabla 8. Comparación de la estimación del CI y los factores cognitivos entre pacientes y controles.....	91
Tabla 9. Comparaciones de la estimación del CI y los dominios cognitivos en función del <i>Genotipo</i> y en función del <i>Genotipo x Diagnóstico</i>	92
Tabla 10. Comparaciones de los factores de Marder según la frecuencia alélica del polimorfismo Val66Met del BDNF	92
Tabla 11. Regresión lineal con los síntomas negativos a los 2 años como variable dependiente	96

*

Figura 1. Número total de artículos sobre PEPs, esquizofrenia y meta-análisis en esquizofrenia publicados entre 2003-2016.....	28
Figura 2. Centralidad de los síntomas negativos.....	32
Figura 3. Curso y severidad de la enfermedad	33

Figura 4. Ejemplo de posible curso de la enfermedad y funcionamiento psicosocial.....	35
Figura 5. Principales predictores de funcionalidad en la esquizofrenia.....	39
Figura 6. Representación sobre la aproximada localización del polimorfismo Val66Met del BDNF.....	63
Figura 7. Muestra derivada del PEPs para los Estudio 2 y 3.....	77
Figura 8. Efecto del genotipo sobre la sintomatología negativa.....	93
Figura 9. Estabilidad de la sintomatología negativa.....	95

Esta tesis pretende realizar una actualización de los síntomas negativos en la esquizofrenia en lo que respecta a su conceptualización, su caracterización, su evaluación y su predicción a través de marcadores genéticos y clínicos. Los objetivos de esta tesis surgieron de la necesidad, tanto en el ámbito clínico como en el de investigación, de un mejor y mayor abordaje de estos síntomas. Y es que la esquizofrenia es un trastorno en el que se ha avanzado considerablemente en lo que refiere a la mejora del tratamiento farmacológico para paliar la sintomatología positiva; sin embargo, el papel del tratamiento farmacológico y psicológico para la esfera negativa ha sido mucho más limitado, presentando escaso impacto sobre estos síntomas. Son numerosos los motivos que subyacen a esta falta de eficacia en los tratamientos existentes hasta el momento: falta de consenso en la definición de estos síntomas, así como en su evaluación; falta de conformidad en lo que respecta a los sustratos biológicos que los subyacen y los mecanismos de neurotransmisión implicados en la aparición de esta sintomatología; controversias relacionadas con la aparición y evolución de esta sintomatología a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad, etc.

En las últimas décadas se han desarrollado diversas escalas clínicas para la cuantificación y medida de esta sintomatología, pero el uso de éstas ha ido evidenciando claras limitaciones psicométricas y conceptuales. En este contexto surgieron la CAINS y la BNSS, dos escalas que demostraron características más actualizadas y óptimas en comparación con las escalas tradicionales. El primer estudio de la presente tesis doctoral se basa en la traducción y validación de la CAINS.

Por otro lado, marcadores genéticos, inflamatorios, inmunológicos y neurotróficos han sido objeto de estudio con el propósito de predecir esta sintomatología y su evolución. Centrándonos en los primeros, se ha evidenciado que algunos marcadores genéticos y su interacción con el ambiente tienen un papel clave en la etiología y fisiopatología de la esquizofrenia. Sin embargo, en el caso de algunos marcadores, también se ha sugerido que pueden no tener un papel clave en la etiología *per se* de la enfermedad, sino que pueden actuar como posibles moduladores de la sintomatología clínica, como podría ser el caso de

El polimorfismo Val66Met del BDNF. Es sobre este gen en el que se focaliza el segundo

estudio incluido en esta tesis.

Otro factor de interés es el estudio del patrón evolutivo de la sintomatología negativa a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad, así como los diferentes factores que puedan desempeñar un rol predictor de severidad en estos síntomas a largo plazo. El tercer estudio de esta tesis se centra en esta área.

En resumen, los síntomas negativos deben considerarse claro objetivo y diana principal para una intervención temprana en personas diagnosticadas de esquizofrenia para asegurar la máxima recuperación sintomática, funcional y psicosocial. Por ello, los esfuerzos de la presente tesis doctoral se han centrado en la conceptualización, evaluación, tipificación -tanto clínica como biológica-, en la evolución y predicción de la severidad de los síntomas negativos en las primeras fases de la esquizofrenia.

Resum (Català)

Aquesta tesi pretén realitzar una actualització dels símptomes negatius en l'esquizofrènia pel que fa a la seva conceptualització, caracterització, avaluació i la seva possible predicció a través de marcadors genètics i clínics. Els objectius d'aquesta tesi van sorgir de la necessitat, tant en l'àmbit assistencial com en el de recerca, d'un millor i major abordatge d'aquesta simptomatologia. I és que l'esquizofrènia és un trastorn en el qual s'ha avançat considerablement en el que refereix a la millora del tractament farmacològic per pal·liar la simptomatologia positiva; no obstant això, el paper del tractament farmacològic i psicològic per a l'esfera negativa ha estat molt més limitat, presentant un escàs impacte sobre aquests símptomes. Són nombrosos els motius subjacents a aquesta falta d'eficàcia en els tractaments existents fins al moment: falta de consens en la definició d'aquests símptomes i en la seva avaluació; falta de conformitat pel que fa als substrats biològics que els sustenten i els mecanismes de neurotransmissió implicats en la seva aparició; controvèrsies relacionades amb l'evolució d'aquesta simptomatologia al llarg de les diferents fases de la malaltia, etc.

En les últimes dècades s'han desenvolupat diverses escales clíniques per a la quantificació i mesura d'aquesta simptomatologia, però l'ús d'aquestes ha anat evidenciant clares limitacions psicomètriques i conceptuals. En aquest context van sorgir la CAINS i la BNSS, dues escales que van demostrar característiques més actualitzades i òptimes en comparació a les escales tradicionals. El primer estudi de la present tesi doctoral es basa en la traducció i validació de la CAINS.

D'altra banda, en els últims anys, marcadors genètics, inflamatoris, immunològics i neurotròfics han estat objecte d'estudi amb el propòsit de predir aquesta simptomatologia i la seva evolució. Centrant-nos en els primers, s'ha evidenciat que alguns marcadors genètics i la seva interacció amb l'ambient tenen un paper clau en l'etiologia i/o fisiopatologia de l'esquizofrènia. No obstant això, en el cas d'alguns marcadors, també s'ha suggerit que poden no tenir un paper clau en l'etiologia *per se* de la malaltia, sinó que actuen com a possibles moduladors de la simptomatologia clínica, com podria ser el cas del polimorfisme Val66Met del BDNF. És sobre aquest gen en el qual es focalitza

el segon estudi inclòs en aquesta tesi.

Un altre factor d'interès és l'estudi del patró evolutiu de la simptomatologia negativa al llarg de les diferents fases de la malaltia, així com els diferents factors que puguin exercir un rol predictor de severitat en aquests símptomes a llarg termini. El tercer estudi d'aquesta tesi se centra en aquest àrea.

En resum, els símptomes negatius han de ser considerats clar objectiu i diana principal en la intervenció primerenca en persones diagnosticades d'esquizofrènia per assegurar la màxima recuperació, tant simptomàtica com a recuperació funcional i psicosocial. Per això, els esforços de la present tesi doctoral s'han centrat en la conceptualització, avaluació, tipificació (tant clínica com a biològica), evolució i predicció de la severitat dels símptomes negatius en les primeres fases de l'esquizofrènia.

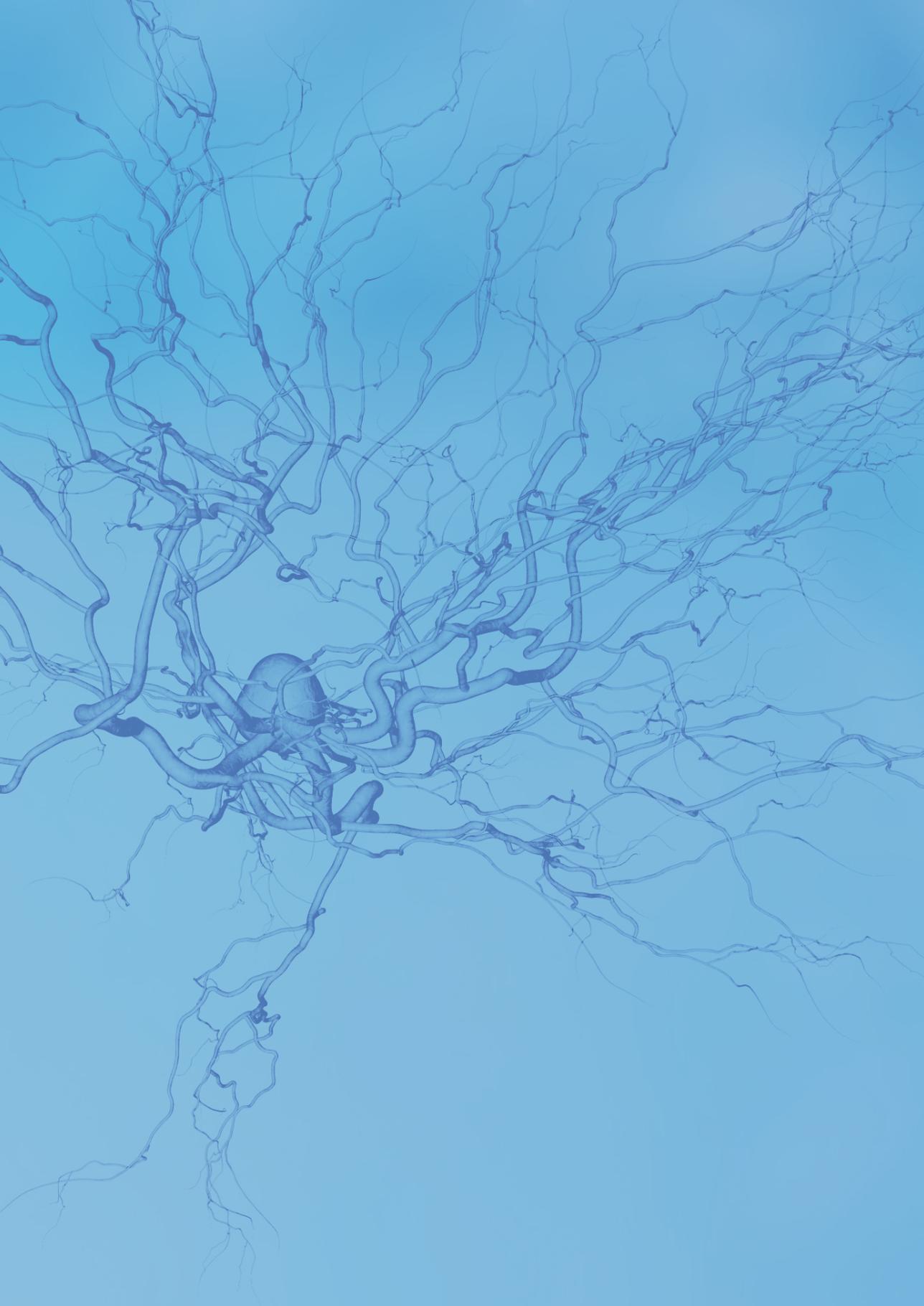
The present thesis aims to update the negative symptoms of schizophrenia with regard to their conceptualization, characterization, evaluation and prediction through genetic and clinical markers. The objectives of this thesis arose from the need, in the clinical as well as the research field, for a better and greater approach to this symptomatology. Schizophrenia is a disorder in which there has been considerable progress in improving pharmacological treatments to alleviate the positive symptomatology. However, the role of pharmacological and psychological treatments for the negative symptoms has been much more limited, with little impact on these symptoms. There are many reasons underlying this lack of efficacy so far: lack of consensus in the definition of these symptoms; poor consensus in their evaluation; controversies regarding the underlying biological substrates and the neurotransmission mechanisms involved in the onset of this symptomatology; and controversies related to the appearance and the evolution of this symptomatology throughout different phases of the disease.

In the last decades several clinical scales have been developed for the measurement of this symptomatology, but use of these scales has shown psychometric and conceptual limitations. In this context, the CAINS and the BNSS emerged, two scales that showed more up-to-date and optimal characteristics compared to traditional scales. The first study of this doctoral thesis is based on the translation and validation of the CAINS.

On the other hand, in recent years, genetic, inflammatory, immunological and neurotrophic markers have been studied in order to predict this symptomatology and its evolution. Focusing on the former, it has been shown that some genetic markers and their interaction with the environment play a key role in the etiology and / or pathophysiology of schizophrenia. However, in the case of some markers, it has also been suggested that they may not play a key role in the etiology per se of the disease, but rather act as potential modulators of clinical symptomatology, such as the Val66Met polymorphism BDNF. It is this gene that the second study included in this thesis is focused on.

Another factor of interest is the study of the evolutionary pattern of the negative symptomatology throughout the different phases of the disease, as well as the different factors that may play a role in predicting a greater severity in these symptoms in the long term. The third study of this thesis focuses on this area.

In summary, negative symptoms should be considered a clear and primary target for early intervention in patients diagnosed with schizophrenia to ensure maximum recovery, including symptomatic, functional and psychosocial recovery. For this reason, the efforts of this doctoral thesis have focused on the conceptualization, evaluation, classification (both clinical and biological), evolution and prediction of negative symptoms severity in the early stages of schizophrenia.





1

Introducción Teórica

1.1. Esquizofrenia y primeros episodios psicóticos

La esquizofrenia es un trastorno clínico, complejo y multisistémico [1], caracterizado por la presencia de alteraciones perceptivas, cognitivas, conductuales y afectivas, y por una amplia variación fenotípica y de etiología heterogénea (genética y ambiental). Por tanto, se considera que la esquizofrenia es una enfermedad de elevada complejidad, resultado de una combinación e interacción de factores genéticos y ambientales [2]. Esta enfermedad presenta una epidemiología variable a lo largo de las poblaciones y el tiempo (afecta a no menos del 1% de la población, aproximadamente). Puede presentar unos patrones evolutivos que abarcan desde una enfermedad crónica devastadora a formas multiepisódicas, con periodos de remisión, y una pequeña proporción de pacientes con una recuperación completa. Está considerada por la Organización Mundial de la Salud como uno de los trastornos más discapacitante y asistencialmente prioritario [3].

Los síntomas nucleares clásicos de la esquizofrenia son los síntomas positivos, negativos y afectivos [4]. Por síntomas positivos se entienden las percepciones, ideas y comportamientos patológicos que puede presentar la persona que padece la enfermedad, pero que no aparecen en la población general. Los síntomas positivos se conocen también por síntomas psicóticos y son las ideas delirantes, las alucinaciones, la desorganización del pensamiento y las alteraciones de conducta. Por otro lado, el término de 'síntoma negativo' implica la reducción o la ausencia de comportamientos o de un funcionamiento normalmente presente en una persona sana. Estos comportamientos son los que están más relacionados con el funcionamiento personal, social y afectivo. También incluyen la reducción de la expresión emocional y la percepción, el empobrecimiento en la fluidez, en la productividad del pensamiento y en el habla, la disminución del deseo para establecer relaciones sociales, así como la pérdida o la falta de conducta dirigida a unos objetivos determinados. La clínica afectiva engloba síntomas como depresión, ansiedad, sentimientos de culpabilidad, tensión, etc [5-7]. En los últimos años, además de los síntomas positivos, negativos y afectivos se ha planteado el deterioro cognitivo como un factor clave en el tratamiento de la enfermedad, por su relación con el funcionamiento general de la persona con esquizofrenia. Sin embargo, no hay ningún síntoma que, por sí mismo, sea patognómico de este trastorno, ni todas las personas afectadas muestran

todos y cada uno de los síntomas descritos.

La esquizofrenia suele iniciarse tras un primer episodio psicótico (PEP). Alrededor de un 3% de la población sufre un PEP a lo largo de su vida [8]. La aparición del primer episodio puede ser de manera brusca o insidiosa, y normalmente viene precedida por dos fases; premórbida y prodrómica. La etapa premórbida se considera el periodo anterior al comienzo de los síntomas. La fase prodrómica puede tener diferentes manifestaciones clínicas inespecíficas: retraimiento social, pérdida de intereses en la escuela y/o el trabajo, deterioro de la higiene y cuidado personal, conducta poco habitual, irritabilidad, etc [9]. Un PEP puede estar caracterizado por la presencia de síntomas positivos, negativos, cognitivos y/o afectivos. Los PEPs no son exclusivos de la esquizofrenia, sino que otras enfermedades también pueden caracterizarse por la presencia de esta sintomatología, como los trastornos relacionados con la esquizofrenia, los trastornos afectivos, como el trastorno bipolar, o bien en el trastorno psicótico inducido por sustancias. El primer episodio suele ocurrir entre los 15 y los 30 años, con una mayor prevalencia en hombres respecto a mujeres [10]. La principal problemática tras un PEP es el elevado riesgo de padecer recaídas, ya que episodios recurrentes de recidivas pueden determinar una disminución funcional progresiva y daños neurológicos no recuperables [11]. Se estima que hasta un 80% de las personas que han presentado un PEP sufre una recaída en los 5 años siguientes [12], con el riesgo añadido de presentar resistencia al tratamiento [10, 13]. De este modo, sin una intervención temprana, la evolución clínica después de un PEP suele ser hacia un cuadro crónico y variable, que puede causar una gran pérdida en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias y en la salud física, así como suponer un elevado coste para la sociedad, tanto en lo que refiere a costes tangibles directos (gastos de atención médica, tratamiento, de hospitalización, etc.), indirectos (pérdida de productividad y salario por enfermedad y muerte prematura) [14], como a los intangibles (costes derivados del sufrimiento del paciente y de sus familiares) [15-17].

Realizar estudios longitudinales desde los estadios iniciales de la enfermedad evita el efecto de variables de confusión como pueden ser la influencia del tratamiento antipsicótico, la comorbilidad o la cronicidad de la propia enfermedad. De este modo, el estudio de la población que ha presentado un primer episodio psicótico es una oportunidad única y fundamental para evaluar los resultados biológicos, clínicos y funcionales de estos trastornos [10]. Esta población es un excelente grupo para estudiar los factores de riesgo y de pronóstico asociados con el desarrollo de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos relacionados. Entre estos factores de riesgo existen factores

clasificados como biológicos (antecedentes familiares, complicaciones perinatales, niveles de antioxidantes, etc.), o bien factores sociodemográficos (etnia, estado civil, lugar de residencia, nivel educativo, estatus socioeconómico, género, edad, etc.), entre otros. En relación al pronóstico de la enfermedad, algunos ejemplos de factores de peor pronóstico son: un peor ajuste premórbido, sexo masculino, nivel socioeconómico bajo, antecedentes familiares de esquizofrenia, alteraciones cognitivas previas, consumo de tóxicos, inicio temprano e insidioso, baja conciencia de enfermedad, etc.

Por otra parte, el estudio y establecimiento de biomarcadores y predictores de la aparición y progresión de la enfermedad en sus fases iniciales [18], puede permitir una prevención e intervención temprana, con una consecuente mejora del pronóstico [19]. Así, promover una mayor investigación que permita la caracterización de la población con un PEP y que afronte los principales retos de la psiquiatría biológica y, en especial de la esquizofrenia, se ha convertido en un área prioritaria, de creciente interés, con numerosos estudios llevados a cabo a nivel internacional [10, 20-26] (figura 1).

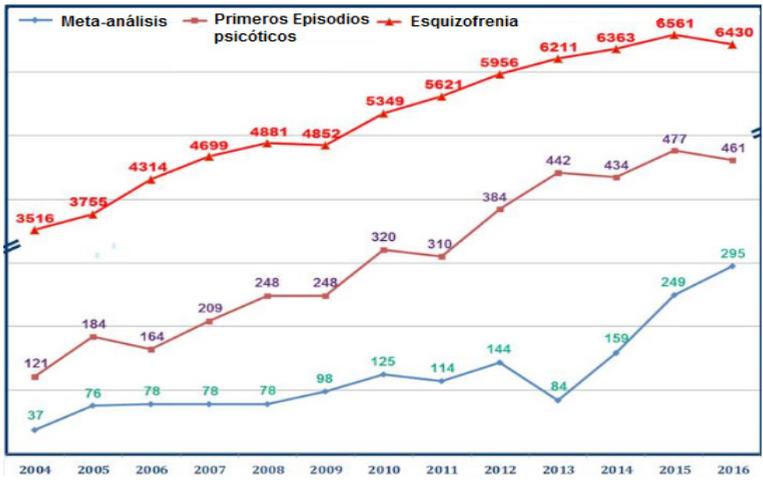


Figura 1. Número total de artículos sobre PEPs, esquizofrenia y meta-análisis en esquizofrenia publicados entre 2003 y 2016 (Modificado de Bernardo et al, 2014 [22])

A pesar de la evidencia disponible de las alteraciones cognitivas, el papel relevante de diferentes biomarcadores y de la neuroimagen en la esquizofrenia, estos parámetros no fueron incluidos como criterios diagnósticos en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, DSM-5. En este manual se establecieron nuevos criterios en lo

que al diagnóstico de esquizofrenia se refiere, que presentaron cambios en relación al DSM-IV-TR. Estos cambios son que, según el DSM-5, se deben cumplir dos síntomas del *criterio A* en lugar de uno (como en el DSM-IV-TR) y además, para cumplir un diagnóstico fiable de esquizofrenia, se añade un requisito en el *criterio A*: el individuo deberá presentar al menos uno de los siguientes síntomas (delirios, alucinaciones y/o habla desorganizada). Respecto a los subtipos de esquizofrenia del DSM-IV-TR, en el DSM-5 fueron eliminados debido a su limitada estabilidad diagnóstica, a su baja fiabilidad y validez. En contraposición, el DSM-5 incluyó una aproximación dimensional para evaluar la severidad de los síntomas y para captar la heterogeneidad de los tipos de síntomas y su gravedad [27-29] ³.

El progreso de las neurociencias y la confluencia de datos provenientes de distintas áreas (estudios de neuroimagen, genética, estudios de metabolismo y perfusión cerebral, neuropsicología y estudios de neurofarmacología), están conduciendo a una etapa protagonizada por la reconceptualización, redefinición, replanteamiento, reevaluación y reconstrucción (conocida por la 'Época Re') de los trastornos psicóticos y, en particular, de la esquizofrenia. Esta reconceptualización de este trastorno multisistémico y del neurodesarrollo da nuevas esperanzas de prevención y tratamiento para los próximos años [18, 30-36].

1.2. Síntomas negativos y síndrome deficitario. Conceptualización clínica

En las primeras descripciones de la esquizofrenia, Emil Kraepelin y Eugen Bleuler ya reconocían la existencia de síntomas como la abulia y la anhedonia en personas con esta enfermedad [37, 38]. Sin embargo, a pesar de ser claves, a lo largo de los años los síntomas negativos se han tenido poco en cuenta y han sido menos estudiados – en comparación con la sintomatología positiva -. Esta sintomatología debería ser considerada diana principal de evaluación y tratamiento [39], puesto que está relacionada con un peor pronóstico funcional (que puede ser persistente en el tiempo) [40], puede agravar el

³ En los tres estudios de la presente tesis doctoral se han utilizado los criterios DSM-IV y DSM-IV-TR para el reclutamiento e inclusión de los pacientes, puesto que los criterios DSM-5 salieron a la luz posteriormente al diseño y realización de dichos estudios.

cuadro clínico del paciente, afectar a la adhesión de éste al tratamiento y, en general, proporcionar una peor calidad de vida tanto al paciente como a sus familiares y/o cuidadores y, por consiguiente, un alto coste socioeconómico [7].

En la década de los ochenta, se propuso la necesidad de establecer una distinción entre los auténticos síntomas negativos de la enfermedad (referidos como síntomas negativos primarios) y los síntomas negativos secundarios a otros factores [41]. Los síntomas negativos primarios son aquellos causados por la fisiopatología de la esquizofrenia (también conocido como el síndrome deficitario). Según la *American Psychiatric Association* (APA), estos síntomas primarios no responden al tratamiento de los síntomas positivos, de los trastornos comórbidos o de los efectos secundarios de los medicamentos. De este modo, el síndrome deficitario se ha definido como la presencia de dos o más síntomas negativos estables, de al menos un año de duración, tales como aplanamiento afectivo, reducción de la emoción expresada, alogia, pérdida de interés en actividades sociales, etc [41]. Se ha evidenciado que los pacientes con síndrome deficitario muestran un peor curso de la enfermedad y peor respuesta al tratamiento [42]. Por otro lado, los síntomas negativos secundarios son aquellos que resultan de los síntomas psicóticos positivos, de la presencia de síntomas depresivos, de los posibles efectos adversos de la medicación, como los efectos secundarios extrapiramidales, o bien de la hipostimulación ambiental resultante de la estigmatización social y/o de otros factores ambientales, como presentar un aislamiento social o tener bajos ingresos. A diferencia de los primarios, los síntomas negativos secundarios suelen responder al tratamiento de la causa subyacente [43]. Así, el primer y fundamental paso para tratar y paliar la sintomatología negativa será determinar si es primaria o secundaria.

En el 2006, numerosos investigadores de prestigio reconocido, bajo el soporte del *National Institute of Mental Health* (NIMH), se reunieron para estudiar, debatir y consensuar los aspectos limitantes del desarrollo de tratamientos específicos para la sintomatología negativa. Así, el NIMH-MATRICES *Development Conference on Negative Symptoms* a través de la *Collaboration to Advance Negative Symptoms in Schizophrenia Assessment* (CANSAS), estableció un objetivo básico: revisar la existencia de dominios específicos de funcionamiento relacionados con los síntomas negativos y establecer las cinco dimensiones que componen esta sintomatología: afectividad embotada o aplanada, alogia, apato-abulia, retraimiento social o asociabilidad y anhedonia [40, 44] (tabla 1).

Tabla 1. Dominios de los síntomas negativos:

Síntomas negativos	Anhedonia	Es la incapacidad para experimentar placer, o bien la pérdida de interés o satisfacción en casi todas las actividades. Se considera una falta de reactividad (tanto en la intensidad como en frecuencia) a los estímulos habitualmente placenteros, como por ejemplo las actividades sociales, físicas, de ocio o de trabajo.
	Asociabilidad	Es la reducción en la actividad social, acompañada por una disminución en el interés por formar nuevas relaciones con otros.
	Afectividad embotada o aplanada	Es la disminución en la externalización de la expresión emocional; por ejemplo, expresiones faciales, gestuales, vocales, etc.
	Apato-abulia	Es la reducción de la iniciativa y de la persistencia para realizar una actividad.
	Alogía	Es la disminución del lenguaje espontáneo y del contenido semántico de éste (lenguaje empobrecido).

Actualmente los síntomas negativos se consideran una parte nuclear y central de la esquizofrenia (**figura 2A**). Esta conceptualización queda representada a través de una metáfora de la similitud entre una médula ósea y la parte nuclear de la enfermedad (que representaría la sintomatología negativa). Se sugiere que la presencia de estos síntomas determinará la conducta, la calidad de vida, la adaptación en la comunidad, la autonomía en el día a día, la capacidad de definir un proyecto vital y, por consiguiente, determinará la funcionalidad psicosocial del paciente, en comparación con otros

síntomas que han sido mayormente considerados en el abordaje terapéutico de la enfermedad. Así, la persistencia de estos síntomas puede predecir el pronóstico y el curso de la enfermedad, ya que determina una pérdida de autonomía y, en consecuencia, una dependencia psicosocial (**figura 2B**). La fractura que supondría la eclosión de la enfermedad condicionaría unos síntomas negativos primarios que podrían modular los síntomas positivos, a la vez que dicha fractura determinaría distintos niveles funcionales que progresivamente comprometerían la autonomía, el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida, tanto del paciente como de sus allegados [7].

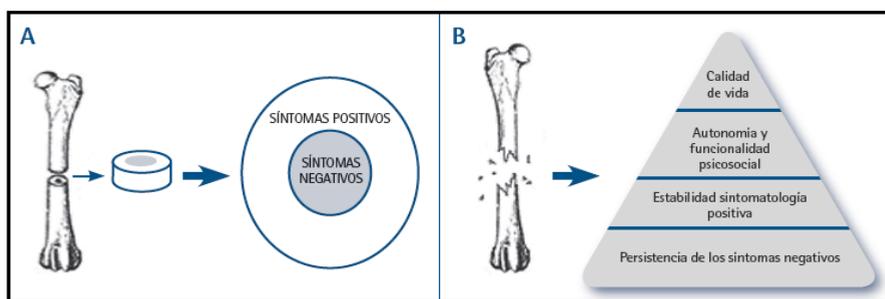


Figura 2. Centralidad de los síntomas negativos. Metáfora representativa de la similitud entre una médula ósea y la parte nuclear de la enfermedad que representaría la sintomatología negativa de la enfermedad. (Adaptado de Bernardo, Mezquida, Bioque, 2014 [7]).

De este modo, se ha evidenciado que los síntomas positivos aparecen tarde en la progresión de la enfermedad y van generalmente precedidos de los síntomas negativos. Sin embargo, los síntomas positivos suelen constituir la primera señal de alarma ya que son más llamativos que la sintomatología negativa. También se ha sugerido que la sintomatología negativa no sólo aparece en etapas más tempranas de la enfermedad (**figura 3**), sino que además puede predecir la funcionalidad a largo plazo del paciente de un modo más fiable (a diferencia de los síntomas positivos) [39, 45].

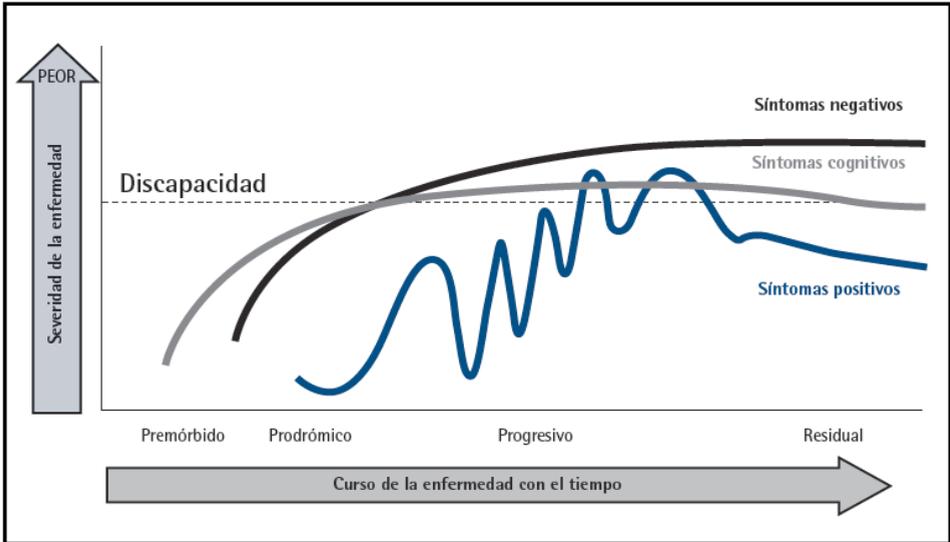


Figura 3. Curso y severidad de la enfermedad. Se observa la aparición tardía de la sintomatología positiva, precediéndose ésta por los síntomas negativos. (Adaptado de Comblatt y colaboradores, 2003 [7, 30, 36]).

Por otro lado, los síntomas negativos constituyen un componente primordial de la esquizofrenia, pero no son específicos de esta enfermedad. Estos síntomas pueden presentarse en otras patologías: trastorno esquizoafectivo, otros trastornos del espectro de la esquizofrenia y en personas con trastornos del estado de ánimo [46].

1.3. Evolución de los síntomas negativos en esquizofrenia. Predictores de su severidad

Aproximadamente entre un 20-40% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia presentan síntomas negativos persistentes [47]. Esta sintomatología puede aparecer en cualquier fase de la enfermedad [48]; sin embargo, en primeros episodios psicóticos es difícil diagnosticarlos debido a la presencia de los síntomas positivos, que suelen ser más llamativos y a los que se les presta una atención prioritaria. No obstante, existe una elevada evidencia de que incluso en las primeras fases de la enfermedad, la sintomatología negativa es a menudo un dominio central y predominante [49]. Estudios

longitudinales en fases tempranas de la esquizofrenia u otros trastornos relacionados han demostrado que los síntomas negativos están presentes desde la visita basal, tienden a presentar cierta resistencia y estabilidad, pero pueden fluctuar en severidad [49].

En la investigación más reciente se ha sugerido que la sintomatología negativa es más estable que la positiva, y que es menos probable que mejore en el transcurso de la enfermedad [50]. A partir de un estudio longitudinal centrado en estos síntomas, se describió que esta sintomatología ya era importante en el primer episodio que sufría el paciente, y que se mantenía relativamente estable durante los 2 años siguientes de seguimiento [51]. En otra investigación similar, se presentaron pruebas de la gran estabilidad de los síntomas negativos durante un período de seguimiento de 4 años [52]. Así, un área de interés centrada en los síntomas negativos es su alta presencia ya en la fase prodrómica y en el comienzo de la historia natural del trastorno. Ventura y colaboradores sugirieron que la sintomatología negativa inicial tiende a ser estable durante el primer año y es predictora del funcionamiento diario del paciente a los 12 meses de evolución de la enfermedad. Además, establecieron que los síntomas negativos que aparecen al inicio de la enfermedad tienden a ser estables y persistentes y, aunque con la posibilidad de ciertas fluctuaciones en su severidad, son predictores de la presencia de esta sintomatología a los ocho años de evolución de la enfermedad [49].

Otros estudios han sugerido que en las fases más avanzadas de la enfermedad, los síntomas negativos pueden emerger como un núcleo significativo, pero las fluctuaciones en su severidad y su presencia durante la recurrencia intermitente de episodios psicóticos todavía no está clara; se ha planteado la posibilidad de que la severidad de estos síntomas negativos esté enmascarada por estos episodios de exacerbación de la clínica psicótica (figura 4).

En la última década, se han identificado numerosos factores que pueden desempeñar un rol predictor de una mayor severidad en la sintomatología negativa. Algunos de estos factores son poco modificables a través de intervenciones, como pueden ser la edad de inicio del episodio psicótico, una historia familiar positiva de psicosis, determinados biomarcadores genéticos e inflamatorios, variables cognitivas y/o el ajuste premórbido, entre otros [53-57]. Otros posibles predictores identificados, potencialmente más manipulables y modificables por una intervención clínica, son los días de duración de la psicosis no tratada, los síntomas positivos y depresivos, el tratamiento administrado [58], el abuso de tabaco y/o cannabis, o la severidad de la enfermedad [59-63].

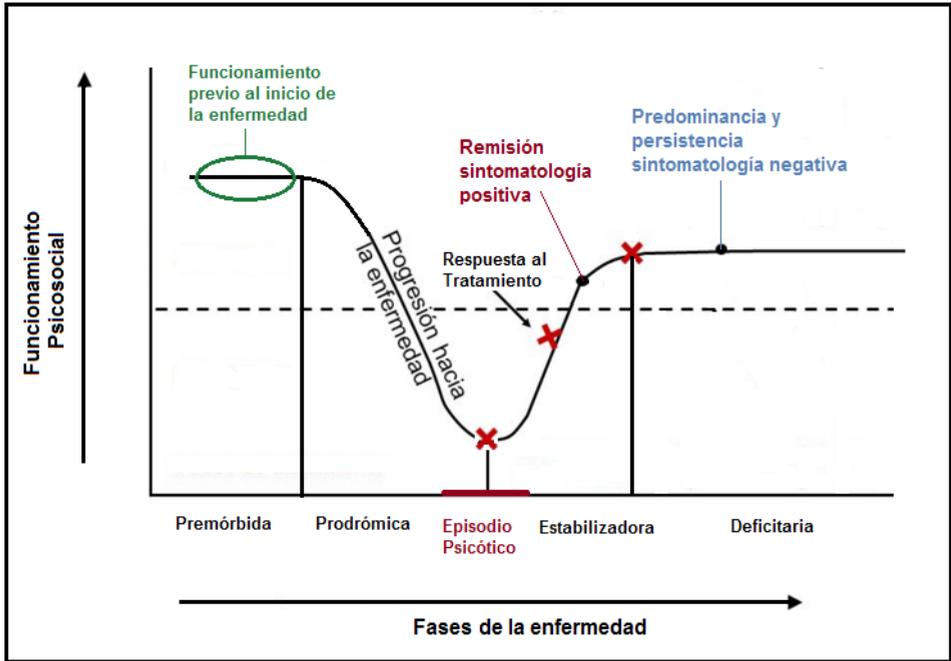


Figura 4. Ejemplo de posible curso de la enfermedad y funcionamiento psicosocial. Predominancia de sintomatología negativa persistente en las fases más avanzadas de la enfermedad. (Adaptado de Stahl y Buckley, 2006 [55]).

Estos hallazgos sugieren la necesidad de considerar los síntomas negativos como claro objetivo y diana principal de intervención para asegurar la máxima recuperación sintomática y funcional. Y es que un reconocimiento adecuado de estos síntomas y la identificación de posibles predictores de un incremento de su severidad, puede advertir de la posible evolución que va a presentar el paciente [64]. Así, una adecuada intervención temprana para paliar esta sintomatología podrá incluso retrasar o prevenir la evolución del trastorno.

Conocer las tasas de prevalencia temprana y los factores asociados a una mayor severidad en la sintomatología negativa puede ayudar a proporcionar una guía y puntos de referencia generales para identificar y predecir la gravedad de los síntomas negativos en fases más avanzadas. Este aspecto ayudaría a predecir y prevenir, en las primeras etapas de la enfermedad, la discapacidad funcional a largo plazo. De esta necesidad, surgió el tercer estudio que engloba el presente trabajo de esta tesis doctoral.

1.4. Sintomatología negativa y neurocognición

En los últimos años, además de los síntomas positivos y negativos, se ha planteado el deterioro cognitivo como un factor importante de cara a los criterios diagnósticos de esquizofrenia [65, 66]. Este dominio se está convirtiendo en el núcleo de la investigación como otro objetivo principal de tratamiento de la enfermedad. Y es que cada vez más, los expertos en el campo manifiestan que la presencia de alteraciones cognitivas es una característica nuclear de la esquizofrenia, y no únicamente el resultado de sus síntomas o de los tratamientos actuales de la enfermedad. Se ha evidenciado que esta sintomatología puede estar presente en el momento del primer episodio psicótico e incluso antes de su debut [67, 68].

La prueba más sólida de la importancia de una alteración en el rendimiento cognitivo en la esquizofrenia es el grave perjuicio en los resultados de las pruebas neuropsicológicas que pueden presentar los pacientes. Gran parte de las personas con esquizofrenia muestran un peor rendimiento cognitivo en comparación con su nivel esperado si no hubieran desarrollado la enfermedad, siendo este deterioro moderadamente grave o grave en comparación con personas sanas [67].

Las áreas que más se han hallado como gravemente alteradas son la memoria verbal, las funciones ejecutivas, la atención/vigilancia, la fluidez verbal y la velocidad de procesamiento [7, 69]:

Memoria verbal. La memoria incluye todos los procesos mediante los cuales se almacena, transforma, elabora, recupera y utiliza la información que la persona obtiene en su interacción con su medio. Por todo ello, la memoria no es una entidad unitaria, sino más bien una combinación de funciones. En la memoria verbal, la entrada de la información se produce por el canal auditivo.

Memoria de trabajo. Hace referencia a las estructuras y procesos utilizados para el almacenamiento temporal de la información (memoria a corto plazo) y para la elaboración de ésta.

Funciones ejecutivas. Se definen como procesos cognitivos de orden superior tales como establecer objetivos, planificar, organizar, responder de forma adaptativa y automonitorizarse. Las funciones ejecutivas son requeridas en situaciones novedosas para el sujeto, en las que no conoce exactamente lo que tiene que hacer.

Fluidez verbal. La fluidez verbal se considera una función ejecutiva. Es una tarea de producción lingüística que requiere la puesta en marcha de los mecanismos de acceso

al léxico. Sin embargo, esta tarea también implica otras capacidades cognitivas tales como atención focalizada y sostenida, velocidad de procesamiento, inhibición de respuestas, memoria de trabajo, etc.

Atención/vigilancia sostenida. Es el proceso a través del cual seleccionamos algún estímulo de nuestro entorno, ignorando parcial o totalmente todos los demás. Sería también la capacidad para centrarse de manera persistente en un estímulo o actividad concretos. La atención asegura un procesamiento perceptivo adecuado de los estímulos relevantes para el sujeto.

Velocidad de procesamiento. Se puede definir como el tiempo que le lleva a una persona hacer una tarea mental. Es la capacidad de realizar con fluidez tareas fáciles o ya aprendidas o bien de tareas automáticas.

Existe una amplia literatura centrada en analizar la relación entre el funcionamiento cognitivo y la presencia de síntomas positivos y negativos. La literatura sugiere que las alteraciones cognitivas son, en gran parte, independientes de los síntomas positivos [7, 70-73]. Existen controversias en cuanto a la relación entre la sintomatología negativa y la cognición [74, 75]; sin embargo, numerosos estudios han evidenciado una asociación positiva entre la presencia de esta sintomatología y mayores alteraciones cognitivas [57, 76, 77]. Se han relacionado los síntomas negativos con una alteración en la capacidad intelectual general, en la memoria verbal, la velocidad de procesamiento, en el área atencional y en las funciones ejecutivas, como serían la fluidez verbal y la memoria de trabajo. Por el contrario, las áreas relacionadas con la resolución de problemas, habilidades en el lenguaje y habilidades viso-espaciales no muestran relación con esta sintomatología [71]. En la revisión de Addington *et al.* (2000) se sugiere la existencia de una relación entre la severidad de los síntomas negativos y la disfunción cognitiva. Sin embargo, remarcan que la sintomatología negativa solo explica una pequeña proporción de la varianza del rendimiento obtenido en las tareas neurocognitivas (alrededor del 10%) [78]. Así, los síntomas negativos y los cognitivos se han descrito como dominios diferentes (que obedecen a procesos fisiopatológicos distintos), aunque no conceptualmente independientes. De este modo, se necesitan modelos en los cuales se busque definir y separar la etiología de la sintomatología negativa y las alteraciones cognitivas, estudiar el solapamiento existente en la definición de dichos conceptos, así como diseñar y establecer una evaluación específica y diferente para ambos dominios [76, 79].

Por otro lado, se ha evidenciado que la cognición social también puede estar significativamente afectada en la esquizofrenia. La cognición social hace referencia

al conjunto de operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales, como percibir, interpretar y generar respuestas ante las intenciones, emociones, tendencias y comportamientos de los otros [80]. Se han encontrado resultados similares a los establecidos entre la sintomatología negativa y el rendimiento cognitivo entre los síntomas negativos y la cognición social. La relación existente resultó ser muy débil y la varianza de las distintas medidas que componen la cognición social explicada por los síntomas negativos fue muy reducida [81].

Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la relación entre síntomas negativos y cognitivos es más compleja [82]. Es posible que la disfunción cognitiva pueda ser en parte explicada por un déficit motivacional [83, 84]. En esta línea, numerosos estudios concluyen que el rendimiento encontrado en las tareas neurocognitivas no refleja necesariamente las capacidades de los pacientes. Asimismo, se ha propuesto que la motivación podría ser un mediador entre la neurocognición y el resultado funcional [83].

No obstante, la inconsistencia encontrada entre los diferentes estudios que se han centrado en estudiar la relación entre la sintomatología negativa y el rendimiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia podría ser debida a diferencias en la metodología utilizada (como por ejemplo en diferencias en la definición y conceptualización de ambos dominios y/o en los instrumentos utilizados para su evaluación), o a otros factores (además de la motivación) que podrían estar influyendo en la relación entre ambos dominios, como la evolución de la enfermedad o presentar trastornos por abuso de sustancias [79].

1.5. Sintomatología negativa e impacto en el funcionamiento psicosocial

Uno de los objetivos fundamentales en el tratamiento de la esquizofrenia es capacitar al paciente para que se incorpore a la sociedad de la manera más productiva, eficaz y significativa posible mejorando su funcionalidad en el día a día [85].

Por funcionalidad se hace referencia a la funcionalidad psicosocial, que es la capacidad del individuo de desempeñar los roles socialmente establecidos, como son realizar las

tareas del hogar, trabajar, estudiar, tener relaciones de proximidad con la familia y amistades, así como la capacidad y satisfacción individual por conseguir desempeñar de forma exitosa sus roles, actividades laborales, recreativas y/o de ocio y sus tareas de autocuidado [7, 86]. Los síntomas negativos, junto con el funcionamiento cognitivo del paciente (entendido como el procesamiento correcto de la información) y su funcionamiento premórbido (funcionamiento personal, social y ocupacional previo a la aparición de la enfermedad) son los principales componentes predictores de la funcionalidad psicosocial en la esquizofrenia [87] (figura 5).

Así, los síntomas negativos son uno de los principales causantes de un deterioro en el funcionamiento general del paciente, aunque este hecho no siempre es evaluado y se pase por alto en la valoración y seguimiento clínico del paciente [7]. También se ha sugerido que el síntoma negativo que más se asocia con un nivel de salud más bajo y una peor calidad de vida es la anhedonia, tanto social como física. Se ha observado que los pacientes diagnosticados de esquizofrenia que presentan respuestas emocionales ambivalentes a los estímulos positivos, tienen significativamente mayor anhedonia, además de una menor calidad de vida y una reducción de las relaciones interpersonales en comparación con los pacientes que muestran respuestas emocionales similares a las de los controles sanos [7, 39, 88].

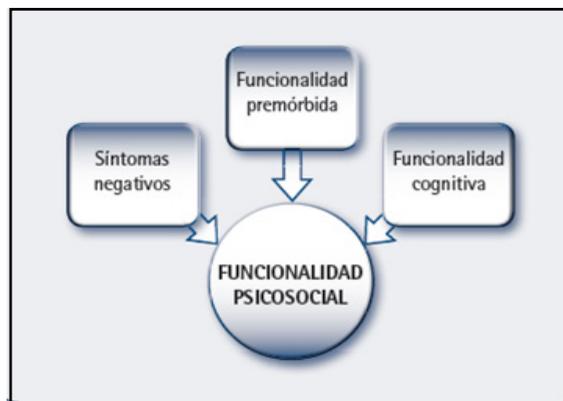


Figura 5. Principales predictores de funcionalidad en la esquizofrenia. (Adaptado de Green et al., 2004 [87])

Otros estudios han sugerido que los pacientes con predominancia y persistencia de sintomatología negativa presentaban un peor funcionamiento general premórbido, un inicio más insidioso y un curso más cronicado de la enfermedad y, como consecuencia, un peor funcionamiento general a largo plazo, lo que se traducía en dificultades en la adquisición de competencias profesionales, un peor contacto social y una menor autonomía en el día a día, en comparación con los pacientes que presentaban niveles más bajos de síntomas negativos [88, 89].

1.6. Evaluación de los síntomas negativos en esquizofrenia.

Pasado, presente y... presente

Lograr una coherencia entre los clínicos en la realización de una evaluación concreta de la sintomatología negativa es un gran reto, debido a su multidimensionalidad [90]. A pesar de la conciencia generalizada que existe entre los clínicos de la necesidad de que las líneas de investigación deben comenzar a moverse en la dirección de solventar dicho reto, no suelen utilizar instrumentos de evaluación cuantitativa en su práctica diaria. Y es que desarrollar instrumentos que evalúen exhaustivamente los síntomas negativos en la esquizofrenia es un punto clave y crítico en el abordaje de esta sintomatología, puesto que sin evaluaciones cuantitativas, hacer juicios clínicos cuidadosos y completos es difícil [91].

Actualmente disponemos de algunas escalas que dan soporte a clínicos e investigadores y proporcionan una referencia a estos para entender las complejas dimensiones de los síntomas negativos y cómo su clasificación y conceptualización ha cambiado con el tiempo (tabla 2). Estas herramientas son apropiadas para su uso en la práctica clínica, su administración no es excesivamente dificultosa y no se requiere mucho tiempo para poner alguna de ellas en práctica en las visitas de seguimiento con los pacientes [91].

Tabla 2. Instrumentos de evaluación de los síntomas negativos en esquizofrenia. (Adaptado de Bernardo, Mezquida, Bioque (2014) [7])

Escalas* no específicas de síntomas negativos	Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS-R
	Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS
Escalas específicas de síntomas negativos	Scale for the Assessment of Negative Symptom, SANS
	Schedule for the Deficit Syndrome, SDS
	Negative Symptom Assessment, NSA
Nuevas escalas específicas de síntomas negativos	Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms, CAINS
	Brief Negative Symptom Scale, BNSS
* Nombres de las escalas originales (Versión inglesa)	

Escala breve de evaluación psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS)
Autores: J. E. Overall y D. R. Gorham. Año: 1962

La BPRS es uno de los instrumentos más utilizados por el clínico para valorar la respuesta al tratamiento [92]. Se desarrolló para realizar evaluaciones rápidas y altamente eficientes de los cambios producidos en los síntomas de los pacientes. También es apropiada como clasificación de la sintomatología predominante (positiva o negativa). Evalúa aspectos verbales y no verbales de la entrevista y es especialmente útil en casos moderados y graves.

La BPRS presenta alguna limitación, como es evaluar el retraimiento emocional y el embotamiento afectivo, pero no la anhedonia y la asociabilidad. Por otro lado, presenta poca fiabilidad test-retest, indicador que se basa en evaluar la estabilidad de los resultados a lo largo del tiempo [92]. El intervalo temporal que debe transcurrir entre una y otra evaluación del paciente mediante esta escala debe ser bien definido, puesto

que cuanto menor es el tiempo, hay un mayor efecto de la memoria de las respuestas dadas, del aprendizaje y de la fatiga producida por el propio test. Al contrario, cuanto mayor tiempo, mayor posibilidad de que los sujetos hayan cambiado realmente en la variable de interés debido a múltiples factores permanentes o circunstanciales, ya sea aprendizaje, cambios evolutivos, experiencias emocionales, condiciones ambientales y sociales, etcétera [93].

La versión más utilizada en la actualidad consta de 18 ítems (la versión original tenía 16). Se trata de una escala heteroaplicada (administrada por el clínico), de aproximadamente 20 minutos y está validada al español [94].

Escala para la Evaluación de los Síntomas Negativos (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS)

Autores: N.C. Andreasen. Año: 1982

Esta escala fue diseñada para evaluar específicamente la sintomatología negativa en la esquizofrenia. Se centra en cinco dimensiones concretas: aplanamiento/embotamiento afectivo, alogia, anhedonia/asociabilidad, apatía/abulia y falta de atención. Para mejorar la fiabilidad, estos síntomas presentan una descripción general y cada dominio se divide en determinados comportamientos observables (por ejemplo, la “falta de contacto ocular” del dominio Aplanamiento afectivo, o “pobreza del contenido del habla” del dominio Alogia) [95].

La SANS es un instrumento válido y fiable para ayudar a los profesionales a evaluar y separar los síntomas negativos de los síntomas positivos del paciente. Además, ha mostrado una moderada relación con la subescala de síntomas negativos de la PANSS, lo que indica que ambas escalas miden constructos similares de la esquizofrenia [96]. Sin embargo, posteriormente se verá que presenta alguna limitación, como presentar la necesidad de recolocar y/u omitir algún ítem (por ejemplo ‘Contacto visual’ en Aplanamiento afectivo), o considerar la atención como un síntoma negativo y no un síntoma cognitivo.

La SANS se compone de 24 ítems y se evalúa mediante una entrevista semiestructurada de aproximadamente 25-30 minutos de duración.

Escala para el Síndrome Positivo y Negativo (*Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*)

Autores: S. R. Kay, A. Fiszbein y L. A. Opler. Año: 1987

Esta escala está basada en la BPRS-R, muchos de cuyos ítems también los incluye. Sus autores pretendieron mejorar las propiedades psicométricas de ésta y ampliar la evaluación de la sintomatología negativa. Se escogieron aquellos ítems que mejor representaban la distinción entre síntomas positivos y negativos, y se excluyeron los de dudosa filiación [97].

El clínico debe recopilar la información necesaria a partir de la entrevista con el paciente y de la retroalimentación de los miembros de la familia del paciente o el personal de Atención Primaria. La PANSS ayuda al profesional a considerar los síntomas positivos y negativos y a evaluar la gravedad de la enfermedad general [40, 97]. Esta escala evalúa el retraimiento emocional, el aplanamiento afectivo, la asociabilidad y el presentar un contacto pobre. Sin embargo, algunos ítems de la subescala negativa se consideran síntomas cognitivos y otros generales (y no síntomas negativos como tal).

La escala se administra mediante una entrevista semiestructurada de aproximadamente 30-40 minutos de duración. Consta de 30 ítems (síntomas) que forman tres subescalas: la positiva (PANSS-P) de 7 ítems, la negativa (PANSS-N) también de 7 y la de psicopatología general (PANSS-PG) de 16 ítems. Se acepta una cuarta escala, la denominada compuesta (PANSS-C), que resulta de restar la puntuación de la negativa a la positiva. Esta escala está validada al español [98].

Inventario para el Síndrome Deficitario (*Schedule for the Deficit Syndrome, SDS*)

Autores: B. Kirkpatrick, R.W. Buchanan, L.D. Alphas y W.R. Carpenter. Año: 1989

La SDS fue diseñada para evaluar la sintomatología negativa primaria propia del síndrome deficitario de la esquizofrenia. Los criterios diagnósticos de este trastorno consisten en un conjunto de síntomas negativos como aplanamiento afectivo, disminución de la expresión afectiva, alogia y pérdida de intereses en la esfera social y para planificar

objetivos. La duración de los mismos ha de ser, como mínimo, de 12 meses, y no deben ser secundarios a otros factores, como ansiedad, efectos de la medicación, desconfianza, trastornos formales del pensamiento, depresión, etc. [41, 99].

Esta escala es rápida, factible y fiable para clasificar a los pacientes con esquizofrenia en deficitarios y no deficitarios. Consta de un total de seis síntomas negativos: aplanamiento afectivo, rango emocional disminuido, alogia, pérdida de intereses, falta de objetivos y pérdida de interés por las actividades sociales. Para puntuar, el clínico deberá considerar la observación directa del paciente durante la entrevista, la información de fuentes relevantes (principalmente de familiares) y de la información longitudinal, y no sólo la valoración de la situación del paciente en el momento de la evaluación. La SDS dura aproximadamente 20 minutos; está adaptada y validada al español [100].

Inventario para la evaluación de los síntomas negativos (*Negative Symptom Assessment, NSA*)

Autores: L.D. Alphas, A. Summerfelt, H. Lanny y R.J. Muller. Año: 1989

Esta escala, al igual que la SANS, también fue creada para evaluar específicamente los síntomas negativos y para realizar un seguimiento de los efectos del tratamiento con el paso del tiempo [101].

La evaluación de los síntomas negativos se centra en las siguientes dimensiones: comunicación, afecto/emociones, participación social, motivación y enlentecimiento. De entre las tres versiones existentes de esta escala, la más utilizada tiene 16 ítems. Además de los ítems individuales, también incluye una calificación global en la que el clínico estima el grado total de afectación de los síntomas negativos al paciente (en comparación con una persona saludable y joven). Las diferentes áreas que componen esta escala son las siguientes: disfunción afectiva, modulación en la intensidad del afecto e intereses, disfunción de la motivación, disfunción en la comunicación, disfunción social y enlentecimiento motor.

La NSA utiliza una entrevista semiestructurada de aproximadamente 20-30 minutos y define los puntos de anclaje para caracterizar una amplia gama de síntomas negativos.

Presenta una excelente fiabilidad entre evaluadores y test-retest. Tanto la SANS como la NSA proporcionan una evaluación centrada en los síntomas negativos, pero ambas deben usarse en conjunción con una escala de evaluación de los síntomas positivos [102]. Actualmente, esta escala está en proceso de validación al español.

En resumen, todas y cada una de las escalas citadas hasta el momento tienen sus ventajas e inconvenientes para evaluar los síntomas negativos. Sin embargo, ninguna de ellas es lo suficientemente breve para su uso en la clínica diaria. Y es que las escalas para evaluar los síntomas negativos tendrían que ser instrumentos que se deberían poder administrar en un período corto de tiempo, ser fáciles de aplicar por parte del clínico, tener unas puntuaciones de anclaje claras y, principalmente, deberían ser sensibles para detectar posibles cambios en los síntomas negativos [7].

Así, son varios los proyectos que se han activado para elaborar y desarrollar nuevas escalas que superen todas las limitaciones de las escalas existentes y ya validadas. Estas limitaciones se centran en no reflejar la conceptualización actual de los síntomas negativos, tener sólo en cuenta la conducta del paciente y no su experiencia, y no diferenciar entre síntomas negativos primarios y secundarios [103].

Así, como se ha comentado, en el NIMH-MATRICES *Consensus Development Conference on Negative Symptoms*, se planteó como principales objetivos: revisar la existencia de dominios distinguibles de síntomas negativos y crear instrumentos de medida adecuados para cada uno [44, 104].

Este grupo definió los cinco dominios de síntomas negativos actualmente aceptados (embotamiento afectivo, abulia, anhedonia, alogia y asociabilidad) y recomendó el estudio exhaustivo de las relaciones entre estos dominios y los posibles componentes independientes para poder profundizar en las bases etiopatogénicas de estos síntomas y obtener nuevas dianas terapéuticas. Asimismo, se aconsejó el desarrollo de nuevas escalas que pudieran estudiar más extensamente la sintomatología negativa [105], teniendo en cuenta también que las escalas actuales no están diseñadas específicamente para el estudio de estos cinco dominios descritos y que afrontasen las limitaciones de las escalas tradicionales [104].

Consecuentemente, tras el consenso, en los últimos años han salido a la luz dos nuevas herramientas para la evaluación de los síntomas negativos consideradas instrumentos “de

segunda generación”: la Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS) y la Brief Negative Symptom Scale (BNSS), creadas a través de la Collaboration to Advance Negative Symptoms Assessment in Schizophrenia (CANSAS), proyecto multicéntrico que está desarrollando y probando estas escalas emergentes [104].

Escala Breve para los Síntomas Negativos (*Brief Negative Symptom Scale, BNSS*)

Autores: B. Kirkpatrick, G. Strauss, L. Nguyen, B. Fischer, D. Daniel, A. Cienfuegos y S. Marder
Año: 2010

La BNSS es una escala breve que permite estudiar los cinco dominios negativos (alogia, anhedonia, asociabilidad, abulia y afecto aplanado), tanto en la práctica clínica diaria como en la investigación. Los ítems están organizados en seis subescalas: incluye los dominios de los cinco síntomas negativos además del dominio “malestar”, que no es un síntoma negativo como tal [106].

Los 13 ítems específicos que componen esta escala son los siguientes:

- Intensidad del placer durante las actividades realizadas.
- Frecuencia del placer durante las actividades realizadas.
- Intensidad del placer esperado para futuras actividades.
- Malestar.
- Deterioro en la interacción social: conducta.
- Deterioro en la interacción social: experiencia interna.
- Abulia: comportamiento.
- Abulia: experiencia interna.
- Expresión facial.
- Expresión verbal.
- Expresión gestual.
- Cantidad del discurso.
- Elaboración espontánea del discurso.

La BNSS se puede administrar mediante una entrevista semiestructurada en aproximadamente 15 minutos. Recientemente ha sido traducida y validada al español [107].

Entrevista Clínica de Evaluación de los Síntomas Negativos (*Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms, CAINS*)

Autores: W.P. Horan, A.M. Kring, R.E. Gur, S.P. Reise y J.J. Blanchard. Año: 2011

Como se ha comentado previamente, esta escala ha sido creada para evaluar expresamente la sintomatología negativa en la esquizofrenia y, principalmente, para afrontar las limitaciones que presentan las escalas existentes a día de hoy [108, 109].

La escala se compone de 13 ítems, con dos factores correlacionados: uno que refleja las deficiencias experienciales (motivación y disfrute de las actividades sociales) y el otro centrado en las deficiencias expresivas (comunicación no verbal y comunicación verbal disminuida).

Los ítems específicos de esta escala son los siguientes [110, 111]:

- Motivación para tener una mayor proximidad con la familia/pareja/cónyuge.
- Motivación para tener una mayor proximidad con los amigos y/o para tener relaciones íntimas.
- Frecuencia de actividades sociales placenteras (en la última semana).
- Frecuencia esperada de actividades sociales placenteras (en la próxima semana).
- Motivación para actividades de trabajo y escuela.
- Frecuencia esperada de actividades placenteras relacionadas con el trabajo y/o la escuela.
- Motivación para realizar actividades de entretenimiento.
- Frecuencia de actividades placenteras de entretenimiento (en la última semana).
- Frecuencia esperada de actividades agradables/placenteras de entretenimiento (en la próxima semana).
- Expresión facial.
- Expresión verbal.
- Expresión gestual.
- Cantidad del discurso.

Se trata de una entrevista semiestructurada que se administra en aproximadamente 35-40 minutos. La disponibilidad de puntos de anclaje claros y de material de apoyo (vídeos de entrenamiento y manuales estandarizados para el clínico), hace su administración más fácil. Esta escala presenta además excelentes propiedades psicométricas, como tener una buena consistencia interna, buena fiabilidad test-retest y una fuerte fiabilidad

interevaluador. También ha mostrado una buena validez convergente con otras escalas que evalúan la sintomatología negativa y una validez discriminante con escalas que miden otra sintomatología. Tras un análisis estructural de la escala, se evidenciaron dos factores dentro de los síntomas negativos: un primer factor considerado la “expresión de la emoción” (con 4 ítems que reflejan la disminución de la expresión exteriorizada y del habla), y la “motivación y/o placer” (con 9 ítems que reflejan la disminución de la motivación y del placer experimentado y de la implicación social).

Al igual que la BNSS, la CAINS incorpora las últimas y más actuales investigaciones sobre la esquizofrenia, así como la distinción entre los aspectos de anticipación y los de consumación de las actividades en lo que respecta a la anhedonia. Otra ventaja que presentan la CAINS y la BNSS respecto a las otras escalas es que, además del comportamiento del paciente, también evalúan y tienen en cuenta las experiencias internas de este [106, 108, 109].

La CAINS ha sido traducida al mandarín, cantonés, francés y alemán. Al ser el español el segundo idioma más hablado a nivel mundial (6.7% del total de la población habla español, del cual aproximadamente 470 millones de personas tienen un español nativo) [112], el objetivo del primer trabajo presentado en esta tesis doctoral ha sido proporcionar, tanto para su uso clínico como en investigación, una versión española validada de esta escala y un manual para su correcta administración en los países de habla hispana [113].

Posteriormente a la aparición de la CAINS, se desarrolló una versión autorreportada de ésta y se administró de forma preliminar a un grupo reducido de pacientes con esquizofrenia. La subescala de motivación/placer presentó buenas propiedades psicométricas, mientras que los resultados en la subescala de expresión no fueron tan satisfactorios, por lo que se eliminaron sus ítems. El instrumento resultante fue denominado *Motivation and Pleasure Scale-Self Report* (MaP-SR), que mostró buenas propiedades psicométricas [114].

1.7. Tratamiento de los síntomas negativos

En la actualidad, el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia es probablemente el máximo reto que supone esta enfermedad, principalmente porque su etiopatogenia puede ser variada [7, 115, 116].

Un concepto predominante en el tratamiento de esta enfermedad es el proceso de recuperación, entendido como una restauración del funcionamiento autónomo y de la integración en la sociedad por parte del paciente (*recovery*), y no sólo como la mera estabilización de los síntomas. Por otra parte, este concepto también hace referencia a la capacitación del paciente para el manejo de la propia enfermedad y, en consecuencia, el papel relevante y activo del afectado en todo el proceso (*empowerment*) [9, 115].

Las intervenciones psicosociales en esquizofrenia engloban una serie de medidas encaminadas a minimizar la vulnerabilidad del paciente ante las situaciones de estrés, facilitar los procesos de recuperación, reforzar su adaptación y funcionamiento familiar, social y formativo-laboral, así como aumentar sus recursos para hacer frente a los conflictos, problemas y tensiones interpersonales o biográficas. Estas intervenciones pueden incidir en áreas tan importantes como la prevención de recaídas, el compromiso al tratamiento, la adquisición de habilidades sociales y el funcionamiento social y laboral. Así, toda la intervención terapéutica debe estar orientada a fomentar el cambio del paciente en cuanto a su funcionamiento mental, conductual y relacional, con el fin de promover una mayor y mejor calidad de vida [117].

Paralelamente, el tratamiento farmacológico de los síntomas negativos es una de las mayores necesidades no cubiertas de las personas que padecen esquizofrenia ⁴. Mientras que en la actualidad los psiquiatras disponen de un amplio abanico de fármacos antipsicóticos con una considerable eficacia para tratar los síntomas positivos de la enfermedad y con un perfil de efectos secundarios razonable (aunque heterogéneo) [118], el tratamiento de los síntomas negativos sigue siendo insatisfactorio, a pesar de que son síntomas que los pacientes presentan de forma habitual y se asocian más estrechamente al mal funcionamiento global que los síntomas positivos [119].

⁴ Por motivos de extensión, no se profundizará en este apartado.

Así, la incorporación de la intervención psicológica como complemento de la terapia farmacológica para el tratamiento de las personas que padecen esquizofrenia ha sido crucial, por la gran ayuda que representa para ellos/as y sus familiares. Sin embargo, la aplicación de estas intervenciones supone un importante esfuerzo para la sanidad pública, de modo que no siempre se puede llevar a cabo como se desearía [7].

El principal objetivo del tratamiento psicológico es la rehabilitación psicosocial. Su propósito es facilitar los procesos de recuperación y prevenir el deterioro de la función social, laboral, educativa y familiar, así como fomentar al máximo estas capacidades sociales. Los objetivos comunes de cualquier tipo de intervención son [120]:

- Favorecer y posibilitar la adquisición o recuperación de habilidades y competencias necesarias para un correcto funcionamiento.
- Potenciar la integración del paciente en la sociedad, fomentando un funcionamiento lo más autónomo, integrado e independiente posible.
- Ofrecer el seguimiento, apoyo y ayuda social que cada paciente necesite para asegurar su mantenimiento en la comunidad.
- Prevenir o disminuir el riesgo de deterioro psicosocial, marginalidad y/o institucionalización.
- Asesorar y apoyar a las familias de las personas con esquizofrenia para favorecer su competencia en el manejo y cuidado del paciente.

El espectro de las intervenciones psicosociales es muy amplio y abarca diversos tipos de intervenciones que, a menudo, se integran en un *continuum* asistencial, lo que dificulta la delimitación entre ellas. Los tratamientos psicológicos más eficaces en la esquizofrenia son los tratamientos psicoeducativos (con pacientes y familiares) y la terapia cognitivo conductual. La psicoeducación incluye información sobre la enfermedad, opciones de tratamiento, habilidades sociales (rehabilitación psicosocial), prevención de recaídas, habilidades básicas para la vida y estrategias en la resolución de problemas [121].

Así, sin olvidar el posible solapamiento y la borrosa delimitación entre los diferentes enfoques de intervención (ya que todos ellos persiguen un objetivo común), los tratamientos psicológicos que han demostrado ser más eficaces, junto con el tratamiento farmacológico, para una mejor recuperación en todas las áreas vitales del paciente son

los siguientes [122, 123]⁵: a) Tratamientos cognitivo-conductuales; b) Entrenamiento en habilidades sociales; c) Intervenciones familiares psicoeducativas, o bien d) Rehabilitación cognitiva, con programas específicos, como por ejemplo la *Intervención Psicológica Integrada* (IPT) [124], *Programa de Rehabilitación Cognitiva en Psicosis* (REHACOP) [125, 126].

1.8. El papel de los biomarcadores en la esquizofrenia. Importancia de la interacción gen-ambiente

Ya se ha comentado que la esquizofrenia es un trastorno del desarrollo con una etiopatogenia compleja y multifactorial en la que están involucrados diversos factores genéticos, epigenéticos y ambientales que interactúan entre sí. Numerosos estudios han tratado de explicar su etiopatogenia desde diferentes áreas neurobiológicas; profundizando en factores genéticos, mediante la detección de anomalías anatomofuncionales en neuroimagen o bien mediante hipótesis neuroquímicas. Sin embargo, los mecanismos etiopatogénicos exactos de la esquizofrenia permanecen todavía desconocidos.

En los últimos años, la investigación en la psiquiatría biológica se ha centrado en la definición, búsqueda y estudio de biomarcadores válidos, fiables y útiles que permitan conocer mejor la etiología y fisiopatología de los trastornos psiquiátricos y del neurodesarrollo y, entre ellos, de la esquizofrenia [18, 23, 24, 127-130]. Avanzar en el conocimiento de los mecanismos biológicos de la enfermedad es un elemento clave para perfeccionar la capacidad actual de diagnóstico e identificar futuros objetivos de tratamiento y, con ello, mejorar el pronóstico de los pacientes [131-134]. Por tanto, profundizar en el estudio de la neurobiología de la esquizofrenia en sus fases más iniciales permitiría identificar aquellos sujetos en riesgo de padecer una cronicidad de la enfermedad. De este modo, se podrían realizar intervenciones tempranas, administrar un tratamiento más personalizado, así como prevenir o bien mitigar futuras complicaciones [23].

La *Food and Drug Administration* (FDA) define un biomarcador como “una característica

⁵ Por motivos de extensión, en la presente tesis doctoral no se describirán en detalle cada una de las intervenciones psicológicas existentes.

que es objetivamente medida y evaluable como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos, o de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica” [135].

Se ha evidenciado recientemente que las principales enfermedades psiquiátricas -entre las que se encuentra la esquizofrenia y sus trastornos relacionados- no afectan únicamente al sistema nervioso central, sino que son enfermedades multisistémicas [53]. Esta afectación sistémica puede detectarse a través del líquido cefalorraquídeo y del nivel periférico. Disponer de biomarcadores en psiquiatría, tanto de diagnóstico como de respuesta, validados y de fácil acceso, podría generalizar su uso, lo cual ayudaría a identificar subtipos biológicos relacionados con diferentes fenotipos de la esquizofrenia, identificar las diferentes fisiopatologías y etapas de la enfermedad, así como predecir la predisposición biológica a padecer esquizofrenia. El logro de todos estos objetivos permitiría dirigirnos hacia una medicina personalizada, que permita un diseño de evaluaciones y tratamientos individualizados y personalizados sobre la base de estos biomarcadores [136, 137].

Hasta el momento, se han hallado distintos biomarcadores en esquizofrenia. En una revisión del 2011 del grupo de Sabine Bahn, de la Universidad de Cambridge, se recoge la existencia de 273 biomarcadores sanguíneos (de los cuales 81 eran biomarcadores específicos de diagnóstico y 77 de respuesta al tratamiento) [138]. Sin embargo, ninguno de estos biomarcadores fue incluido en el *Diagnostic and Statistical Manual*, 5.ª edición (DSM-5), a pesar de que era uno de los principales objetivos de esta última versión [136].

De entre el amplio abanico de biomarcadores encontrados en la esquizofrenia y sus trastornos relacionados, se pueden distinguir marcadores inflamatorios y de respuesta inmune, del sistema endocannabinoide, de estrés oxidativo y nitrosativo, hormonales, metabólicos y factores de crecimiento, marcadores de neuroimagen y genéticos [56, 127-129, 136, 139-145]. Recientemente, un novedoso estudio ha sugerido la posibilidad de que la microbiota intestinal, una enorme comunidad de microorganismos que colonizan el intestino, pueda ser una fuente potencial de inflamación. Se ha evidenciado que cambios en la microbiota intestinal puede afectar a las vías complejas (que incluyen vías de señalización endocrina, inmune y neural), que median la comunicación entre las bacterias intestinales y el sistema nervioso central. Por su efecto inflamatorio, estas alteraciones podrían jugar un rol importante en determinados trastornos psiquiátricos,

como podría ser la esquizofrenia, la depresión, la enfermedad de Parkinson, o bien el abuso de sustancias [146].

A pesar de la cantidad de literatura existente y la creciente evidencia que ha surgido en las últimas décadas en la identificación de diferentes biomarcadores, la psiquiatría biológica del siglo XXI todavía no ha sido capaz de desarrollar tests clínicos fiables y aplicables en la práctica clínica e investigadora diaria.

En el presente trabajo de tesis doctoral, nos centraremos en el papel de los biomarcadores genéticos en la esquizofrenia y en la importancia de la interacción gen-ambiente de esta enfermedad; en especial, en lo que refiere a la sintomatología negativa.

Es bien sabido que la esquizofrenia es un trastorno con un componente genético claramente elevado. La heredabilidad de la enfermedad se estima en torno el 60-80% en personas con antecedentes familiares con esquizofrenia [147]; es decir, existe mayor prevalencia de la patología cuanto mayor sea la carga genética compartida con el familiar afectado [148]. Así, aunque sea bien conocido su peso genético, no hay una combinación de genes que se hayan conectado inequívocamente al riesgo creciente de padecer esquizofrenia. Por este motivo, no todo aquel que porte toda la combinación de genes y biomarcadores candidatos llegará a desarrollar esquizofrenia, pues se necesitarán de otros factores de riesgo que la desencadenen. De este modo, la heredabilidad de la esquizofrenia y otros trastornos relacionados puede ser del 80%, pero distintas simulaciones demuestran que las interacciones gen-ambiente son responsables de una gran parte de dicho porcentaje [10, 26, 147]. Sin embargo, son escasas las investigaciones centradas en estudiar esta interacción [24].

Existen evidencias de que la exposición a determinados factores ambientales en interacción con componentes genéticos puede inducir alteraciones en la transmisión dopaminérgica, en el funcionamiento neuroendocrino, en el rendimiento cognitivo, en patrones de relaciones interpersonales y en el procesamiento afectivo, pudiendo todo ello derivar en un incremento del riesgo a presentar la enfermedad [149, 150].

Durante las etapas prenatal y perinatal pueden existir varios factores de riesgo que parecen estar asociados con un aumento del riesgo de sufrir la enfermedad como son: alteraciones durante el desarrollo del sistema nervioso del feto (como por ejemplo, infecciones prenatales, dieta de la madre, sangrado y/o infecciones, estrés de la madre

durante el embarazo); problemas durante el parto o postparto (falta de oxígeno durante el parto, ser prematuro, bajo peso al nacer, etc.) [151, 152]. Tras el nacimiento, los primeros años de vida y adolescencia, pueden presentarse otros factores de riesgo como tener anticuerpos del protozoo parásito *Toxoplasma gondii* [153], pertenecer a grupos étnicos minoritarios [151], consumo de cannabis [154], tener un acontecimiento traumático infantil, etc. Otros factores pueden actuar como moduladores sobre el curso de la enfermedad, precipitando una recaída. Entre estos últimos cabe destacar: presentar una baja adherencia al tratamiento [155], la presencia de patología dual [154], acontecimientos traumáticos, entre otros.

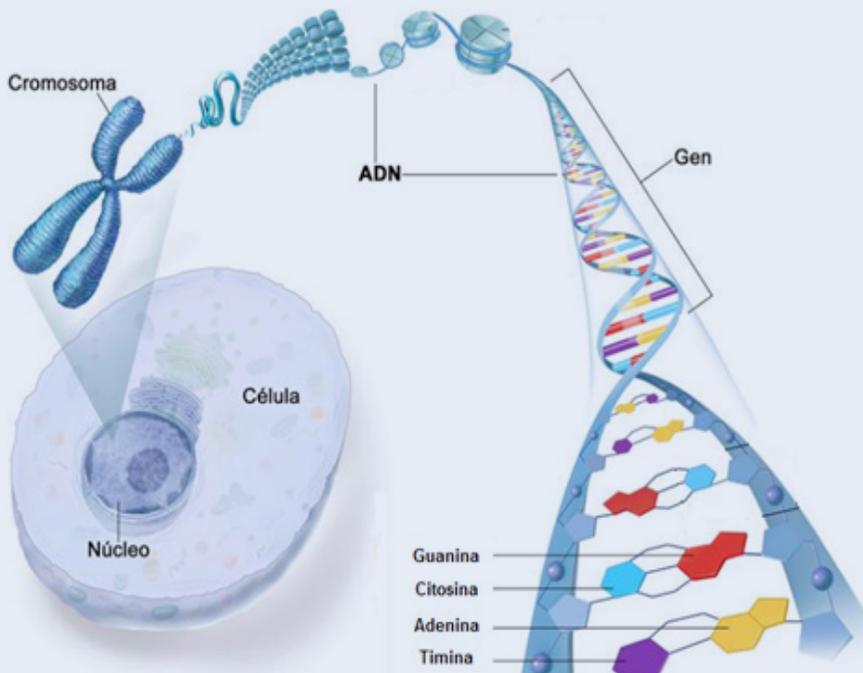
1.9. Marcadores genéticos de los síntomas negativos en esquizofrenia

Antes de proceder, se realizará un breve paréntesis para describir los conceptos y términos genéticos claves que se van a utilizar en los dos próximos apartados de la presente tesis doctoral, con el objetivo de que el contenido sea más claro.

Un **gen** es una secuencia lineal de nucleótidos en la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) que contiene la información necesaria para la síntesis de una macromolécula con función celular específica, normalmente proteínas, pero también ácido ribonucleico (ARN).

El ADN se compone de 23 pares de filamentos, enrollados en paquetes de ADN, llamados cromosomas. Así, un **cromosoma** es cada uno de los pequeños cuerpos en forma de bastoncillos en que se organiza la cromatina del núcleo celular durante las divisiones celulares (mitosis y meiosis). La **cromatina** es un material microscópico que lleva la información genética de los organismos eucariotas y está constituida por ADN.

El **genoma** es la totalidad de la información genética (ADN) que posee un organismo.

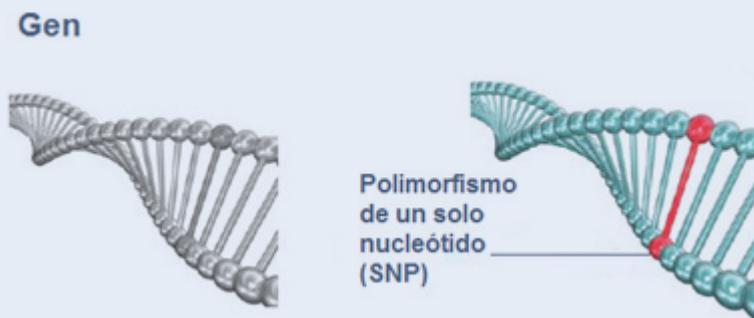


Adaptado de Teresse Winslow, Medical and Scientific Illustration, 2015.

Una **deleción** o **supresión**, en genética, es un tipo especial de anomalía estructural cromosómica que consiste en la pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma. Puede ser en el extremo (terminal) o a lo largo de uno de los brazos del cromosoma (intersticial). Una **duplicación** es la repetición de un fragmento de cromosoma a continuación del fragmento original.

Un **polimorfismo de un solo nucleótido** o **SNP** (*Single Nucleotide Polymorphism*) es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (adenina [A], timina [T], citosina [C] o guanina [G]) de una secuencia del genoma. Una de estas variaciones debe darse

al menos en un 1% de la población para ser considerada un SNP. Se considera una **mutación puntual** si no se llega al 1%.



En los últimos años, la psiquiatría genética ha experimentado un avance significativo gracias a importantes desarrollos tecnológicos y a un mayor conocimiento del genoma humano. Además, el desarrollo de diferentes proyectos internacionales, como el proyecto 1000 genomas, el proyecto HapMap, el proyecto Genoma Humano, o el proyecto ENCODE, han permitido ampliar el conocimiento de la secuencia del genoma humano, la localización y prevalencia de las variantes genéticas, así como su implicación en los diferentes procesos biológicos. Al mismo tiempo, la creación de consorcios como el *Psychiatric Genomic Consortium*, ha permitido el reclutamiento de grandes muestras de pacientes, factor fundamental para realizar estudios genéticos con poder estadístico. Todos estos avances, han facilitado poder llegar a una transición desde los estudios de genes candidatos a los estudios de asociación entre genes en todo el genoma (*Genome Wide Association Study*, GWAS) [136].

Consecuentemente, han surgido una multitud de estudios que pretenden identificar las bases genéticas de la esquizofrenia. Numerosos datos han evidenciado que la esquizofrenia tiene una base poligénica (múltiples genes), con variantes genéticas comunes (frecuentes en más de un 1% de la población), principalmente los polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNPs) y variantes genéticas raras (menos del 1% de la población) [136].

En los estudios de genes candidatos, se genotipan SNP en genes que supuestamente están relacionados con la etiología de la esquizofrenia. Sin embargo, al desconocer la etiopatogenia específica de esta enfermedad, y dada su gran heterogeneidad clínica, la selección de genes candidatos puede ser incompleta o incluso errónea. Para todos estos genes, se han identificado SNP o haplotipos (combinación de variantes alélicas de un cromosoma) significativamente asociados con la esquizofrenia. No obstante, los resultados obtenidos son controvertidos, ya que la mayoría de genes que han presentado resultados significativos no han sido replicados. Algunos de los motivos serían porque muchos estudios utilizan una muestra pequeña con bajo poder estadístico para detectar asociaciones significativas, por la frecuencia del polimorfismo genético en la población (cuanto más frecuente es, más poder tiene), por la heterogeneidad de la propia muestra (étnica, clínica, demográfica...), etc. Las mejoras en este tipo de estudios deberían fundamentarse en la utilización de muestras con un tamaño suficientemente adecuado como para establecer comparaciones múltiples, así como una adecuada selección de genes candidatos basándose en un mejor conocimiento de la etiopatogenia de la esquizofrenia [136, 156]. Existen una serie de genes candidatos “históricos” en esquizofrenia relacionados con los sistemas de neurotransmisión, el neurodesarrollo, la inflamación, o bien con los efectos adversos [10, 26, 156] (ver [Tabla 3](#)).

Los estudios GWAS no se focalizan en genes concretos, sino que se analizan millares de marcadores; los polimorfismos genéticos estudiados no tienen por qué ser los casuales de la enfermedad, sino que se centran en identificar una región genómica (locus) que contiene la variante causal. Entre la variante causal y el marcador del GWAS existe un desequilibrio de ligamiento. Este desequilibrio mide la probabilidad de que dos variantes se hereden conjuntamente con mayor frecuencia de la esperada. Cabe destacar que un mismo locus puede contener en su secuencia más de un gen y, por tanto, el SNP asociado puede tener una función biológica en más de un gen. Esto puede dificultar la interpretación de los resultados.

Recientemente, el *Psychiatric Genomic Consortium* publicó el mayor estudio de GWAS hasta el momento, en el que identificaron 108 locus asociados con la esquizofrenia entre los cuales, 83 eran nuevas asociaciones. De entre estos genes destacan los relacionados con la transmisión dopaminérgica (DRD2), glutamatérgica (GRM3, GRIN2A, GRIA1), así como genes relacionados con los canales de calcio y la plasticidad sináptica [157].

Tabla 3. Genes candidatos históricos en la esquizofrenia:

NEUROTRANSMISIÓN
<p>Dopaminérgica: DRD2, DRD3, DRD4, SLC6A3, MAOA, MAOB, COMT, GCH1, DDC,</p> <p>Serotoninérgica: HTR3A, HTR3B, HTR1E, HTR2A, HTR2C, SLC6A4</p> <p>Adrenérgica: ADRA1A, ADRA2A, SLC6A2</p> <p>Colinérgica: CHRNA3, CHRNA7, AChE</p> <p>Histaminérgica: HNMT, HRH1</p> <p>Glutamatérgica: GRM1, GRM3, GRIN2B, GRIN2A, GRIA, DAOA</p>
NEURODESARROLLO
<p>Vía Cannabinoides: CNR1, CNR2</p> <p>Vía BDNF: BDNF, NTRK2, NTRK3, AKT, GSK3B</p> <p>Vía Neuroregulina: NRG1, OLIG1, OLIG2</p> <p>Sinapsis: SNAP25, RAB3A, VAMP, DISC1, RELN, DTNBP1, CXCR4, CXCL12, ARVCF, ZNF804B.</p>
INFLAMACION
<p>PPARG, PGDS, NFKB, iNOS, COX2</p>
EFFECTOS ADVERSOS
<p>Alteraciones Metabólicas: GNB3, LEP, LEPR, LPL, FTO, SREBF2, INSIG1, INSIG2, MTHFR, IGF2, NELL1</p> <p>Efectos Cardiovasculares: ANK2, KCNQ1, SCN5A, CELF4, NOS1AP, PALLD, CERKL, KCNH2, NUBPL, KCNK3</p> <p>Efectos Extrapiramidales: RGS2, GLI2, DPP6, SNCA, DBH</p>
<p>Ver Glosario para nombres completos</p>

Como venimos comentando, los principales intereses de los estudios GWAS durante los últimos años han sido los correlatos neurobiológicos involucrados en la esquizofrenia. Sin embargo, los descubrimientos derivados de estos estudios han sido limitados. Este hecho ha llevado a una pronunciación del planteamiento en el estudio etiológico del trastorno a través del estudio multidisciplinar de las interacciones gen-ambiente, como ya ha sido mencionado en el apartado anterior.

Paralelamente, la literatura centrada en la investigación de las bases neurobiológicas de los síntomas negativos en la esquizofrenia ha aumentado considerablemente. No obstante, no se han proporcionado conclusiones consistentes; posiblemente, debido a la heterogeneidad que puede presentar este constructo psicopatológico [158].

Esta investigación se ha centrado en la neuroimagen estructural y funcional relacionada con los síntomas negativos persistentes; en estudios sobre la asociación entre los síntomas negativos y los diferentes sistemas de neurotransmisión que se han evidenciado estar alterados en la esquizofrenia (dopaminérgico, serotoninérgico, colinérgico, glutamatérgico y gabaérgico), y en estudios de marcadores genéticos de la sintomatología negativa en esquizofrenia [158]. La presente tesis doctoral, se focalizará en la última área, en la de los marcadores genéticos de los síntomas negativos.

En la última década, han sido numerosos los estudios que se han centrado en estudiar la asociación entre diferentes polimorfismos genéticos y los síntomas negativos, tanto a nivel global como a nivel de cada dominio específico de esta esfera clínica. También son numerosos los estudios y meta-análisis focalizados en el riesgo genético de padecer el subtipo deficitario de esquizofrenia (síndrome deficitario) versus el no deficitario [158]. Sin embargo, la investigación sobre la genética de los síntomas negativos es prometedora, pero sufre de heterogeneidad en los hallazgos y no son replicados. Algunos de los principales motivos de estas contrariedades son debidos a limitaciones metodológicas. Estas limitaciones pueden ser por el uso de diferentes instrumentos para evaluar esta sintomatología sin existir un consenso entre clínicos; el reducido tamaño muestral; la heterogeneidad clínica (subtipos de esquizofrenia, fases de la enfermedad, cronicidad, etc.) y demográfica (sexo, etnia, consumo de tóxicos, etc.) de cada muestra; así como el estudio de pocos polimorfismos candidatos. No obstante, a pesar de estas limitaciones, la literatura evidencia que las variantes genéticas influyen en la expresión de la sintomatología negativa en la esquizofrenia.

En la siguiente tabla, se resumen los principales hallazgos en lo que refiere a asociaciones de polimorfismos genéticos con los síntomas negativos en esquizofrenia (tabla 4).

Tabla 4. Polimorfismos genéticos relacionados con la sintomatología negativa en esquizofrenia y trastornos relacionados.

GEN	SNPs analizados y hallazgos	Población	Estudio
NRG1	Rs 2439272. El alelo G de este polimorfismo está asociado con una mayor severidad de la sintomatología negativa en pacientes con esquizofrenia.	Caucásica	Yoosefee et al. 2016 [159]
DDRD4, DRD2, DAT1, COMT	Estos genes se utilizaron para crear un perfil genético multi-locus (MGP). Las puntuaciones de este constructo biológico reflejan la señal subcortical dopaminérgica. Mayores puntuaciones, se traducían con una mayor capacidad de señalización subcortical dopaminérgica, y con menor severidad en la sintomatología negativa en pacientes con esquizofrenia.	Caucásica	Eisenstein et al. 2016 [160]
BDNF	Rs 6265, rs 12273539, rs 10835210, rs 2030324. Estos SNPs no se asociaron con la sintomatología negativa. El alelo Val del rs10835210 estaba asociado con presentar esquizofrenia y con mayor sintomatología positiva.	Asiática	Zhang et al. 2016 [161]
BCL9	Rs 583583. No se estableció asociación entre este SNP y la sintomatología negativa en población japonesa, pero sí en caucásica.	Asiática y caucásica	Kimura et al. 2015 [162]
NKAIN2	Este meta-análisis encontró una asociación entre este gen y la sintomatología negativa. No se evidenció asociación entre NRG1 y síntomas negativos, pero sí con los positivos.	Caucásica	Edwards et al. 2016 [163]. GWAS
MIR137	- Rs 1625579. Los sujetos con esquizofrenia portadores del genotipo TT presentaban mayor severidad en la sintomatología negativa en comparación con los portadores del alelo G. - Asociación entre este SNP y un fenotipo específico de la esquizofrenia caracterizado por la predominancia de síntomas negativos.	Caucásica Caucásica	Kuswanto et al. 2015 [164] Green, et al. 2013 [165]
5-HTTLPR 5-7R1A	Ambos genes se han relacionado con la sintomatología negativa en pacientes con esquizofrenia resistentes al tratamiento.	Caucásica	Terzic et al. 2015 [166]
NDUFS1	Rs 1044120. Los portadores del alelo GG presentaban mayor severidad en la sintomatología negativa que los portadores GT o TT.	Asiática	Zhu et al. 2015 [167]
COMT	Rs 740603(G) y rs 4818(G). Estos haplotipos fueron asociados con la presencia de síntomas negativos, pero no con la susceptibilidad de presentar esquizofrenia.	Asiática	Li et al. 2012 [168]
COMT	- Val158Met. Los portadores del alelo Val presentaban mayor sintomatología negativa versus los Met/Met.	Asiática	Mao et al. 2016 [169]

	- Val158Met. Este estudio, en cambio, no encontró asociación entre este polimorfismo y la presencia de síndrome deficitario.	Caucásica	Galderisi et al. 2005 [170]
DRD2	Rs 1079727 (A), el rs 2283265 (G) y el rs1124492(A) fueron asociados con una mayor severidad en la sintomatología negativa.	Asiática	Chien et al. 2013 [171]
BCL9 C9orf5 ST3GAL1 RNF144 CTNNA3 ZNF385D	Este meta-análisis identificó 25 SNPs de estos genes asociados a la presencia de sintomatología negativa en pacientes con esquizofrenia.	Caucásica	Xu et al. 2013 [172]
BDNF COMT	Rs 4680 (COMT) fue asociado con el síndrome deficitario en pacientes con esquizofrenia (portadores del alelo Met presentaban más sintomatología negativa). No se encontró asociación entre el rs 6265 (BDNF) y la sintomatología negativa.	Caucásica	Pelka-Wysiecka et al. 2013 [173]
SLC6A12	Rs 216250 fue asociado con la presencia de mayor sintomatología negativa en pacientes con esquizofrenia.	Asiática	Park et al. 2011 [174]
NT5C2	Rs 11191580 fue asociado con mayor severidad en la sintomatología negativa en pacientes con esquizofrenia.	Asiática	Li et al. 2016 [175]. GWAS
DTNBP1	Este SNP fue asociado con un incremento en la severidad de los síntomas negativos.	Caucásica	Fanous et al. 2005 [176]
GRM3	Rs 274622 mayor asociación con presencia de sintomatología negativa en pacientes con esquizofrenia tratados con Olanzapina.	Caucásica	Bishop et al. 2005 [177]
CHRNA3	Numerosos polimorfismos de este gen han sido asociados con mayor severidad de los síntomas negativos y con mayor cronicidad de la enfermedad.	Caucásica	Petrovsky et al. 2010 [178]
RGS4-1	SNPs del gen RGS4-1 estaban presentes más frecuentemente en pacientes sin síndrome deficitario versus los pacientes con síndrome deficitario.	Caucásica	Bakker et al. 2007 [179]
GNAS1	La frecuencia en el genotipo 393TT era mayor en pacientes con síndrome deficitario en comparación con los no deficitarios.	Caucásica	Minoretti et al. 2006 [180]
Ver Glosario para nombres completos			

1.10. Polimorfismo Val66Met del *Brain-derived neurotrophic factor* en la esquizofrenia

El factor neurotrófico derivado del cerebro (*Brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) es un péptido secretado principalmente en el cerebro y en el tejido periférico que se ha investigado profundamente en la última década por su relación con el crecimiento y desarrollo neuronal, por su relación con la plasticidad neuronal dependiente de la actividad, así como por sus propiedades neuroprotectoras [181].

El BDNF forma parte de la familia de las neurotrofinas, también llamadas factores neurotróficos. Las neurotrofinas son una familia de proteínas que favorecen la supervivencia de las neuronas. Estas sustancias pertenecen a una familia de factores de crecimiento que son un tipo de proteínas que se vierten al torrente sanguíneo y son capaces de unirse a receptores de determinadas células para estimular su supervivencia, crecimiento o diferenciación. Los factores neurotróficos son secretados por determinados tejidos, siendo una de sus funciones impedir a las neuronas diana que inicien la muerte celular programada (apoptosis), permitiendo así su supervivencia. Junto con el BDNF, la familia de las neurotrofinas está formada por el factor de crecimiento nervioso (Nerve Growth Factor, NGF), la neurotrofina-1 (NT-1), la neurotrofina-3 (NT-3), y la neurotrofina-4 (NT-4).

El gen del BDNF humano se encuentra en el cromosoma 11p13 y está formado por 6 exones 5' que se cortan y empalman de manera diferente para formar un único exón 3' terminal (exón 7) que codifica toda la secuencia del BDNF maduro (GenBank acceso AF411339) [182]. En dicha región prodrómica 5' se ha identificado un SNP funcional que causa una sustitución aminoácida de una valina (Val) por una metionina (Met) en el codón 66 (BDNF Val66Met, también conocido como rs 6265 o G196A) (ver [figura 6](#)). La variante Val se asocia con una mayor actividad secretora neuronal de BDNF que la variante Met [183, 184].

El BDNF ha sido ampliamente investigado por su relación con la hipótesis del neurodesarrollo, debido a su papel en el desarrollo y mantenimiento del sistema nervioso central en adultos. Este gen ejerce importantes funciones en la modulación de los diversos sistemas de neurotransmisión implicados en la patofisiología de los trastornos psiquiátricos [184-186]. Así, aunque con controversias, se ha planteado como uno de los

posibles genes candidatos de múltiples enfermedades, entre las que se incluye, además de la esquizofrenia y trastornos relacionados, el trastorno bipolar, el trastorno depresivo mayor y el trastorno obsesivo compulsivo.

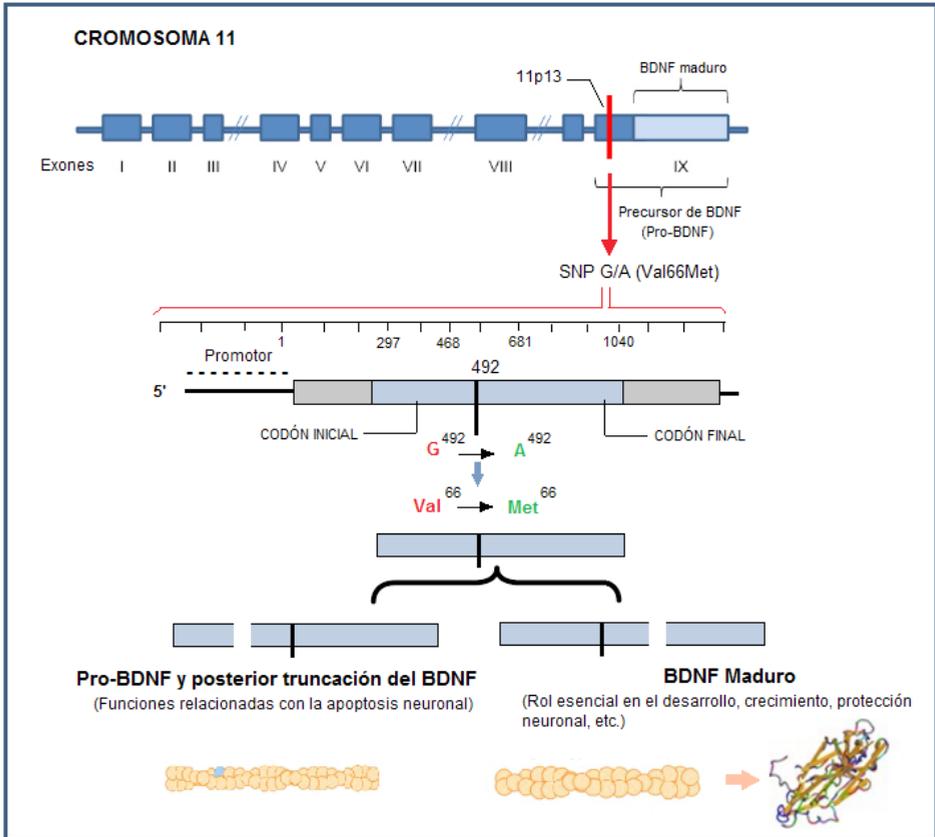
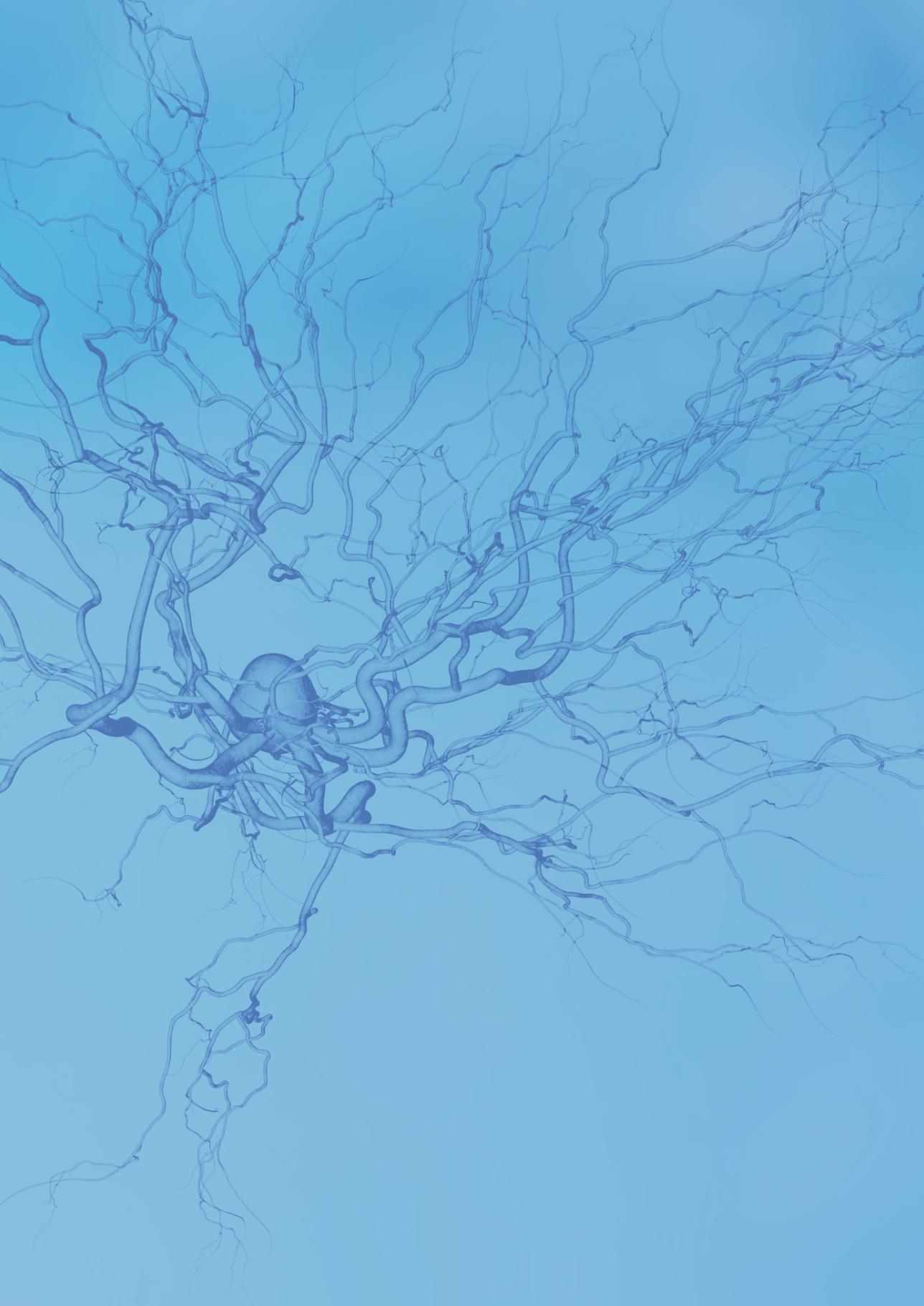


Figura 6. Representación sobre la aproximada localización del polimorfismo Val66Met del BDNF.

También se ha sugerido que el polimorfismo Val66Met del BDNF y su expresión periférica están asociados con el funcionamiento cognitivo, tanto en población psiquiátrica como sana, pero el apoyo a estas asociaciones es mixto y polémico [186, 187]. Algunos estudios han encontrado una asociación entre el BDNF y un deterioro en el rendimiento cognitivo en personas con esquizofrenia y muestras no clínicas [161]. Otros han sugerido que este polimorfismo no tiene una influencia omnipresente en la cognición [187].

Se ha sugerido que el alelo Met puede estar asociado con la gravedad de los síntomas clínicos en pacientes con esquizofrenia [188]. Un reciente meta-análisis observó una asociación entre el genotipo Met/Met y la esquizofrenia en pacientes con origen asiático y europeo [189]. Sin embargo, otros estudios han sugerido que no existe una asociación clara entre el alelo Met en pacientes en comparación con controles sanos [185, 190]. Otra revisión reciente concluyó que si bien el polimorfismo Val66Met puede no ser un importante agente que confiere riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia *per se*, existe evidencia de que podría actuar como un modulador de los rasgos clínicos de la enfermedad, como son la edad de inicio, la gravedad de los síntomas clínicos (positivos y negativos), o bien la respuesta terapéutica [191].

Sin embargo, si la variante Val66Met del gen BDNF desempeña algún papel en la patogénesis de la esquizofrenia o si podría ser un biomarcador potencial para el pronóstico de este trastorno también ha sido un problema polémico y del que no se ha llegado a conclusiones unificadas [189].





2

Planteamiento: Objetivos e Hipótesis

OBJETIVOS

- A. Establecer una mejora en la caracterización y evaluación clínica de la sintomatología negativa en esquizofrenia mediante la traducción y validación al español de la escala *Clinical Assessment for Negative Symptpoms Scale* (CAINS), instrumento de medida y de evaluación de los síntomas negativos validado y disponible originariamente en lengua inglesa.
- Estudiar la fiabilidad de la versión traducida y validada al español de la CAINS en comparación con otros instrumentos de medida de los síntomas negativos en esquizofrenia ya disponibles (como la subescala negativa de la PANSS y la SANS).
 - Estudiar la validez de la versión traducida y validada al español de este instrumento para la correcta discriminación entre la sintomatología negativa de otros síntomas, como los depresivos y/o motores.
- B. Establecer una mejora en la caracterización biológica a través de la identificación de un marcador genético que permita una mayor diferenciación y predicción pronóstica en personas con un primer episodio de esquizofrenia con predominio de sintomatología negativa, contextualizados en el marco de un estudio nacional, prospectivo, multicéntrico, naturalístico y de seguimiento.
- Estudiar posibles diferencias entre el funcionamiento cognitivo en personas que han presentado un primer episodio de esquizofrenia (PEP) u otros trastornos relacionados y una muestra de controles sanos emparejados por edad, sexo y nivel socioeconómico.
 - Estudiar la asociación entre el polimorfismo Val66Met del BDNF y el funcionamiento cognitivo en personas con un PEP en comparación con el grupo control.
 - Estudiar la asociación entre el polimorfismo Val66Met del BDNF y la severidad tanto en la sintomatología negativa como en la positiva en personas con un PEP.
- C. Estudiar el curso evolutivo de la sintomatología negativa durante un periodo de dos años tras un primer episodio psicótico de esquizofrenia y los predictores de una mayor severidad.
- Estudiar las diferencias y la estabilidad de la severidad de la sintomatología negativa entre la visita basal, al año y a los dos años tras un primer episodio psicótico.
 - Identificar los potenciales predictores de severidad de la sintomatología negativa a los dos años de evolución tras un primer episodio de esquizofrenia.

- A. La versión traducida y validada al español de la escala CAINS será fiable en la medición de los síntomas negativos en personas diagnosticadas de esquizofrenia en comparación con otros instrumentos de evaluación disponibles destinados al mismo uso (subescala negativa de la PANSS, SANS). Además será válida para la correcta discriminación de los síntomas negativos de otros síntomas, como los depresivos y/o motores.
- B. El polimorfismo Val66Met del BDNF podrá considerarse un potencial marcador genético que permitirá una mejor diferenciación y predicción de la enfermedad y, específicamente, podrá considerarse un biomarcador de la severidad de la sintomatología negativa, pero no del funcionamiento cognitivo, en personas que han presentado un primer episodio de esquizofrenia.
- Las personas que han presentado un PEP padecerán más alteraciones en el funcionamiento cognitivo general y en los diferentes dominios cognitivos en comparación con el grupo control.
 - Habrá diferencias significativas en la frecuencia alélica del polimorfismo Val66Met del BDNF entre el grupo de pacientes y el grupo control.
 - Las personas con un primer episodio de esquizofrenia portadores del alelo Met presentarán un peor rendimiento cognitivo que los pacientes portadores del alelo Val.
 - Los controles portadores del alelo Met presentarán un peor rendimiento cognitivo que los controles portadores del alelo Val.
 - Habrá diferencias significativas en la frecuencia alélica del polimorfismo Val66Met entre los pacientes con mayor severidad de la sintomatología negativa en comparación con los que no presentan tal severidad. No habrá diferencias significativas en la frecuencia alélica respecto a la sintomatología positiva.
- C. Se podrá describir el curso evolutivo de la severidad de la sintomatología negativa durante dos años de seguimiento tras un primer episodio de esquizofrenia u otros trastornos relacionados.
- El ajuste premórbido, la gravedad de la sintomatología negativa, el estado clínico global en el momento basal y la duración de la psicosis no tratada jugarán un papel predictor de la severidad de la sintomatología a los dos años de evolución.

De estos objetivos e hipótesis planteados, surgieron los 3 estudios que van a formar la presente tesis doctoral:

Hipótesis A

Establecer una mejora en la caracterización y evaluación clínica de la sintomatología negativa mediante la traducción y validación al español de la escala Clinical Assessment for Negative Symptoms Scale (CAINS), instrumento de medida y de evaluación de los síntomas negativos validado y disponible originariamente en lengua inglesa.



Estudio 1

“Validation of the Spanish version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS)”. *Schizophrenia Research* 2015; 166 (1-3): 104-109

Hipótesis B

Establecer una mejor caracterización biológica a través de la identificación de un marcador genético que permita una mejor diferenciación y predicción pronóstica en personas con un primer episodio de esquizofrenia con predominio de sintomatología negativa en comparación con los pacientes sin predominio de esta sintomatología, contextualizados en el marco de un estudio nacional, prospectivo, multicéntrico, longitudinal, naturalístico y de seguimiento.



Estudio 2

“Association of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met polymorphism with negative symptoms severity, but not cognitive function, in first-episode schizophrenia spectrum disorders”. *European Psychiatry* 2016; 38: 61-69

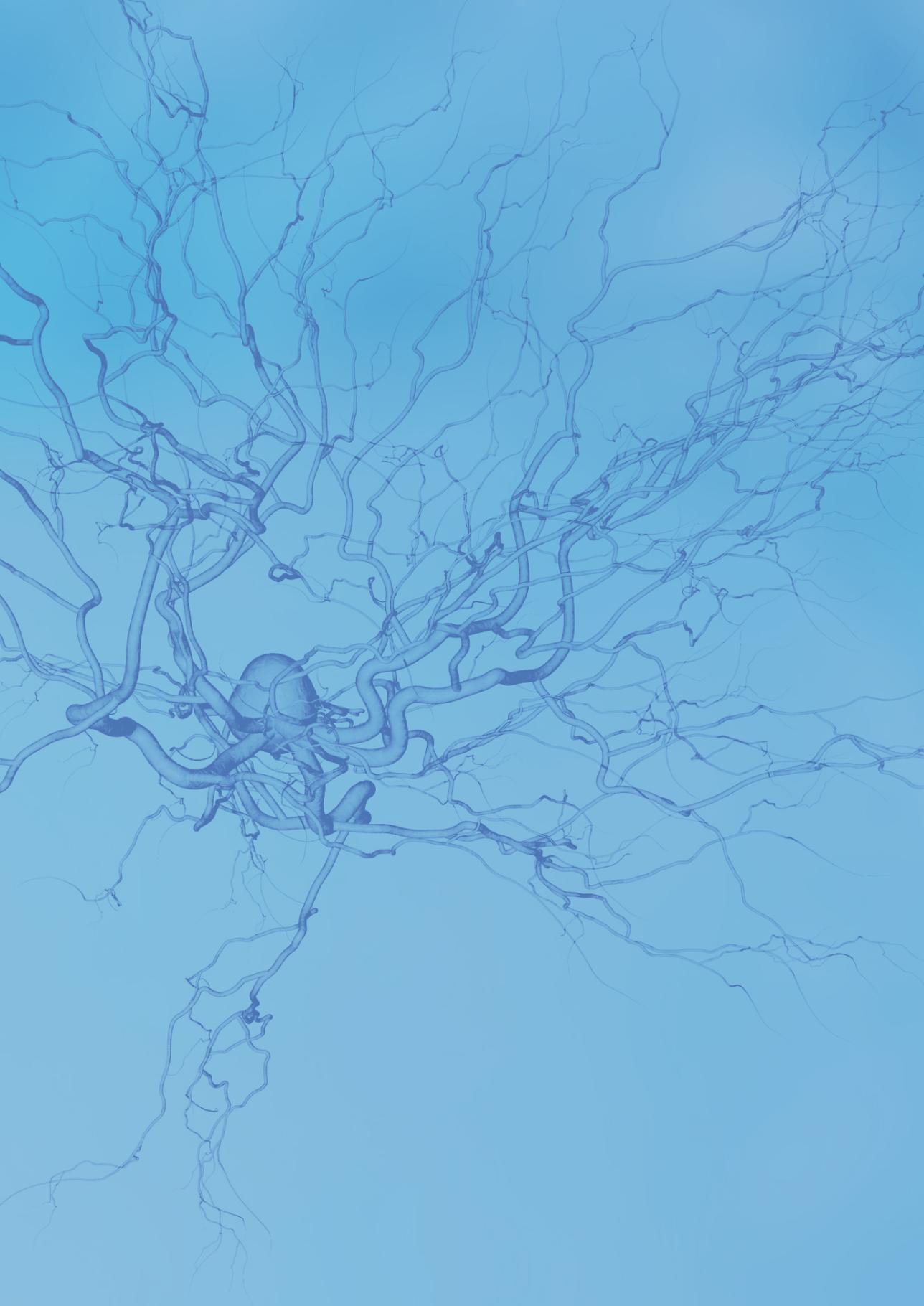
Hipótesis C

Estudiar el curso evolutivo de la sintomatología negativa durante un periodo de dos años tras un primer episodio psicótico de esquizofrenia y los predictores de una mayor o menor severidad.



Estudio 3

“The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study”. *Schizophrenia Research* 2017 [Epub ahead of print]





3

Materiales y Métodos

3.1. Sujetos

La muestra de participantes del **Estudio 1** ⁶ consistió en 100 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

Los *criterios de inclusión* se basaron en cumplir los criterios diagnósticos DSM-IV-TR [27] de esquizofrenia en base a una entrevista clínica realizada por dos psiquiatras, además de una revisión de la historia clínica de cada paciente. Los pacientes fueron *excluidos* si eran menores de 18 años o mayores de 65 años, si tenían un historial de trauma cerebral o enfermedad neurológica, o si habían presentado abuso/dependencia de alcohol u otras sustancias durante los 12 meses anteriores a la participación.

La muestra fue reclutada entre febrero y julio de 2014 entre tres centros: la Unidad de Esquizofrenia del Hospital Clínic de Barcelona (n=24), el Complejo Asistencial en Salud Mental Benito Menni (n=46) y el Centro Neuropsiquiátrico Nuestra Señora del Carmen de Zaragoza (n=30).

El protocolo de estudio fue aprobado por los dos Comités de Ética de referencia: el CEIC del Hospital Clínic de Barcelona y el CEIC del Benito Menni. De acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki, todos los sujetos fueron informados en detalle sobre el procedimiento y dieron por escrito el consentimiento informado para su participación en el estudio.

Los **Estudios 2** ⁷ y **3** ⁸ provienen del estudio “*Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos*”, conocido por la abreviación estudio PEPs. El PEPs es un estudio multicéntrico, prospectivo, longitudinal, naturalístico y de seguimiento, diseñado para evaluar las variables clínicas,

⁶ *Estudio 1: Validation of the Spanish version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS).*

⁷ *Estudio 2: Association of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met polymorphism with negative symptoms severity, but not cognitive function, in first-episode schizophrenia spectrum disorders.*

⁸ *Estudio 3: The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study.*

neuropsicológicas, bioquímicas, genéticas y de neuroimagen en una muestra de 335 pacientes con un primer episodio psicótico reclutados en 16 centros ubicados por todo el territorio español. La muestra de pacientes reclutada fue emparejada con controles sanos por edad, sexo y nivel socioeconómico. 14 de los 16 centros que forman el estudio PEPs son miembros del Centro de Investigaciones Biomédicas en Red en Salud Mental (CIBERSAM). El CIBERSAM es un consorcio formado por 25 grupos españoles de investigación clínica, preclínica y trasnacional de trastornos mentales como la depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar, así como los trastornos de ansiedad y trastornos mentales del niño y del adolescente, o la innovación terapéutica.

Este proyecto fue financiado por el sistema sanitario público español a través del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Ministerio de Economía y Competitividad Instituto de Salud Carlos III – Fondo Europeo de Desarrollo Regional (PI08/0208), durante el período 2009–2011.

- Los *criterios de inclusión* generales del proyecto PEPs para los *pacientes* fueron los siguientes:
 - a) Edad entre 7–35 años.
 - b) Duración de la sintomatología productiva no superior a un año de duración.
 - c) Hablar correctamente español.
 - d) Consentimiento informado firmado.
- Los *criterios de exclusión* generales del PEPs para los *pacientes* fueron:
 - a) Traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia.
 - b) Retraso Mental entendido no sólo como CI<70, sino también mal funcionamiento en su proceso adaptativo.
 - c) Patología somática con repercusión mental.
- *Criterios de inclusión* para los *controles sanos*:
 - a) Mismo género que los pacientes.
 - b) Edad similar (\pm 10%).
 - c) Estatus socioeconómico parental similar (\pm 1 escala Hollingshead-Redlich) [192].
 - d) Ausencia de diagnóstico psiquiátrico actual o pasado según DSM-IV [193].
 - e) Ausencia de antecedentes de trastorno psicótico entre los familiares de primer grado.
 - f) Hablar correctamente español.
 - g) Consentimiento informado firmado.

- Los *criterios de exclusión* fueron comunes a los de los *pacientes*.

El estudio PEPs fue aprobado por los Comités Éticos de cada centro participante. Los pacientes y controles proporcionaron un consentimiento informado escrito, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki (1975). En el caso de los menores de 16 años, los padres o tutores legales dieron su consentimiento informado por escrito antes del comienzo de la participación en el estudio.

Para el **estudio 2**, además de los *criterios de inclusión* generales del PEPs citados anteriormente, se añadieron algunos criterios más restrictivos: edad entre 16 y 35 años; etnia caucásica, o cumplir criterios diagnósticos de esquizofrenia u otros trastornos del espectro de la esquizofrenia (subtipos de esquizofrenia -paranoide, desorganizada, delirante, catatónica, indiferenciada o de tipo residual-, trastorno esquizofreniforme, esquizoafectivo, trastorno psicótico breve o por uso de sustancias, o trastorno psicótico no especificado). Por tanto, para los propósitos de este estudio, sólo incluimos aquellos pacientes mayores de 15 años (para tener una muestra más homogénea y evitar posibles variaciones clínicas o del desarrollo), y con un primer episodio no afectivo, ya que los primeros episodios afectivos pueden presentar características clínicas específicas en términos de evolución clínica, funcional y de respuesta al tratamiento.

El tamaño de la muestra final del **estudio 2** se compuso de 204 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia o trastorno relacionado y 204 controles (**figura 7**).

En lo que respecta al **estudio 3**, los *criterios de inclusión* fueron similares al estudio 2; sin embargo, no se incluyó la muestra de controles sanos. Para asegurar una muestra más homogénea, también excluimos aquellos pacientes con un episodio psicótico afectivo y, además, también se excluyeron los pacientes con una psicosis tóxica, puesto que su etiología podría diferir de las otras psicosis orgánicas.

Así, de los 335 pacientes incluidos en el proyecto PEPs, para el **estudio 3**, en la visita basal, nuestra muestra final estuvo comprendida por 268 pacientes. A los dos años de seguimiento, la muestra consistió en 161 pacientes; 107 pacientes

interrumpieron o abandonaron el estudio, posiblemente debido al rechazo al tratamiento o a la reevaluación en las visitas de seguimiento (figura 7).

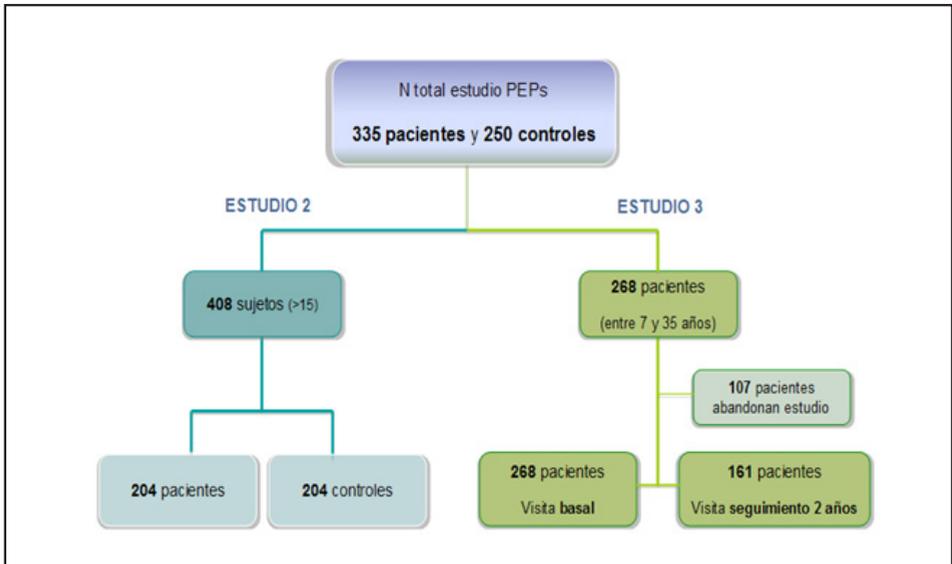


Figura 7. Muestra derivada del PEPs para los *Estudios 2 y 3*.

3.2. Materiales y Métodos de evaluación

Para el **estudio 1**, la última versión de la escala CAINS [109] y su manual fueron traducidos al español por dos investigadores con fluidez en inglés y en español (ver **Anexo 1**). Una versión de la primera traducción fue consensuada por 3 investigadores más. La versión final se volvió a traducir al inglés por un traductor nativo. Todos los evaluadores realizaron un entrenamiento para la capacitación en la administración, corrección y calificación de la escala.

La **fiabilidad** de la escala se estableció sobre la calificación de los mismos pacientes que participaron en el estudio ($n=100$) realizadas de forma independiente por dos psiquiatras diferentes que evaluaban al paciente. Con el fin de evaluar la **fiabilidad test-retest**, 13 participantes fueron grabados en vídeo y evaluados dos veces por el mismo evaluador

con 5 días de separación entre una evaluación y la otra.

Para evaluar la **validez convergente** de la CAINS, el evaluador principal también administró la PANSS [97, 194] y la SANS [95]. Para evaluar la asociación de la CAINS con el funcionamiento global del paciente, se incluyó la *Global Assessment Functioning scale* (GAF) [195].

Para la correcta evaluación de la sintomatología negativa, fue importante analizar las posibles correlaciones de estos síntomas con otros posibles factores de confusión, como son los síntomas depresivos y los síntomas parkinsonianos. Se correlacionaron los ítems de la CAINS con dos instrumentos que evalúan la depresión: la subescala de depresión de la PANSS (PANSS-D) (puntuación combinada que comprende el G1 –preocupaciones somáticas–, el G2 –ansiedad–, el G3 –sentimientos de culpa– y el G6 –depresión–, y la Escala de Depresión de Calgary para la esquizofrenia (SADC) [196, 197]. Los síntomas parkinsonianos fueron evaluados mediante una exploración motora estándar a partir de la *Extrapyramidal Symptoms Rating Scale* (ESRS) [198].

Para el **estudio 2 y 3**, los **datos demográficos** que se recogían incluían el género, la edad, los años de educación, el estatus socioeconómico parental, el índice de masa corporal (IMC), un registro de consumo de tóxicos, el tratamiento antipsicótico y la duración de la psicosis no tratada (DUP), definida como el intervalo de días entre el comienzo de la psicosis y el inicio del tratamiento con antipsicóticos.

En el **estudio 2**, los síntomas positivos y negativos fueron evaluados con la PANSS [97, 98]. Debido a las diferentes limitaciones asociadas a esta escala en lo que respecta a la evaluación de la sintomatología negativa [108], utilizamos una adaptación de ésta: las puntuaciones de los factores de la PANSS de Marder (*PANSS-Marder Factor Scores*) [199]. Estos factores son una alternativa más restrictiva de evaluación tanto de los síntomas positivos como de los negativos. La *Negative Symptom Factor Score* (NSFS) presenta varios aspectos de validez de contenido mejorados en comparación con la subescala negativa de la PANSS original (PANSS-N). Por ejemplo, la PANSS-N contiene dos elementos, “pensamiento estereotipado” y “dificultad en el pensamiento abstracto”, que ya están fuera del dominio de los síntomas negativos consensuados. Los siguientes ítems de la PANSS se utilizaron como marco para construir el factor negativo de Marder: aplanamiento afectivo (N1), retraimiento emocional (N2), empobrecimiento de las relaciones sociales (N3), contacto social pasivo/apático (N4), falta de espontaneidad

y flujo en la conversación (N6), retraso motor (G7) y evitación social activa (G16). El factor positivo de Marder (PSFS) es la suma de los ítems de la subescala positiva de la PANSS (PANSS-P): delirios (P1), conducta alucinatoria (P3), grandiosidad (P5), ideas de persecución (P6), pensamiento estereotipado (N7), preocupaciones somáticas (G1), contenido inusual del pensamiento (G9) y falta de juicio/perspicacia (G12). Las puntuaciones de la NSFS y de la PSFS se ponderan y califican igual que en la PANSS [199].

En el estudio 2 también se evaluó el rendimiento cognitivo en pacientes y controles. La cognición se evaluó mediante una amplia batería neuropsicológica diseñada específicamente para el estudio PEPs, que se explica detalladamente en el PEPsCog-estudio principal derivado del módulo de cognición del estudio PEPs [66]-. Los dominios neurocognitivos evaluados en el estudio 2 fueron: la atención sostenida/vigilancia, a través del *Continuous Performance Test (CPT-II)* [200]; la memoria de trabajo verbal, basado en las pruebas de 'Dígitos en orden inverso' y 'Letras y números', de la Escala de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS-III) [201]; el razonamiento y la resolución de problemas, a través de la Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test, WCST*) [202], y la memoria y el recuerdo verbal, a través de la versión española de la prueba de Aprendizaje Verbal de California (*California Verbal Learning Test, TAVEC*) [203]. También se estimó el cociente de inteligencia (CI) con la prueba de 'Vocabulario' del WAIS-III [201].

Además, en el estudio 2, se realizó la genotipación de la muestra. Para ello, el ADN se extrajo con el kit de aislamiento de ADN MagNA Pure LC III y un sistema LC MagNA Pure (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). La concentración de ADN se determinó por absorbancia (ND1000, NanoDrop Wilmington, Delaware). Se enviaron 2,5 µg de ADN genómico para su genotipación al Centro Nacional de Genotipificación (CeGen). El gen candidato para el estudio 2, el polimorfismo Val66Met del BDNF, se examinó mediante una reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction, PCR*). El alelo más común, el G, codifica el Val, mientras que el alelo A codifica el Met. Para los propósitos de este estudio, y debido a que solamente un 5% de la muestra total eran homocigotos Met, los individuos con genotipos Met/Met o Val/Met fueron combinados y clasificados como portadores-Met, para ser comparados con los del genotipo Val/Val (no portadores-Met).

Para el estudio 3, en lo que refiere a la evaluación clínica, el diagnóstico se basó en los criterios del DSM-IV [193], y con la SCID-I [204] o la Kiddie-SADS [205], dependiendo de la edad. La sintomatología clínica se evaluó en cada visita (Basal, 1 año, 2 años) y, como en el estudio 2, también se evaluó utilizando la versión española de la PANSS y los factores de Marder derivados de la PANSS [199]. También se clasificó a los pacientes con o sin síndrome deficitario utilizando un proxy de diagnóstico basado en las puntuaciones de la PANSS según Goetz et al. (2007) [206]. Para evaluar los síntomas depresivos y maníacos se utilizaron las versiones españolas de la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) [207, 208] y la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) [209]. La Escala de Impresión Clínica Global (*Clinical Global Impression scale*, CGI) [210] fue utilizada para evaluar la gravedad y la mejora de la sintomatología global. El funcionamiento premórbido fue evaluado con la Escala de Ajuste Premórbido (*Premorbid Adjustment Scale*, PAS) [211], considerando 4 intervalos de edad: infancia (hasta los 11 años), adolescencia temprana (de 12 a 15 años), adolescencia tardía (de 16 a 18 años) y adulto (más de 19 años). Esta escala se cumplimentó con información obtenida de pacientes y sus familiares. En la visita basal y de manera retrospectiva también se calculó la DUP.

En cada visita del estudio longitudinal también se registró el tratamiento farmacológico de cada paciente; las dosis diarias prescritas de antipsicóticos se convirtieron a dosis equivalentes de clorpromazina (CPZE) siguiendo un consenso internacional [212]. El consumo/abuso de drogas también fue registrado en cada visita mediante un fragmento de la EuropASI, adaptación europea de un instrumento de evaluación multidimensional para la dependencia de drogas y alcohol [213].

Para la entrada de datos de los estudios 2 y 3 (enmarcados en el proyecto PEPs) se utilizó la herramienta GRIDSAM. Esta plataforma permitió la captura de datos mediante un sistema informatizado de redes múltiples, que no solo integró la información disponible, sino que además facilitó la explotación y gestión de datos, haciéndola más eficiente.

3.3. Análisis estadísticos

En el **estudio 1**, la fiabilidad inter-evaluador y test-retest fueron probadas mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI). La *validez convergente y discriminante* fue examinada a través de correlaciones con otras puntuaciones de la escala. La *consistencia interna* fue probada mediante el coeficiente alfa de Cronbach, calculado para ambas subescalas y para la escala global. La *validez de constructo* fue examinada a través de un análisis factorial exploratorio, utilizando la extracción del eje principal con la rotación *Promax* para identificar las dimensiones subyacentes de la escala.

En el **estudio 2**, para establecer las diferentes dimensiones cognitivas, se realizó un análisis de componentes principales (PCA) con el método de rotación *Varimax*. Se identificaron cuatro dominios cognitivos: ‘atención/vigilancia sostenida’, ‘memoria de trabajo verbal’, ‘recuerdo y reconocimiento verbal’ y ‘razonamiento-resolución de problemas’.

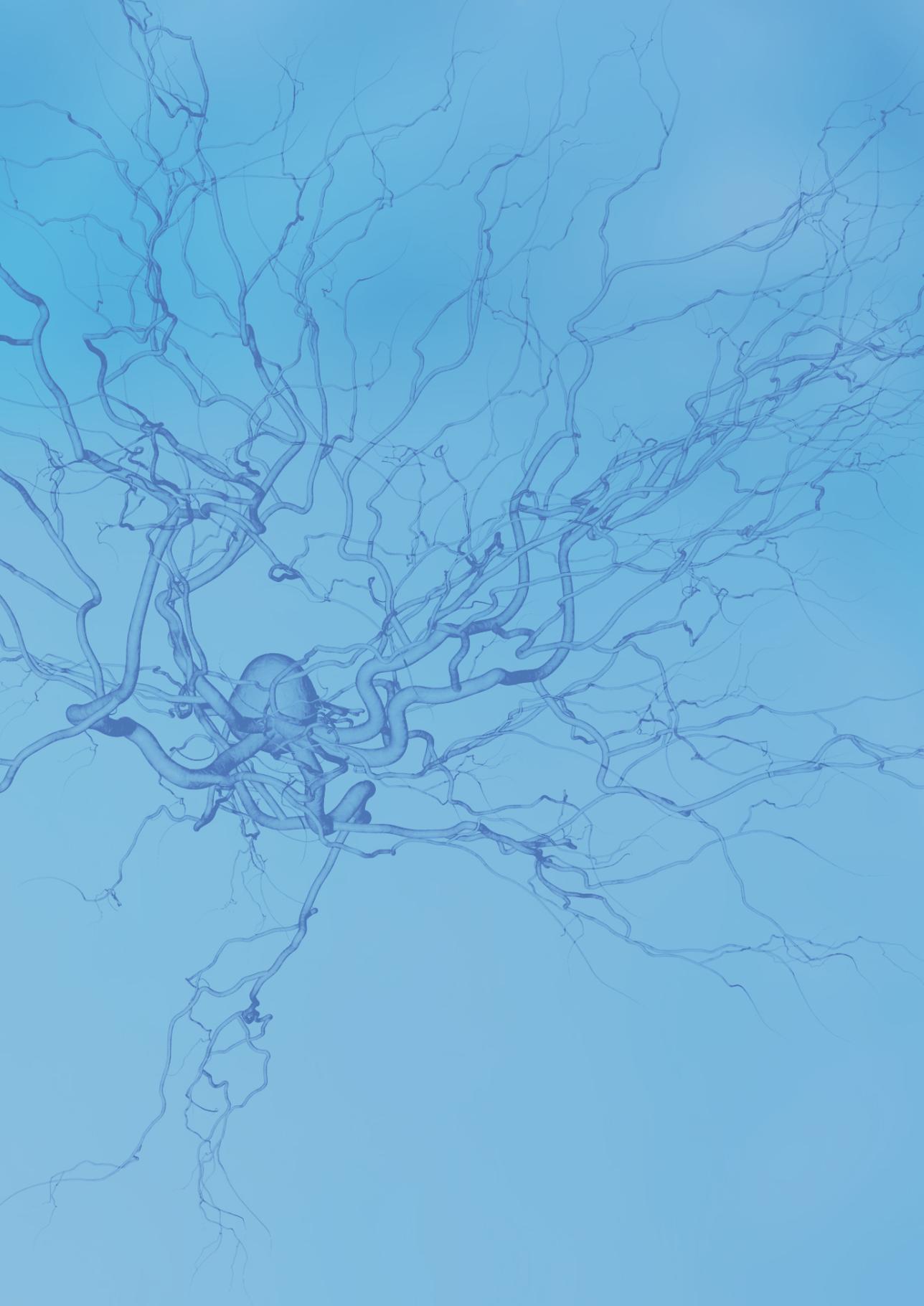
Para *determinar si el polimorfismo Val66Met influía en la función cognitiva tanto de pacientes como de controles* (primer objetivo del estudio 2), en primer lugar, se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) en cada grupo de sujetos por separado. La frecuencia alélica del BDNF se introdujo como variable independiente y los 4 dominios cognitivos, como variables dependientes. Los años de educación, el nivel socioeconómico, el consumo de tabaco y el índice de masa corporal fueron introducidos como covariables. Seguidamente, se analizó el principal efecto de la interacción del diagnóstico por la frecuencia alélica de los sujetos. Este paso permitió detectar el efecto diferencial que la frecuencia alélica del polimorfismo Val66Met del BDNF podía tener sobre el rendimiento cognitivo tanto en los pacientes como en los controles.

Para el segundo objetivo del estudio 2 (*examinar la relación entre el polimorfismo Val66Met del BDNF y la sintomatología clínica en pacientes con un primer episodio psicótico de esquizofrenia*), se realizó una ANCOVA para estudiar las diferencias entre los pacientes que fueron portadores-Met y los no portadores-Met. La frecuencia alélica del BDNF se estableció como variable independiente y las variables clínicas (NSFS, PSFS, PANSS-P y PANSS-N) como variables dependientes. La variable edad, género, los equivalentes de clorpromazina y la DUP se introdujeron como covariables.

En relación al análisis estadístico del **estudio 3**, para *analizar los cambios y la estabilidad evolutiva de la sintomatología negativa tras un primer episodio psicótico de esquizofrenia* (primer objetivo del estudio), se realizó una ANOVA de medidas repetidas con correcciones *post-hoc* para comparar la sintomatología negativa (evaluada con la NSFS como variable continua y dependiente) entre las tres visitas (con el *Tiempo* como variable independiente): *Tiempo 1* (visita basal), *Tiempo 2* (visita al año) y *Tiempo 3* (visita a los dos años). Para controlar posibles factores que pudieran explicar las posibles diferencias en los cambios en la severidad de la sintomatología negativa a lo largo de las diferentes visitas, se controló teniendo en cuenta las siguientes variables: el tratamiento antipsicótico, tener un diagnóstico de síndrome deficitario, la gravedad de la enfermedad (evaluada con el CGI), los síntomas positivos (PSFS), depresivos (MADRS) y maníacos (YMRS), el consumo/abuso de sustancias y los síntomas generales de la PANSS (PANSS-G).

Para el segundo objetivo del tercer estudio (*explorar posibles predictores de la severidad de los síntomas negativos a los dos años de seguimiento tras un PEP*), se realizaron diferentes pasos. En primer lugar, se seleccionaron dieciocho variables exploratorias, teniendo en cuenta su posible papel en la predicción de la gravedad de los síntomas negativos a los dos años de seguimiento tras un PEP: edad de inicio de la psicosis, género, edad, años de educación, nivel socioeconómico, puntuaciones totales de la PAS, antecedentes familiares de psicosis, tratamiento con antipsicóticos, síntomas positivos y negativos (PSFS y NSFS), puntuaciones generales de la PANSS, presentar diagnóstico de síndrome deficitario, gravedad de la enfermedad (CGI), puntuaciones totales de la MADRS y la YMRS y el consumo de tabaco, alcohol y/o cannabis (todas estas variables procedentes de la visita basal). A continuación, de entre las 18 variables, se seleccionaron aquellas que se asociaban con la sintomatología negativa. Se seleccionaron las variables que tenían un nivel de correlación con los síntomas negativos de al menos $p \leq 0.2$. Los factores que superaron este umbral de significación fueron los siguientes: estado socioeconómico, años de educación, diagnóstico de síndrome de déficit, síntomas positivos, negativos, depresivos y maníacos al inicio del estudio, la DUP y el ajuste premórbido. Seguidamente, se incluyeron estas variables en un modelo de regresión lineal con la opción de procedimiento *Hacia atrás* (*backward option*). En el procedimiento *Hacia atrás* se comienza incluyendo todas las variables de interés en el modelo de regresión y se van eliminando regresores progresivamente de menor a mayor contribución específica hasta que ésta sea lo suficientemente significativa como para no poder ser eliminada.

En los tres estudios de la presente tesis doctoral, todos los test fueron de dos colas ($p < 0.05$). Los análisis se realizaron con SPSS para Windows, con la versión 22.0.





4

Resultados

Hipótesis A – Estudio 1

Valiente-Gómez A*, Mezquida G*, Romaguera A, Vilardebò I, Andrés H, Granados B, Larrubia J, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Sarró S, Bernardo M. Validation of the Spanish version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophr. Res.* 2015; 16(1-3): 104-109.

En primer lugar, en relación a la *estructura de la CAINS*, el análisis factorial reveló la presencia de dos factores claramente diferenciados. El primer factor explicó un 54.20% de la varianza y el segundo, un 13.23%. Los dos factores estuvieron correlacionados en un 0.55. Los valores de cada ítem individual en estos dos factores se muestran en la **tabla 5**.

Tabla 5. Estructura de la CAINS y factores diferenciados tras el análisis factorial:

<i>Estructura Matrix</i>		<i>Factor 1</i>	<i>Factor 2</i>
Item 1	Social, relaciones familia	0.76	0.50
Item 2	Social, relaciones amigos/intimas	0.79	0.50
Item 3	Social, placer experimentado (semana pasada)	0.78	0.46
Item 4	Social, placer esperado (próxima semana)	0.80	0.50
Item 5	Vocacional / trabajo, motivación	0.70	0.51
Item 6	Vocacional / trabajo, placer esperado	0.62	0.55
Item 7	Actividades de recreación, motivación	0.84	0.41
Item 8	Actividades de recreación, placer experimentado	0.87	0.37
Item 9	Actividades de recreación, placer esperado	0.85	0.38
Item 10	Expresión facial	0.47	0.91
Item 11	Expresión vocal	0.53	0.88
Item 12	Expresión gestual	0.45	0.92
Item 13	Cantidad del discurso	0.49	0.80

La *fiabilidad inter-evaluador* resultó ser elevada tanto para los ítems individuales de

la CAINS (ICC>0.87) como para la puntuación total (ICC=0.97). La fiabilidad inter-evaluador también fue alta para las puntuaciones de las dos subescalas per la CAINS (CAINS-Map=0.97, CAINS-Exp=0.92).

La *fiabilidad intra-evaluador* también presentó puntuaciones altas, con un ICC de 0.98 para la puntuación total de la CAINS, de 0.98 para la subescala CAINS-MAP y de 0.87 para la CAINS-Exp.

En relación a la *consistencia interna*, tanto la escala total como las subescalas de la CAINS presentaron una puntuación elevada (coeficiente alfa de Cronbach=0.93 en la totalidad de la escala, en la CAINS-Map y en la CAINS-Exp). El coeficiente alfa de Cronbach de cada ítem también fue elevado (**tabla 6**).

Tabla 6. Consistencia interna de cada ítem de la CAINS:

		<i>Valor medio si el ítem se elimina</i>	<i>Correlación total de cada ítem</i>	<i>Alfa de Cronbach si se elimina el ítem</i>
Item 1	Social, relaciones familia	23.04	0.73	0.928
Item 2	Social, relaciones amigos/intimas	22.61	0.77	0.927
Item 3	Social, placer experimentado (semana pasada)	22.72	0.72	0.928
Item 4	Social, placer esperado (próxima semana)	22.82	0.75	0.928
Item 5	Vocacional / trabajo, motivación	22.14	0.71	0.929
Item 6	Vocacional / trabajo, placer esperado	21.76	0.66	0.932
Item 7	Actividades de recreación, motivación	22.74	0.75	0.928
	Item 8 Actividades de recreación, placer experimentado	22.79	0.74	0.928
Item 9	Actividades de recreación, placer esperado	22.72	0.72	0.928
Item 10	Expresión facial	22.72	0.68	0.930
Item 11	Expresión vocal	22.87	0.62	0.932
Item 12	Expresión gestual	22.88	0.64	0.931
Item 13	Cantidad del discurso	23.15	0.64	0.931

En cuanto a la *validez convergente*, la puntuación total de la CAINS correlacionó con la puntuación global de la escala SANS ($r=0.88$, $p<0.001$) y con la subescala negativa de la PANSS (PANSS-N) ($r=0.75$, $p<0.001$). Los resultados fueron similares en las 2 subescalas:

en la CAINS-Map (SANS $r=0.78$, $p<0.001$; PANSS-N $r=0.65$, $p<0.001$) y en la CAINS-Exp (SANS $r=0.84$, $p<0.001$; PANSS-N $r=0.75$, $p<0.001$).

En las correlaciones entre las subescalas CAINS-Map y CAINS-Exp y las 4 subescalas de la SANS (exceptuando el ítem del deterioro atencional), se obtuvieron valores significativos y la mayoría de ellos similares a las puntuaciones totales de la SANS y la PANSS. Sin embargo, se observaron correlaciones bajas (<0.60) entre la subescala CAINS-Map y el ítem *Alogia* de la SANS, y entre la CAINS-Map y el ítem *Abulia* de la SANS. Las correlaciones correspondientes con la subescala CAINS-Exp fueron altas (0.86 y 0.76).

En relación a la *validez discriminante*, la puntuación total de la CAINS correlacionó significativamente con la puntuación de la subescala positiva y general de la PANSS. También se evidenció una correlación positiva significativa con las dos subescalas de la CAINS. Sin embargo, tanto la puntuación total de la CAINS como la de sus subescalas por separado, correlacionaron significativamente con la severidad global de la enfermedad (medida con la escala CGI). Este hecho plantea la posibilidad de que las correlaciones independientes entre estos síntomas y la gravedad global de la enfermedad podrían estar actuando como un factor de confusión. Tras reexaminar las correlaciones con la puntuación de la escala CGI como covariable se evidenció que la puntuación total de la CAINS continuaba correlacionando significativamente con la puntuación total de la SANS y con la puntuación total de la subescala negativa de la PANSS. Sin embargo, las correlaciones con las subescalas positiva y general de la PANSS resultaron ser no significativas. Las correlaciones entre las puntuaciones en las subescalas CAINS-Map y CAINS-Exp también se redujeron sustancialmente, pero se mantuvieron significativas en dos de las cuatro correlaciones. Por otro lado, la puntuación total y de las dos subescalas de la CAINS correlacionaron significativamente con los síntomas depresivos (evaluados con la CDSS y la subescala depresiva de la PANSS). En cambio, de nuevo, estas correlaciones dejaron de ser significativas cuando se utilizó la variable 'gravedad' (CGI) como posible variable de confusión (**tabla 7**). Además, la puntuación total de la CAINS también correlacionó con la escala ESRS de Parkinsonismo con una tendencia a la significación ($r=0.28$, $p=0.06$). La correlación entre la subescala CAINS-Map, que mide placer y motivación fue baja y no significativa ($r=0.22$, $p=0.14$). No obstante, la correlación con la subescala CAINS-Exp (que evalúa aspectos relacionados con el aplanamiento afectivo) fue significativa ($r=0.38$, $p=0.009$).

Tabla 7. Validez discriminante de la escala CAINS:

(N=97)	CAINS	CAINS-Map	CAINS-Exp	CDSS	PANSS-D	PANSS-P	PANSS-G	ESRS
CAINS	1							
CAINS-Map	0.96**	1						
CAINS-Exp	0.76**	0.56**	1					
CDSS	0.35**	0.34**	0.27**	1				
PANSS-D	0.38**	0.39**	0.23**	0.59**	1			
PANSS-P	0.46**	0.51**	0.19	0.21*	0.52**	1		
PANSS-G	0.60**	0.60**	0.42**	0.42**	0.42**	0.80**	1	
ESRS	0.28	0.22	0.38**	0.46**	0.27	0.34*	0.40**	1
Con la CGI como covariable (N=89)								
CAINS	1							
CAINS-Map	0.91**	1						
CAINS-Exp	0.60**	0.23*	1					
CDSS	0.21	0.19	0.12	1				
PANSS-D	0.12	0.14	0.02	0.56**	1			
PANSS-P	0.0	0.12	-0.24*	0.03	0.36**	1		
PANSS-G	0.24	0.25*	0.09	0.30**	0.78**	0.65**	1	
ESRS	-0.29	-0.38*	0.03	0.14	0.0	0.05	0.44	1
<p>** Correlación significativa a $p < 0.01$</p> <p>* Correlación significativa a $p < 0.05$</p> <p>a Datos de 45 pacientes</p> <p>b Datos de 38 pacientes</p> <p>CAINS: Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms; CAINS-Map: Motivación y placer, subescala; CAINS-Exp: Expresividad, subescala; CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; PANSS-D: subescala depresiva de la Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS-G: subescala general; PANSS-P: subescala positiva;</p> <p>ESRS: Estrapyramidal Symptom Rating Scale</p>								

Hipótesis B – Estudio 2

Mezquida G, Penadés R, Cabrera B, Savulich G, Lobo A, González-Pinto A, Penzol MJ, Corpio I, Fernández-Egea E, Gassó P, Cuesta MJ, Bernardo M, PEPs Group. Association of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met polymorphism with negative symptoms severity, but not cognitive function, in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Eur. Psychiatr.* 2016; 38: 61-69.

En nuestra muestra de 204 pacientes con un primer episodio psicótico de esquizofrenia y 204 controles, se evidenciaron diferencias significativas entre pacientes y controles en el nivel educativo, el funcionamiento psicosocial, el nivel socioeconómico, el índice de masa corporal, y en el consumo de tabaco. La distribución genotípica en ambos grupos cumplió el equilibrio de Hardy-Weinberg; no hubo diferencias significativas en la frecuencia alélica del BDNF entre pacientes y controles ($p=0.06$).

Tras realizar el PCA con todas las variables cognitivas e identificar cuatro dominios cognitivos y la ANCOVA, para *determinar si el polimorfismo Val66Met influía en la función cognitiva tanto de pacientes como de controles* (Objetivo 1), se evidenció que la prueba de esfericidad de Barlett fue significativa ($\chi^2= 3738.74$, $p<0.001$), lo que indica que el PCA fue un análisis válido para explorar los factores cognitivos. Los 4 componentes que se identificaron ('atención/vigilancia sostenida', 'memoria de trabajo verbal', 'aprendizaje y recuerdo verbal' y 'razonamiento-resolución de problemas') explicaron el 81,9% de la varianza total. Como se muestra en la **tabla 8**, se encontraron diferencias significativas entre los pacientes y controles en todos los dominios cognitivos y en la estimación del CI ($p<0.001$).

Para analizar el principal efecto de la interacción del diagnóstico por la frecuencia alélica de los sujetos, tras realizar la ANCOVA, con la frecuencia alélica del BDNF como variable independiente y los 4 dominios cognitivos establecidos como variables dependientes, no se encontraron interacciones significativas entre el polimorfismo y cualquier dominio cognitivo, ni en los pacientes ($F=0.68$, $p=0.41$ en la 'aprendizaje y recuerdo verbal');

F=0.89, $p=0.35$ en ‘razonamiento y resolución de problemas’; F=0.05, $p=0.82$ en ‘atención sostenida/vigilancia,’ y F=0.20, $p=0.66$ en ‘memoria de trabajo verbal’), ni en los controles (F=0.62, $p=0.43$ en ‘aprendizaje y recuerdo verbal’; F=0.13, $p=0.72$ en ‘razonamiento y resolución de problemas’; F=0.40, $p=0.53$ en ‘atención sostenida/vigilancia’, y F=0.12, $p=0.73$ en ‘memoria de trabajo verbal’).

Tabla 8. Comparación de la estimación del CI y los factores cognitivos entre pacientes y controles (con el nivel socioeconómico, los años de educación, el índice de masa corporal y el consumo de tabaco como covariables).

	Personas con un PEP Media (DE)	Controles Media (DE)	F (p valor)
CI Estimado	90.84 (14.53)	106.29 (12.87)	63.85 (<0.001) **
Aprendizaje y recuerdo verbal	106.14 (31.67)	140.41 (24.35)	78.49 (<0.001) **
Memoria de trabajo verbal	36.81 (7.37)	44.40 (7.40)	55.17 (<0.001) **
Atención/vigilancia sostenida #	131.09 (15.98)	118.63 (15.82)	38.93 (<0.001) **
Razonamiento/resolución de problemas	195.73 (57.48)	230.54 (43.84)	41.09 (<0.001) **

** Correlación significativa a $p<0.01$

PEP: Primer episodio psicótico; DE: Desviación estándar; CI: Cociente intelectual

Valores más bajos indican mejor rendimiento

La **tabla 9** muestra la relación entre el polimorfismo Val66Met del BDNF y la cognición en pacientes y controles. No se evidenciaron diferencias significativas en la frecuencia alélica del polimorfismo Val66Met del BDNF entre ambos grupos en lo que refiere al rendimiento cognitivo. Un análisis posterior también evidenció la inexistencia de una interacción *Genotipo x Diagnóstico* en ninguno de los dominios cognitivos.

Tabla 9. Comparaciones de la estimación del CI y los dominios cognitivos en función del *Genotipo*, y en función del *Genotipo x Diagnóstico* (con el nivel socioeconómico, los años de educación, el índice de masa corporal y el consumo de tabaco como covariables).

	Pacientes con un PEP		Controles		Genotipo F (<i>p</i> valor)	Genotipo x Diagnóstico F (<i>p</i> valor)
	No portadores-Met (n=124) Media (DE)	Portadores-Met (n= 74) Media (DE)	No portadores-Met (n=103) Media (DE)	Portadores-Met (n= 90) Media (DE)		
Dominios cognitivos						
Estimación CI	90.70 (14.79)	91.10 (14.30)	107.00 (13.80)	105.74 (11.99)	0.01 (0.94)	2.07 (0.15)
Aprendizaje y recuerdo verbal	108.07 (33.05)	103.76 (28.46)	141.37 (24.14)	140.01 (24.04)	0.79 (0.37)	0.03 (0.86)
Memoria de trabajo verbal	37.03 (7.60)	36.54 (6.98)	44.30 (7.87)	45.05 (6.76)	0.04 (0.84)	0.03 (0.88)
Atención/vigilancia sostenida #	131.53 (15.05)	133.45 (17.97)	117.81 (15.17)	119.36 (16.41)	0.49 (0.48)	0.03 (0.86)
Razonamiento/resolución de problemas	191.56 (53.54)	202.48 (64.13)	229.19 (46.71)	230.17 (39.88)	1.26 (0.26)	0.47 (0.50)
** Correlación significativa a $p < 0.01$ PEP: Primer episodio Psicótico; Met: Metionina; DE: Desviación estándar; CI: Cociente Intelectual # Valores más bajos indican mejor rendimiento						

La siguiente tabla muestra la *relación entre el polimorfismo del BDNF Val66Met y los síntomas clínicos* (Objetivo 2) en el grupo de pacientes, basándose en los los factores de Marder derivados de la PANSS centrados en la sintomatología negativa y positiva (NSFS y PSFS, respectivamente).

Tabla 10. Comparaciones de los factores de Marder según la frecuencia alélica del polimorfismo Val66Met del BDNF (con la edad, el género, la medicación y la DUP como covariables).

	Pacientes con un PEP		
	No portadores-Met (n=124) Media (DE)	Portadores-Met (n= 74) Media (DE)	Genotipo F (<i>p</i> valor)
Factores de Marder			
NSFS	16.19 (6.22)	18.98 (8.09)	7.27 (0.008)**
PSFS	11.83 (6.07)	11.68 (5.20)	0.09 (0.76)
** Correlación significativa a $p < 0.01$ PEP: Primer episodio Psicótico; Met: Metionina; DE:Desviación estándar; NSFS: Negative Symptom Factor Score; PSFS: Positive Symptom Factor Score			

Los pacientes que eran portadores del alelo Met mostraron una sintomatología negativa más pronunciada que los no portadores-Met ($F=7.27$, $p=0.008$) (figura 8). No se encontraron diferencias significativas en la sintomatología positiva, evaluada con el PSFS ($F=0.092$, $p=0.76$). Se encontraron resultados similares al realizar los mismos análisis utilizando las subescalas de la PANSS (PANSS-N y PANSS-P) ($F=4.25$, $p=0.04$ y $F=0.18$, $p=0.67$, respectivamente).

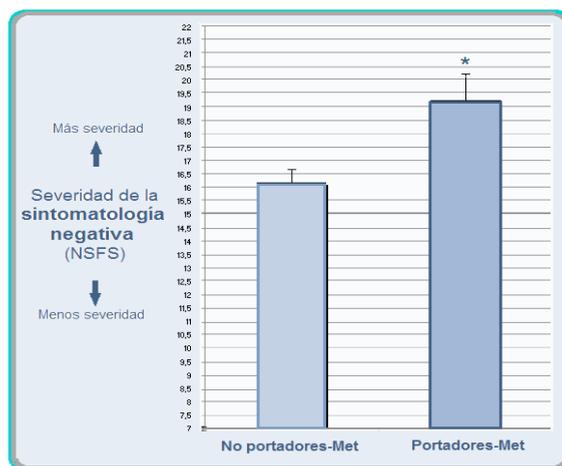


Figura 8. Efecto del genotipo sobre la sintomatología negativa. Los portadores-Met presentan más síntomas negativos que los no portadores-Met (DE=19.19 y 16.13, y Error estándar de la media= 0.57 y 0.89, respectivamente).

Hipótesis C – Estudio 3

Mezquida G, Cabrera B, Bioque M, Amoretti A, Lobo A, González-Pinto A, Espliego A, Corripio I, Vieta E, Castro-Fornieles J, Bergé D, Escartí MJ, Ibañez Á, Penadés R, Sánchez-Torres AM, Bernardo M; PEPs Group. *The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study. Schizophr. Res.* 2017 [Epub ahead of print]

De los 268 pacientes evaluados en la visita basal del estudio, el 65% eran hombres y el 35% mujeres. Su edad media al inicio de la psicosis fue de 23,94 años (14% se consideraron psicosis de inicio temprano: <18 años) y tuvieron una DUP media de 15 semanas.

Del total de pacientes al inicio del estudio, 161 completaron la visita longitudinal a los dos años. Esta muestra de seguimiento estuvo compuesta por 106 hombres y 55 mujeres, con una edad media de 23,40 años. Un 15% se consideraron psicosis de inicio temprano. Estos pacientes tuvieron una DUP media de 26 semanas y una puntuación global de funcionamiento medio premórbido de 46,81. Los pacientes que fueron evaluados a los dos años de seguimiento fueron similares a los que abandonaron el estudio (n=107) en términos de edad ($t=0.94$, $p=0.35$), género ($t=-0.54$, $p=0.59$), en nivel educativo ($t=-2.73$, $p=0.07$), nivel socioeconómico ($t=1.71$, $p=0.09$), edad de inicio de la psicosis ($t=-1.07$, $p=0.29$), DUP ($t=0.66$, $p=0.51$), tratamiento antipsicótico ($t=-0.72$, $p=0.47$), NSFS ($t=-0.14$, $p=0.89$), PSFS ($t=1.69$, $p=0.93$) PANSS-N ($t=-0.49$, $p=0.96$), PANSS-P ($t=1.15$, $p=0.25$), ajuste premórbido ($t=0.76$, $p=0.45$), PANSS total ($t=0.33$, $p=0.75$), cumplir criterios de síndrome deficitario ($t=0.09$, $p=0.92$), antecedentes familiares de psicosis ($t=-0.85$, $p=0.40$), presentar consumo de cannabis ($t=1.08$, $p=0.84$) y consumo de tabaco ($t=0.91$, $p=0.36$) en la visita basal. Sin embargo, estos dos grupos difirieron en términos de gravedad global de la enfermedad (CGI) ($t=-2.38$, $p=0.02$).

En relación a la *estabilidad de los síntomas negativos durante las visitas de seguimiento* (Objetivo 1) las medias (y desviaciones estándar, DE) de los síntomas negativos (evaluados

con la NSFS) fueron 18.91 (8.87) en el *Tiempo 1*; 14.85 (6.64) en el *Tiempo 2*, y 14.39 (6.70) en el *Tiempo 3* ($Tiempo\ 1 > Tiempo\ 2 > Tiempo\ 3$). Se registraron diferencias estadísticamente significativas en la gravedad de los síntomas negativos entre la visita basal y la visita de seguimiento a los dos años ($p < 0.001$), pero no entre la visita del año y la de los dos años ($p = 0.33$) (figura 9). Por tanto, hubo un efecto significativo del factor *Tiempo* en la gravedad de los síntomas negativos, siendo menos severo a los dos años de evolución: lambda de Wilks = 0.79, $F(2, 151) = 20.45$, $p < 0.001$, eta cuadrada parcial = 0.21.

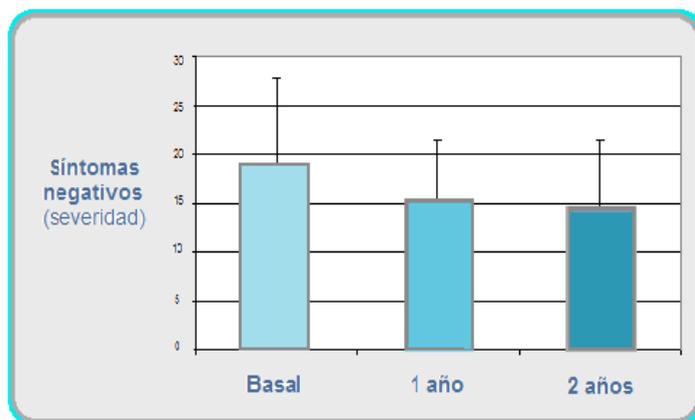
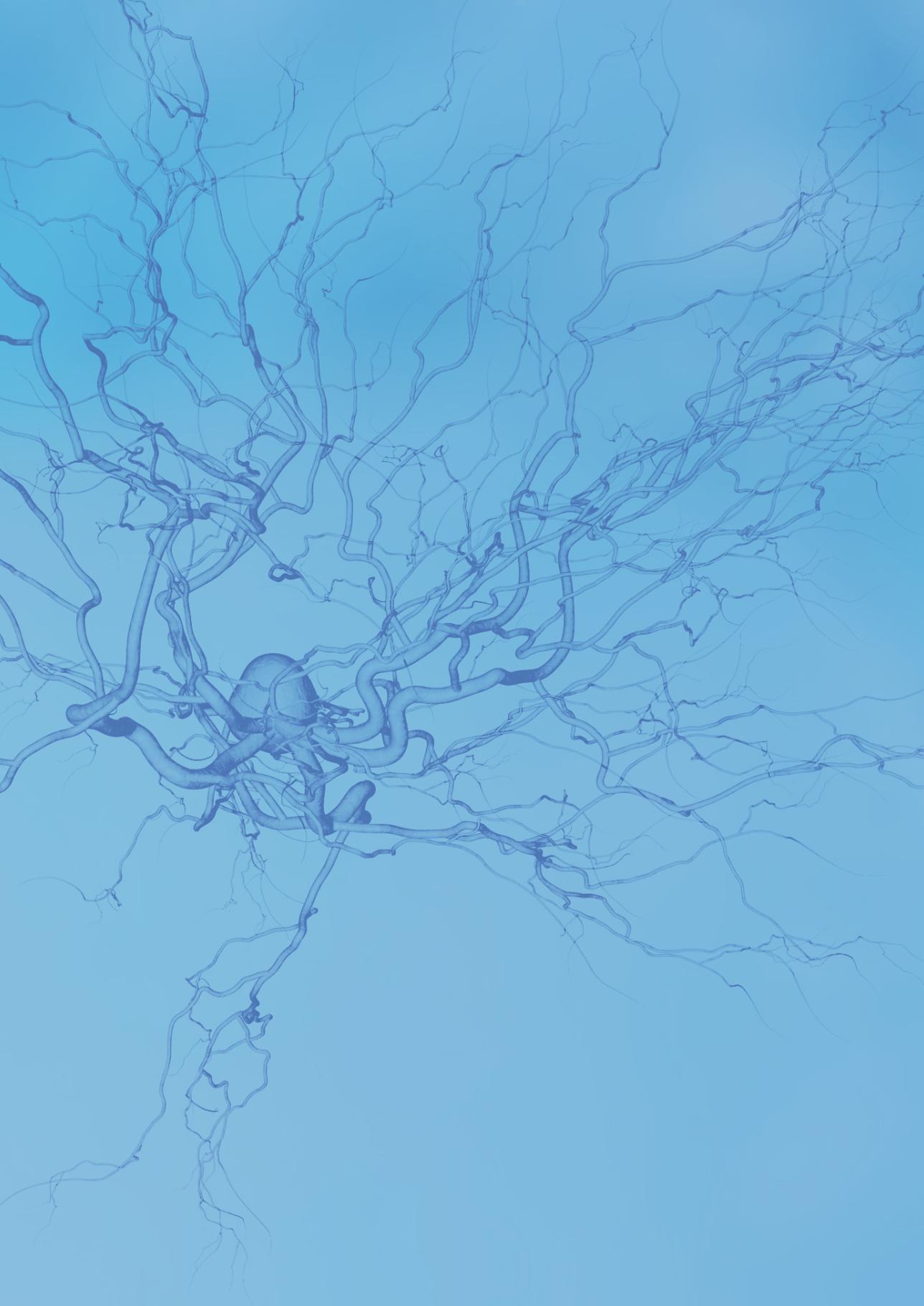


Figura 9. Estabilidad de la sintomatología negativa a lo largo de las visitas de seguimiento.

En cuanto a los *predictores de la gravedad de los síntomas negativos a los dos años de seguimiento* (Objetivo 2), estos se pueden observar en la **tabla 11**. Un peor ajuste premórbido y una mayor severidad en la sintomatología negativa en la visita basal contribuyeron significativamente a la presencia de mayor severidad en los síntomas negativos a los dos años de seguimiento tras un PEP ($F = 16.99$, $R^2 = 0.21$, $p \leq 0.001$). La gravedad en la sintomatología negativa a los dos años de evolución no se asoció significativamente con ninguna otra variable clínica y/o demográfica ($p > 0.05$).

Tabla 11. Regresión lineal (*backward option*) con los síntomas negativos (NSFS) a los 2 años como variable dependiente (N=161)

	β	DE	t	p	F	R ²
DUP	0.07	0.004	0.86	0.39	16.99	0.21
PAS	0.19	0.03	2.24	0.02*		
MADRS total #	0.81	0.07	0.89	0.37		
PSFS #	0.17	0.95	1.47	0.15		
NSFS #	0.37	0.06	4.57	<0.001**		
YMRS total #	-0.11	0.05	-1,39	0.17		
Estatus socioeconómico	0.05	0.43	0.59	0.55		
Años de educación	0.01	0.12	0.01	0.99		
Síndrome deficitario	-0.06	1.65	-0.65	0.52		
** Correlación significativa a $p < 0.01$ # Datos de la visita basal DE: Desviación estándar; DUP: Duration of Untreated Psychosis; PAS: Premorbid Adjustment Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; PSFS: Positive Symptom Factor Score; NSFS: Negative Symptom Factor Score; YMRS: Young Mania Rating Scale						





5

Discusión

Resultados principales y discusión general

La presente tesis pretende realizar una actualización de los síntomas negativos en esquizofrenia en lo que respecta a su conceptualización, caracterización, evaluación y su posible predicción a través de marcadores genéticos y clínicos.

Los objetivos de este trabajo surgieron de la necesidad en el ámbito asistencial y de investigación de un mayor y mejor abordaje de los síntomas negativos en esquizofrenia. Y es que este trastorno ha sido ampliamente estudiado y sobre el que se ha avanzado considerablemente en lo que respecta a la mejora del tratamiento con fármacos antipsicóticos para paliar la sintomatología positiva; sin embargo, el papel del tratamiento farmacológico y psicológico en la sintomatología negativa ha sido mucho más limitado y con escaso impacto. Los motivos que subyacen a esta falta de tratamientos eficaces se deben a un amplio abanico de causas: falta de consenso en la conceptualización y definición de esta sintomatología; escaso consenso a la hora de evaluarla (tanto a nivel cualitativo como cuantitativo); controversias en lo que respecta a la neurobiología y los sustratos biológicos que la subyacen; falta de consenso en las áreas cerebrales y los mecanismos de neurotransmisión implicados en su aparición; controversias relacionadas con la aparición y evolución de esta sintomatología a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad, así como posibles factores y predictores que puedan incrementar o predecir su severidad.

En primer lugar, una correcta y adecuada tipificación de los síntomas negativos resulta un aspecto clave a la hora de buscar nuevas estrategias de intervención. En las últimas décadas se han desarrollado diversas escalas clínicas para la cuantificación de la sintomatología negativa, pero su uso ha evidenciado limitaciones psicométricas y conceptuales. Ante este panorama, surgieron la CAINS y la BNSS, dos escalas que demostraron características más óptimas en lo que a la cuantificación y evaluación de los síntomas negativos se refiere.

Por otro lado, la búsqueda de marcadores biológicos ha surgido de la necesidad de predecir la aparición, el pronóstico, la evolución y la severidad de la sintomatología clínica en la esquizofrenia. Con esta finalidad, en los últimos años, han sido principal objeto de estudio marcadores genéticos, inflamatorios, inmunológicos y neurotróficos.

Así, centrándonos en los primeros, se ha sugerido que algunos marcadores genéticos y su interacción con el ambiente pueden tener un papel clave en la etiología y fisiopatología de la esquizofrenia. Entre estos marcadores genéticos, también se ha sugerido la posibilidad de no tener un papel clave en la etiología *per se* de la enfermedad, sino que actúan como posibles moduladores de la sintomatología clínica, como podría ser el caso del polimorfismo Val66Met del BDNF.

Otro punto de interés en lo que respecta a esta sintomatología es estudiar su evolución a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad, así como los diferentes factores que puedan desempeñar un rol predictor de su severidad.

En este contexto, los síntomas negativos deben considerarse claro objetivo y diana principal de intervención para asegurar la máxima recuperación tanto a nivel sintomático, como de recuperación funcional y psicosocial. Y es que un reconocimiento adecuado de estos síntomas y la identificación de potenciales factores que incrementen su severidad puede advertir del posible pronóstico de la enfermedad. Un tratamiento temprano podría incluso retrasar o prevenir la evolución del trastorno. Por ello, los esfuerzos de la presente tesis doctoral se han centrado en la conceptualización, evaluación, tipificación –tanto clínica como biológica–, evolución y predicción de la aparición de estos síntomas.

Los resultados obtenidos de los objetivos establecidos en esta tesis evidencian que la versión española de la escala CAINS es, al igual que la versión original, un instrumento válido y fiable para medir la sintomatología negativa en pacientes diagnosticados de esquizofrenia (confirmación de la [Hipótesis A](#)).

Centrándonos en la [Hipótesis B](#), nuestros hallazgos sugieren que en los pacientes con un primer episodio psicótico de esquizofrenia, el polimorfismo Val66Met del BDNF podría estar asociado con una mayor severidad en la sintomatología negativa más que con el diagnóstico de esquizofrenia *per se*. De este modo, nuestra hipótesis de partida se confirma, ya que este polimorfismo podría considerarse un marcador genético de la sintomatología negativa, pero no de la cognitiva.

Por último, derivados de la [Hipótesis C](#), nuestros hallazgos confirman nuestra hipótesis e indican que la gravedad de los síntomas negativos se reduce tras el primer año después de un primer episodio psicótico y se mantiene estable y sin cambios significativos durante el segundo año. Este curso evolutivo en las primeras fases de la enfermedad

sugiere la posible estabilidad de esta sintomatología a largo plazo. Del último estudio se ha evidenciado que un peor ajuste premórbido y una mayor severidad en los síntomas negativos tras el primer episodio se asocian a una mayor severidad de la sintomatología negativa a los dos años de evolución. Contrariamente a parte de la [Hipótesis C](#) planteada, otras variables clínicas como la DUP o los síntomas depresivos no han evidenciado tener un papel predictor de la severidad de esta sintomatología. Así, podemos sugerir que una correcta evaluación y una especial atención en el ajuste premórbido y una adecuada estabilización de la sintomatología negativa en las primeras etapas de la enfermedad pueden predecir la evolución y explicar la gravedad subyacente a esta sintomatología a largo plazo.

Todos estos resultados se detallan y analizan en profundidad en los siguientes apartados.

Avances en la evaluación de la sintomatología negativa: la CAINS

Los resultados del [estudio 1](#) sugirieron que la versión española de la escala CAINS es un instrumento válido y fiable para medir los síntomas negativos en personas diagnosticadas de esquizofrenia.

Durante el proceso de validación de la versión española de la CAINS, se demostró, al igual que la escala original [109], una fiabilidad interevaluador alta, tanto para la puntuación total de la escala, como para las subescalas de motivación/placer y de expresión. La fiabilidad intraevaluador y la consistencia interna también resultaron ser elevadas. En cuanto a la validez de constructo, como se esperaba, la puntuación total de la CAINS mostró correlaciones significativas tanto con la SANS como con la subescala negativa de la PANSS. Es de relevancia destacar que la escala PANSS mostró una mayor correlación con la subescala CAINS-Exp que con la CAINS-Map, lo que refleja que la PANSS no contiene elementos relacionados directamente con la falta de motivación o la anhedonia. Sin embargo, también se hallaron correlaciones significativas con las subescalas de psicopatología positiva y general de la PANSS. Este inesperado hallazgo y la posible interpretación de que la CAINS es sensible a los síntomas positivos y otros síntomas no específicos de la esquizofrenia es contra-intuitiva. Otra posible interpretación podría ser que las asociaciones entre los otros síntomas y la gravedad global de la enfermedad podrían haber ejercido un papel de variables de confusión. Esta

interpretación podría considerarse plausible: cuando la enfermedad es más grave, es más probable que los síntomas positivos, negativos y cualquier otro cuadro clínico sean también más graves y severos. Así, cuando controlamos nuestros análisis por la gravedad general de la enfermedad, las correlaciones entre la puntuación total de la CAINS y sus subescalas con los síntomas positivos y generales dejaron de ser significativas, pero no en lo que refiere a la sintomatología negativa.

También se encontró que la puntuación total de la CAINS correlacionaba significativamente con las puntuaciones de depresión de las dos escalas utilizadas (la escala Calgary para la depresión y la subescala de depresión de la PANSS). Una interpretación posible a este hallazgo es que la CAINS es sensible a los síntomas negativos primarios y secundarios. Es decir, a modo de ejemplo, que el entecimiento y/o la falta de expresividad facial sean debidos al estado de ánimo deprimido y no a los propios síntomas negativos (primarios). No obstante, estas correlaciones también se redujeron a no significativas cuando la gravedad general de la enfermedad fue controlada. De nuevo, la explicación e interpretación en términos de la existencia de una correlación entre la depresión y la gravedad general de la enfermedad, es posible una vez más.

Es ampliamente aceptado que los síntomas extrapiramidales representan un importante factor de confusión en la evaluación de la sintomatología negativa. En nuestro trabajo, los hallazgos fueron más matizados que en los de Kring et al. en la validación de la escala original [109]. Kring et al. encontraron correlaciones que se aproximaban a cero entre las puntuaciones de la escala de parkinsonismo de Simpson-Angus y las subescalas de la CAINS, CAINS-Map y CAINS-Exp. En nuestro estudio también se evidenció una correlación que rozaba la significación entre la puntuación total de la CAINS y los síntomas extrapiramidales/parkinsonianos evaluados con la ESRS. Esto fue debido a una correlación no significativa con la CAINS-Map, pero sí una correlación considerablemente más alta y significativa con la CAINS-Exp. Este patrón de correlaciones tiene una posible explicación intuitiva: la subescala CAINS-Map se basa en la evaluación de la motivación, el interés y el placer experimentado de las personas con esquizofrenia (informes y registros de participación real en diferentes actividades sociales, vocacionales, laborales y recreativas), en las que se espera poca superposición y/o solapamiento con los síntomas extrapiramidales. En contraste, la subescala de la CAINS-Exp está compuesta por calificaciones objetivas de la expresión facial, gestos, prosodia vocal, etc., que suelen encontrarse reducidas tanto en pacientes con síntomas parkinsonianos como en pacientes con predominancia de síntomas negativos.

El análisis factorial de la CAINS reveló evidencia de una estructura compuesta por dos factores, uno correspondiente a “alteraciones en la expresividad” y el otro a “desmotivación social”. Este hallazgo es similar a los resultados obtenidos en la versión inglesa [109], china [214] y coreana [215].

En resumen, nuestro primer estudio demostró que la versión española de la CAINS presenta, igual que la versión original inglesa, propiedades psicométricas excelentes y una validez robusta en la evaluación de la sintomatología negativa.

Marcadores genéticos de la sintomatología negativa: el polimorfismo Val66Met del BDNF

En el **estudio 2** se pretendía determinar el papel del polimorfismo Val66Met del BDNF en la aparición de síntomas cognitivos y clínicos en una muestra de personas con un primer episodio psicótico de esquizofrenia u otros trastornos del espectro de la esquizofrenia y en un grupo de controles sanos. Los resultados obtenidos sugieren que no hay influencia significativa de la frecuencia alélica del polimorfismo en el rendimiento cognitivo, ni en el grupo de pacientes ni en el de controles. Sin embargo, en los pacientes que son portadores del alelo Met (Val/Met, o Met/Met), se ha evidenciado una mayor severidad en la sintomatología negativa en comparación con los no portadores-Met (Val/Val).

Los diferentes estudios centrados en analizar las asociaciones genéticas entre el polimorfismo Val66Met del BDNF y las características clínicas han dado lugar a resultados y conclusiones contradictorias y, por tanto, inconsistentes [187, 216-219]. A pesar de la falta de consistencia en la asociación entre este polimorfismo y la esquizofrenia, algunos estudios sugieren que el Val66Met puede no ser un factor de riesgo prominente para desarrollar esquizofrenia *per se*, pero existe cierta evidencia de que este polimorfismo tiene un efecto pleiotrópico sobre el fenotipo clínico de la enfermedad [191, 220]. Por tanto, de acuerdo con algunos estudios previos [187, 191, 221], nuestros resultados sugieren que no existen diferencias significativas entre pacientes y controles en lo que a la frecuencia alélica del polimorfismo Val66Met del BDNF se refiere.

En población sana, el efecto de este polimorfismo sobre la cognición ha sido ampliamente estudiado. Aunque los resultados también han resultado ser inconsistentes, parece que

existe una clara dirección a establecer que este polimorfismo puede estar relacionado con una alteración del rendimiento cognitivo [186, 222] y, en particular, con la memoria de trabajo [191, 223]. Se han evidenciado alteraciones en la memoria episódica en los portadores-Met [184], pero de nuevo estos hallazgos han resultado ser inconsistentes [224]. El posible efecto de este polimorfismo sobre la cognición es de particular relevancia en la esquizofrenia, dado que, como ya se ha remarcado, el deterioro cognitivo es un componente central de la enfermedad y su gravedad puede predecir el funcionamiento y evolución del paciente a largo plazo [184, 225].

Los procesos cognitivos controlados por la corteza prefrontal también han sido objeto de estudio debido a su elevada afectación en pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Se ha sugerido que el polimorfismo Val66Met del BDNF puede tener efectos diferenciales en esta área [184, 226, 227]. En personas con esquizofrenia, el alelo Met se ha relacionado con alteraciones en la función intelectual general y en diferentes dominios cognitivos, entre los que se incluyen las funciones ejecutivas [228], la atención [221] y la capacidad visoespacial [223]. Los resultados hallados en nuestro estudio son inconsistentes con algunos estudios previos, ya que no se evidencia una influencia de la frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo Val66Met del BDNF en los diferentes dominios cognitivos evaluados en nuestra muestra. Sin embargo, nuestros resultados son consistentes con un reciente metanálisis en el que se comparaban dos grupos: por un lado, personas con esquizofrenia homocigotos Val/Val (no portadores-Met) y, por otro, homocigotos Met/Met y heterocigotos Val/Met (portadores-Met). Este estudio no encontró diferencias significativas entre los dos grupos y los diferentes dominios cognitivos, no pudiendo llegar a establecer una asociación entre el polimorfismo Val66Met y el rendimiento cognitivo en personas con diagnóstico de esquizofrenia [186].

En relación a la posible asociación existente entre el polimorfismo Val66Met del BDNF y los síntomas clínicos en la esquizofrenia, nuestros resultados sugieren una influencia significativa de este polimorfismo sobre la gravedad de los síntomas negativos. Contrariamente a otro estudio realizado en pacientes con esquizofrenia de etnia asiática [187] y en otro con pacientes con un primer episodio de esquizofrenia de etnia caucásica [229], en nuestro estudio los pacientes portadores-Met (versus los no portadores-Met), presentaron puntuaciones más altas –y por tanto más severas– en el factor negativo de la PANSS de Marder y la subescala negativa de la PANSS. No obstante, existen diversas posibles explicaciones a estas discrepancias entre los estudios, como pueden ser el efecto diferencial del polimorfismo dependiendo de la etnia, de las diferencias en el

tratamiento farmacológico administrado, de la severidad global de la enfermedad, de su evolución y cronicidad (pacientes con un primer episodio psicótico versus pacientes con una enfermedad de larga evolución), así como las posibles diferencias en la metodología utilizada en cada estudio: diferentes muestras, diferentes tratamientos, diferentes criterios de inclusión, diferencias en el tamaño muestral, etc. Finalmente, de manera similar a estudios anteriores [186, 229], en nuestro estudio no se han hallado asociaciones significativas entre ser o no portador de Met y la sintomatología positiva.

Resumiendo los resultados del **estudio 2**, respecto al posible papel del gen BDNF en la causalidad de la esquizofrenia, nuestros resultados no parecen apoyar que la variabilidad analizada en dicho gen tenga relación con un riesgo diferencial para esta enfermedad. Sin embargo, los resultados sugieren que en personas que han presentado un primer episodio psicótico de esquizofrenia, este polimorfismo podría estar asociado con la gravedad de los síntomas negativos, proporcionando evidencia de una asociación entre la variante 66Met del polimorfismo y una mayor severidad de la sintomatología negativa –y no la positiva. Además, nuestros resultados también evidencian que la frecuencia alélica y genotípica de este polimorfismo no tiene un impacto en el rendimiento cognitivo, ni en el grupo de pacientes ni en el de controles sanos. Por tanto, este estudio sugiere que el polimorfismo Val66Met del BDNF podría ser un adecuado marcador de la gravedad de los síntomas negativos en la esquizofrenia, lo cual podría ser útil para lograr una detección precoz de estos síntomas y poder realizar una intervención más temprana y personalizada en fases iniciales de la enfermedad.

Evolución de la sintomatología negativa en las primeras fases de la enfermedad

En el **estudio 3**, en nuestra muestra de personas que habían padecido un primer episodio psicótico de esquizofrenia, se mostró una reducción en la gravedad de la sintomatología negativa al año de seguimiento tras el primer episodio psicótico. Esta reducción se mantuvo estable sin cambios significativos hasta los dos años.

Después de un primer episodio, el curso y evolución de la enfermedad pueden ser muy heterogéneos. Los estudios de seguimiento desde las primeras fases de la esquizofrenia y otros trastornos relacionados han sugerido que los síntomas negativos pueden estar presentes ya desde el inicio de la enfermedad y tienden a ser estables y persistentes a

lo largo del tiempo. No obstante, también se ha evidenciado que su severidad puede fluctuar de manera similar a como ocurre con la sintomatología positiva y en episodios de exacerbación clínica general [49]. Las tasas de prevalencia de estos síntomas tras el primer año de evolución son variables entre los diferentes estudios, y el porcentaje registrado de pacientes con predominancia de síntomas negativos en la visita basal oscilaron entre sustancial, con un 25,8% [230] a muy sustancial, con un 71% [49, 231]. Sin embargo, hay pocos estudios de seguimiento focalizados en la sintomatología negativa, y las diferencias en la evaluación y la metodología utilizadas en cada uno de estos estudios puede ser la explicación principal para las contradicciones en los resultados encontrados [49]. Como Chang et al. sugirió (2011), nuestros resultados también han sugerido cierta inestabilidad de la sintomatología durante los primeros doce meses tras el primer episodio psicótico, mostrando una tendencia a reducirse con una posterior estabilización durante el segundo año [230]. En nuestro estudio también se ha evidenciado el mismo patrón de reducción y estabilización de la sintomatología positiva, al igual que la negativa.

De este modo, los cambios en la severidad de la sintomatología negativa registrados en nuestro estudio podrían explicarse por la estabilización de la medicación antipsicótica y la posibilidad de que los síntomas negativos pudieran ser predominantemente secundarios a los síntomas positivos. Es decir, con una dosis adecuada y acertada en el tratamiento con antipsicóticos, los síntomas positivos podrían haberse controlado y reducido y, consecuentemente, se habrían reducido también los síntomas negativos secundarios. Estos resultados son consistentes con un metanálisis [232] en el que se confirmó que la severidad de la sintomatología negativa tendía a reducirse cuando se reducían otros síntomas psicóticos. Sin embargo, existen otros potenciales desencadenantes de estas exacerbaciones en la sintomatología negativa, tales como acontecimientos estresantes, períodos de incumplimiento en la toma de la medicación, exacerbación de los síntomas positivos, entre otros [233].

Predictores de severidad de la sintomatología negativa

En la segunda parte del **estudio 3**, los modelos de regresión muestran que un ajuste premórbido más pobre y mayor severidad en los síntomas negativos al inicio de la enfermedad son buenos predictores de la gravedad de la sintomatología negativa a

largo plazo.

En las primeras etapas de la esquizofrenia se han evidenciado y sugerido numerosos vínculos selectivos y predictivos que indican que una mayor severidad de la sintomatología negativa se asocia con un peor funcionamiento diario y con un mayor empobrecimiento de éste a largo plazo [234]. En la última década son numerosos los estudios que han identificado varios predictores de severidad de esta sintomatología, pero pocos son maleables y su intervención para intentar modificarlos no es posible [53-57, 235, 236]. Entre estos predictores ‘no modificables’ destacan la edad de inicio de la psicosis, una historia familiar positiva de psicosis, marcadores inflamatorios y genéticos, variables cognitivas y/o el ajuste premórbido. Otros posibles predictores de la sintomatología negativa que han demostrado ser potencialmente más ‘maneables o modificables’ son la DUP, los síntomas positivos y depresivos, el abuso/dependencia de tabaco y/o de cannabis o bien la gravedad de la enfermedad. En nuestro estudio, se ha sugerido que la severidad de los síntomas negativos a los dos años de evolución tras el primer episodio es predecida por el nivel de funcionamiento premórbido y la gravedad de los síntomas negativos en la visita basal. Estos resultados son coherentes con un amplio abanico de estudios previos, realizados tanto en pacientes crónicos como en primeros episodios, lo que refuerza la posible asociación entre el ajuste premórbido y la severidad de la sintomatología en las primeras fases de la enfermedad con la gravedad de los síntomas negativos a largo plazo [59-63]. Contrariamente a algunos de estos estudios, en nuestro trabajo no se ha hallado evidencia estadísticamente significativa de que los síntomas negativos evaluados a los dos años de evolución estén asociados con otras variables clínicas como la duración de la psicosis no tratada, los síntomas depresivos y/o la edad de inicio de la psicosis [54, 59, 61, 62, 64, 237, 238]. Estas diferencias en los resultados de los diferentes estudios existentes podrían explicarse, de nuevo, por las diferencias en la muestra del estudio (por ejemplo, pacientes con un inicio de la enfermedad temprano y otros con un inicio tardío). Así, una mayor investigación en muestras de personas con un primer episodio psicótico permitiría la oportunidad y la ventaja de actuar rápido e intervenir de forma temprana. También minimizaría el sesgo que puede producir el recuerdo de las calificaciones retrospectivas en los patrones de conducta premórbidos debido a un menor intervalo de tiempo entre la evaluación y la aparición de la enfermedad y a controlar los posibles efectos de confusión que podría ejercer una exposición prolongada al tratamiento, como sucede con los pacientes más cronificados. No obstante, a pesar de su importancia y sus implicaciones en la práctica clínica, se han realizado pocos estudios en muestras de pacientes con un primer episodio

psicótico para examinar los impactos que puede tener el funcionamiento premórbido sobre la enfermedad y, específicamente, sobre los síntomas negativos.

En resumen, los resultados del tercer estudio incluido en esta tesis indican que la gravedad de los síntomas negativos se puede reducir el primer año después de un primer episodio y se mantiene estable durante el segundo año. Este curso sugiere una posible estabilidad de esta sintomatología incluso durante fases posteriores y más avanzadas de la enfermedad. Nuestro estudio también sugiere que el ajuste premórbido y la gravedad de los síntomas negativos al inicio de la enfermedad están asociados con la gravedad de los síntomas negativos a los dos años de evolución. Otros factores, como la duración de la psicosis no tratada, el abuso o dependencia de tabaco, el tratamiento farmacológico recibido, la gravedad de la enfermedad o la edad de inicio de la psicosis, no parecen estar asociados con la severidad de los síntomas negativos a largo plazo. En conclusión, podemos sugerir que la evaluación del ajuste premórbido y la adecuada estabilización de los síntomas tanto positivos como negativos en las primeras etapas de la enfermedad pueden facilitar la elucidación de la gravedad de los síntomas negativos y el posible deterioro funcional en fases posteriores de la enfermedad. Por tanto, se debería realizar más investigación para aclarar de un modo más firme y robusto la relación entre estos predictores y la gravedad en la sintomatología negativa después de un primer episodio psicótico de esquizofrenia, así como un mayor número de estudios longitudinales en muestras similares y homogéneas.

Limitaciones

Para una interpretación correcta de los resultados analizados, en la presente tesis resulta conveniente tener en cuenta las limitaciones metodológicas de cada uno de los estudios incluidos.

En la traducción y validación al castellano de la CAINS, **estudio 1**, la única limitación que se nos planteó fue que la muestra de pacientes era heterogénea en lo que respecta a la severidad y cronicidad de la enfermedad; por ejemplo, la muestra incluía tanto pacientes ingresados en centros de larga estancia, hasta pacientes visitados en el ambulatorio con una menor severidad global de la enfermedad. Además, a la hora de realizar la evaluación clínica de los pacientes, no se pudo obtener información adicional de los familiares, lo que podría haber ampliado los datos y la información disponible.

El **estudio 2** presentó varias limitaciones en la metodología utilizada. En primer lugar, el tamaño de nuestra muestra era relativamente modesto, aumentando así el riesgo de errores tanto de tipo I como de tipo II. Además, nuestra muestra se componía únicamente de personas de etnia caucásica, y es bien conocido que las frecuencias alélicas y genotípicas pueden diferir entre etnias.

Otra limitación es que no se recogieron datos relacionados con los niveles séricos de BDNF, lo que nos impidió investigar, como en estudios previos [239], las correlaciones entre los niveles plasmáticos de BDNF y la presencia de la enfermedad, los síntomas clínicos o bien la cognición. Finalmente, otra limitación de este estudio es que se trata de un estudio transversal y, sin datos longitudinales, no es posible establecer una verdadera relación de causa y efecto.

En lo que respecta a los resultados del **estudio 3**, una primera limitación es que sólo se tuvo en cuenta la información de tres visitas (basal, al año y a los dos años de seguimiento). En consecuencia, no se pudieron examinar las tasas de recaídas durante el curso del estudio. Además, habría sido útil estudiar las trayectorias de los síntomas negativos durante los primeros dos años después del primer episodio, o bien calcular la estabilidad de las puntuaciones del factor negativo de la PANSS de Marder para estudiar la posible aparición de periodos de exacerbación clínica durante el primer año

de seguimiento. Otra limitación es que el ajuste premórbido (evaluado con la PAS) se califica retrospectivamente y, por lo tanto, puede presentar un sesgo derivado del recuerdo y la posible pérdida y/o distorsión de la información. Además, aunque la escala PAS evalúa el funcionamiento premórbido en cuatro etapas de desarrollo a través de cinco subescalas (sociabilidad y retirada, relaciones entre compañeros, rendimiento escolar, adaptación a la escuela y funcionamiento socio-sexual), en nuestro estudio únicamente nos centramos en la puntuación global de la escala. Por último, debido a las limitaciones asociadas con la escala PANSS, ya bien descritas a lo largo de toda la presente tesis doctoral, otra limitación en el estudio fue (a pesar de haber utilizado las puntuaciones de los factores de Marder derivados de la PANSS) no haber podido utilizar una escala específica para evaluar la sintomatología negativa, como la BNSS o la CAINS.

Discusión final y líneas futuras

Los resultados de los tres estudios de esta tesis doctoral aportan nuevos y significativos datos en el campo de los síntomas negativos en esquizofrenia. Existe una necesidad creciente de caracterizar y tipificar los diferentes perfiles biológicos y clínicos en personas con esquizofrenia basados en la búsqueda de herramientas y marcadores biológicos que nos ayuden a realizar, en la medida de lo posible, una detección precoz o bien una intervención temprana basada en una medicina que tiene como objetivo ser cada vez más personalizada.

La versión española de la CAINS proporciona a clínicos e investigadores una nueva herramienta psicométrica para la detección y la evaluación de los síntomas negativos. La incorporación a la práctica clínica de esta escala va a permitir a los profesionales una mejora en la tipificación y medición de esta sintomatología y, a su vez, va a facilitar la selección de un tratamiento más focalizado a las necesidades y deficiencias de cada persona. Así, desde el punto de vista clínico, se debería fomentar y promover la utilización de instrumentos de medida psicométricos como la CAINS, ya que mejorarían la caracterización sintomatológica de nuestros pacientes y nos permitiría darles una asistencia de mayor calidad.

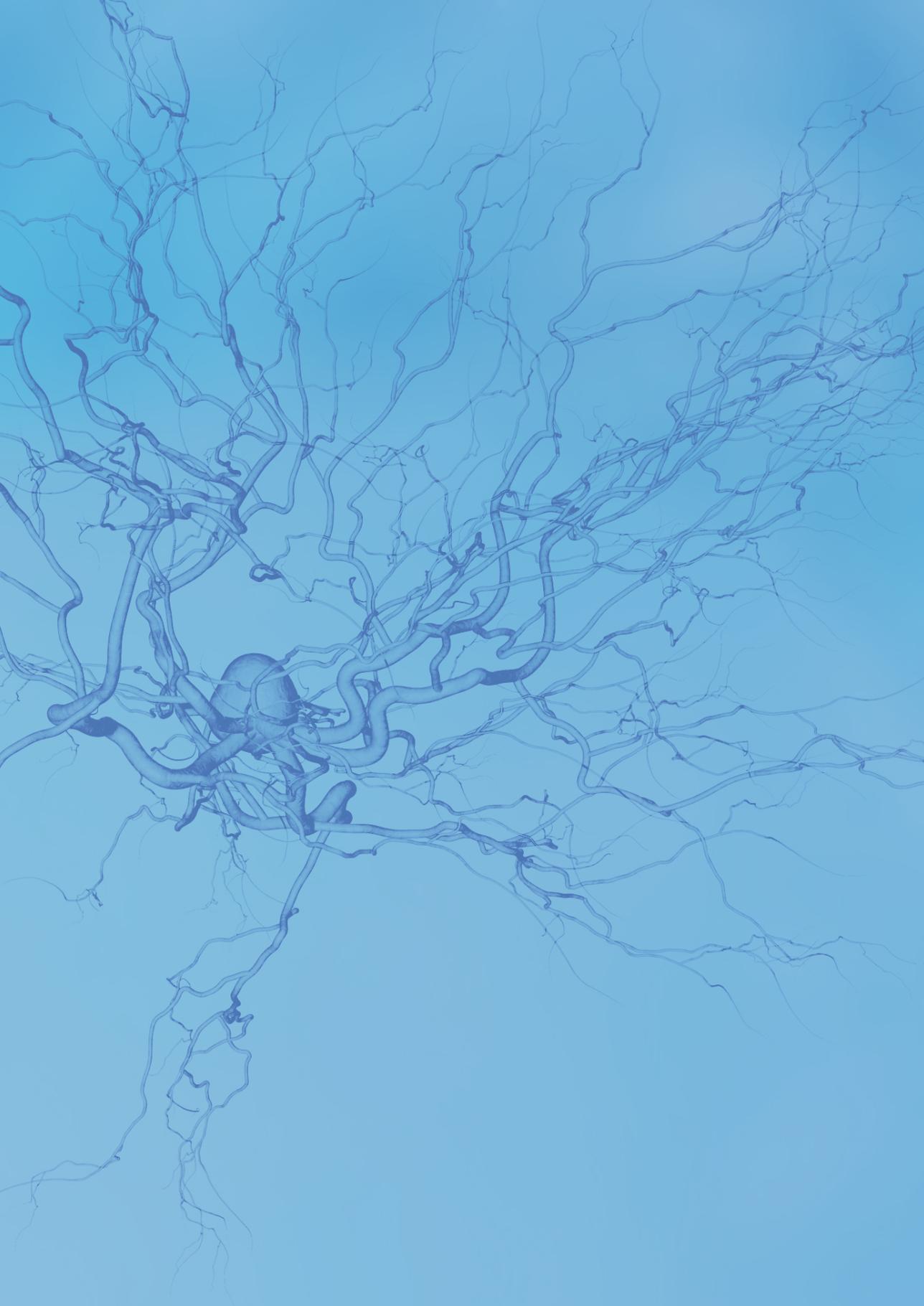
Por otro lado, el polimorfismo Val66Met del BDNF es un marcador genético que ha demostrado desempeñar un papel relevante en la patofisiología de la esquizofrenia, asociándose con una mayor severidad de la sintomatología negativa. Sin embargo, no se puede concluir que este polimorfismo corresponda a un marcador genético específico de la esquizofrenia. A pesar de que nuestros resultados apoyan el papel relevante que desempeña este polimorfismo en el dominio negativo y la necesidad de tenerlo presente para posibles intervenciones, todavía se debe seguir investigando su relación con la etiología de la enfermedad, con el curso/pronóstico, su asociación con diversos aspectos epigenéticos, o bien su asociación con la posible respuesta al tratamiento farmacológico. Además, todavía existen cuestiones conceptuales importantes que deben superarse para abordar las discrepancias mencionadas anteriormente entre los estudios. Para ello, es fundamental tener en consideración determinados componentes que podrían explicar las controversias y contradicciones halladas entre los diferentes estudios. Algunos de estos factores a controlar serían la etnicidad, los subtipos diagnósticos, la edad de inicio

de la enfermedad, el tratamiento farmacológico recibido, etc. Por tanto, es de máximo interés la realización de estudios longitudinales en muestras homogéneas y de mayor tamaño de primeros episodios psicóticos.

De este modo, nuestros resultados aportan nuevas evidencias acerca del papel que en la práctica clínica puede tener el gen del BDNF. De nuestros resultados destacamos dos puntos importantes; en primer lugar, la frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo Val66Met del BDNF podría incluirse como potencial criterio y marcador en la evaluación y manejo de tratamientos para controlar la sintomatología negativa adaptados a cada paciente en particular. En segundo lugar, podría operar como biomarcador en programas de intervención temprana y políticas preventivas en personas de riesgo de padecer una cronificación de la enfermedad con predominancia de sintomatología negativa y, por tanto, de curso deficitario.

Derivado de los resultados del tercer estudio, se evidencia que la evaluación del ajuste premórbido y la adecuada estabilización de los síntomas negativos tras un primer episodio psicótico es de máximo interés clínico. Y es que realizar una intervención rápida y focalizada en tales dominios puede elucidar el posible deterioro funcional a largo plazo. De nuevo, es de máximo interés incrementar la investigación a nivel longitudinal para estudiar el patrón evolutivo de esta sintomatología y los posibles factores que la pueden exacerbar.

En conclusión, debemos incidir en la importancia de seguir la línea de investigación de la presente tesis doctoral para el mejor conocimiento de los síntomas negativos en la esquizofrenia, tanto en lo que refiere a su evaluación y a su patrón evolutivo, como a posibles marcadores genéticos y clínicos que puedan desempeñar un papel predictor de su severidad a largo plazo. Únicamente de este modo se puede realizar una búsqueda correcta de nuevas dianas de tratamiento psicológico y farmacológico que traten de modificar el curso natural de esta enfermedad y permitan realizar una medicina personalizada en la que el funcionamiento psicosocial, la autonomía y la calidad de vida de la persona con esquizofrenia sean el principal objetivo de intervención.





6

Conclusiones

CONCLUSIONES

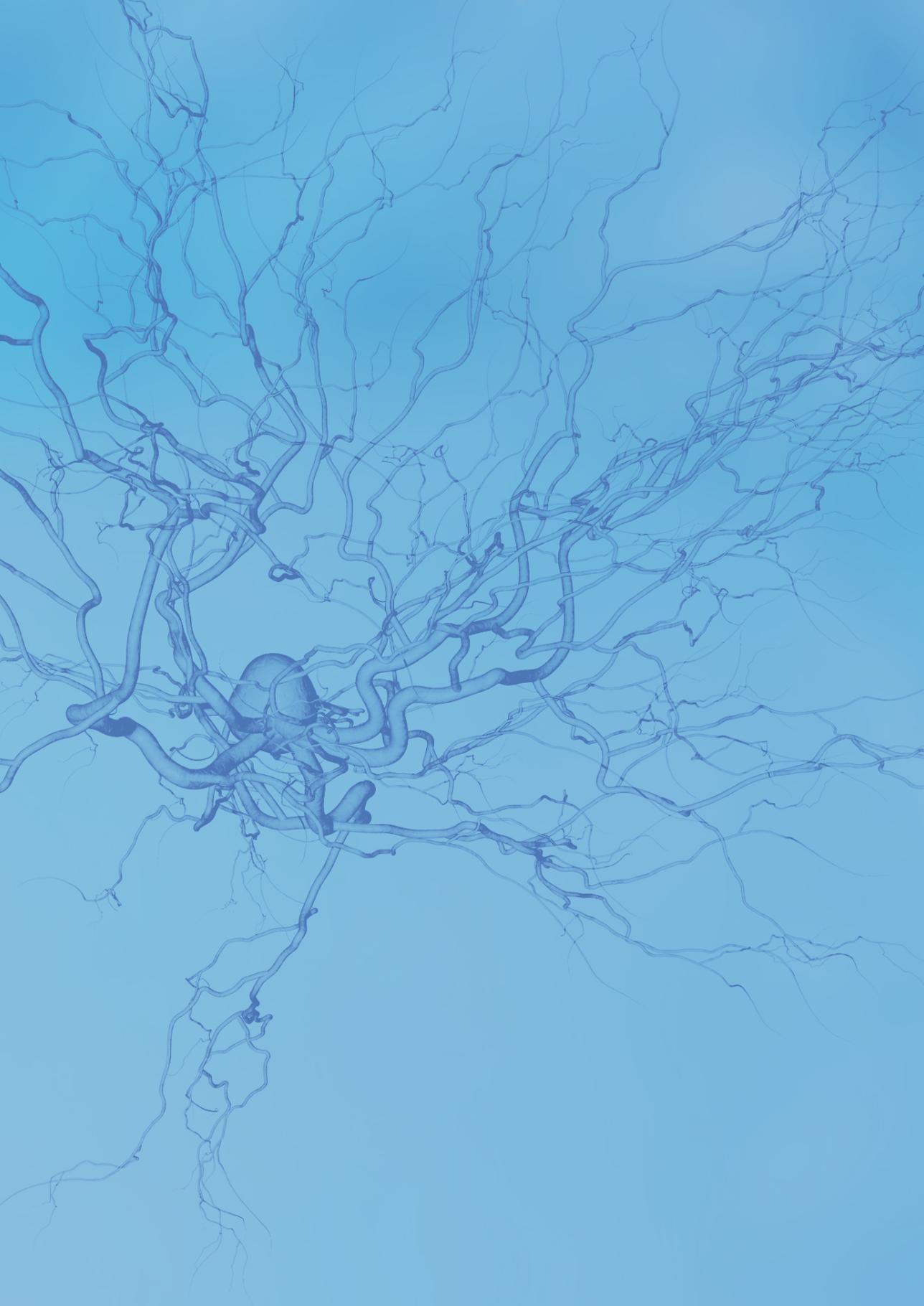
1. La versión traducida y validada al español de la CAINS muestra características psicométricas robustas. Esta escala es fiable en la medición y evaluación de los síntomas negativos en personas diagnosticadas de esquizofrenia en comparación con otros instrumentos de evaluación disponibles destinados al mismo uso (como la subescala negativa de la PANSS y la SANS). Además, es una escala válida para la correcta discriminación de los síntomas negativos de otros síntomas, como pueden ser los depresivos y/o motores.
2. El polimorfismo Val66Met del BDNF puede considerarse un potencial marcador genético de la severidad de la sintomatología negativa en personas con un primer episodio psicótico de esquizofrenia, pero no un marcador específico *per se* de la enfermedad ni de otros dominios clínicos, como podrían ser la sintomatología positiva o el funcionamiento cognitivo.
3. No existen diferencias significativas en la frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo Val66Met del BDNF entre el grupo de personas con un primer episodio de esquizofrenia y el grupo control.
4. No existen diferencias significativas en la frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo Val66Met del BDNF en lo que al rendimiento cognitivo se refiere, tanto en el grupo de pacientes como en el de controles.
5. En el grupo de personas con un primer episodio de esquizofrenia, los portadores del alelo Met del polimorfismo Val66Met del BDNF presentan una mayor severidad de la sintomatología negativa, pero no de la positiva, en comparación con los pacientes homocigotos Val/Val.
6. En personas con un primer episodio psicótico de esquizofrenia se mostró una reducción en la gravedad de la sintomatología negativa al año de seguimiento tras el primer episodio psicótico. Esta reducción se mantuvo estable y sin cambios significativos hasta los dos años, lo que sugiere una posible estabilización de la sintomatología negativa tras períodos más largos de evolución.
7. Un peor ajuste premórbido y mayor severidad de la sintomatología negativa al inicio de la enfermedad (tras un primer episodio psicótico) desempeñan un papel predictor de la gravedad de la sintomatología negativa a los dos años de evolución.

CONCLUSIONS (Català)

1. La versió traduïda i validada a l'espanyol de la CAINS presenta unes característiques psicomètriques robustes. L'escala és fiable en l'avaluació dels símptomes negatius en persones diagnosticades d'esquizofrènia en comparació d'altres instruments d'avaluació disponibles destinats al mateix ús (com són la subescala negativa de la PANSS i la SANS). A més, és una escala vàlida per a la correcta discriminació dels símptomes negatius d'altres símptomes, com poden ser els depressius i/o motors.
2. El polimorfisme Val66Met del BDNF pot considerar-se un potencial marcador genètic de la severitat en la simptomatologia negativa en persones amb un primer episodi psicòtic d'esquizofrènia, però no un marcador específic *per se* de la malaltia ni d'altres dominis clínics, com podrien ser la simptomatologia positiva o el funcionament cognitiu.
3. No existeixen diferències significatives en la freqüència al·lèlica i genotípica del polimorfisme Val66Met del BDNF entre el grup de persones amb un primer episodi d'esquizofrènia i el grup control.
4. No existeixen diferències significatives en la freqüència al·lèlica i genotípica del polimorfisme Val66Met del BDNF pel que fa al rendiment cognitiu, tant en el grup de pacients com en el grup de controls.
5. En el grup de persones amb un primer episodi d'esquizofrènia, els portadors de l'al·lel Met del polimorfisme Val66Met del BDNF presentaran una major severitat de la simptomatologia negativa, però no en la positiva, en comparació als pacients homocigots Val/Val.
6. En persones amb un primer episodi d'esquizofrènia es va mostrar una reducció en la gravetat de la simptomatologia negativa a l'any de seguiment després del primer episodi psicòtic. Aquesta reducció es va mantenir estable i sense canvis significatius fins als dos anys de seguiment, la qual cosa suggereix una possible estabilització de la simptomatologia negativa després de períodes més llargs d'evolució.
7. Un pitjor ajust premòrbid i una major simptomatologia negativa a l'inici de la malaltia (després del primer episodi psicòtic) exerceixen un paper predictor de la gravetat de la simptomatologia negativa als dos anys d'evolució.

CONCLUSIONS (English)

1. The translated and validated Spanish version of the CAINS shows robust psychometric characteristics. It is reliable in measuring and evaluating negative symptoms in people diagnosed with schizophrenia compared to other available instruments (such as the negative subscale of the PANSS and the SANS). In addition, it is a valid scale for a correct discrimination of the negative symptoms of other symptoms, such as depressive and/or motor symptoms.
2. The BDNF Val66Met polymorphism may be considered a potential genetic marker of severity in negative symptomatology in people with a first psychotic episode of schizophrenia, but not a specific marker of the disease and other clinical domains, such as the positive symptomatology or cognitive functioning.
3. There are no significant differences in the allele frequency of the BDNF Val66Met polymorphism between patients diagnosed with schizophrenia and the control group.
4. The allele frequency of the BDNF Val66Met polymorphism does not appear to have an impact on cognitive performance, both in the patient and in the control group.
5. In people with a first episode of schizophrenia, the Met-carriers of the BDNF Val66Met polymorphism will present a greater severity in negative symptomatology, but not in the positive, compared to the Val/Val homozygous patients.
6. In people with as first episode of schizophrenia, there was a reduction in the severity of the negative symptomatology at the year of follow-up after the first psychotic episode. This remained stable and without significant changes for two years, which suggests a possible stabilization of this symptomatology throughout the illness course.
7. A poorer premorbid adjustment and a greater negative symptomatology at the onset of the illness (after the first episode) can play a long-term predictive role of the severity of the negative symptomatology.





7

Estudios

Estudio 1



Valiente-Gómez A*, Mezquida G*, Romaguera A, Vilardebò I, Andrés H, Granados B, Larrubia J, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Sarró S, Bernardo M. **Validation of the Spanish version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS).**

Schizophrenia Research 2015; 16(1-3): 104-109.

FI=4,453; Cuartil:1



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres

Validation of the Spanish version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS)



Alicia Valiente-Gómez^{a,b,c,d,1}, Gisela Mezquida^{d,e,1}, Anna Romaguera^{a,b,c}, Irene Vilardebò^e, Helena Andrés^f, Blanca Granados^f, Jesús Larrubia^f, Edith Pomarol-Clotet^{a,c}, Peter J. McKenna^{a,c}, Salvador Sarró^{a,c,*}, Miguel Bernardo^{c,d,e,g}

^a FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona, Spain

^b Benito Menni Complex Assistencial en Salut Mental, Sant Boi de Llobregat, Spain

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

^d Programa de Doctorat. Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

^e Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Neuroscience Institute, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain

^f Centro Neuropsiquiátrico Nuestra Señora del Carmen. Hermanas Hospitalarias, Zaragoza, Spain

^g Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 February 2015

Received in revised form 21 May 2015

Accepted 7 June 2015

Available online 23 June 2015

Keywords:

Negative symptoms

Schizophrenia

Assessment

Rating scale

Validation

ABSTRACT

Negative symptoms are a core feature of schizophrenia and their reliable and valid assessment is a prerequisite for developing effective therapeutic interventions. This study examined the psychometric properties and validity of the Spanish version of a new rating instrument, the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). Outpatients and inpatients ($N = 100$) with DSM-IV schizophrenia were administered the translated CAINS, the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS). A subsample ($N = 46$) was rated for Parkinsonism using the Extrapyramidal Symptoms Rating Scale (ESRS). The scale showed good inter-rater and intrarater reliability. Both the CAINS overall and the subscales for motivation/pleasure (CAINS-Map) and expression (CAINS-Exp) scores correlated significantly with the SANS and PANSS negative symptom scale. Significant correlations with positive symptoms and general psychopathology were also found, but these reduced and mostly became insignificant when overall severity of illness was controlled for. Significant correlations with depression also disappeared when severity was controlled for. There was a trend-level correlation between the CAINS total score and Parkinsonism, which reflected an association with the CAINS-Exp subscale only. Factor analysis revealed a two-dimensional structure that explained the 67.44% of the variance. Overall, the Spanish version of the CAINS appears to be a valid tool for measuring negative symptoms in schizophrenia.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Although delusions, hallucinations, and formal thought disorder tend to be the most arresting aspects of the clinical picture of schizophrenia, negative symptoms, so named because they represent a loss of normal function, are also important (Bernardo and Mezquida, 2014). Thus, they underlie much of the social and occupational disability associated with the disorder (Foussias and Remington, 2010), and they are less responsive to antipsychotic treatment than positive symptoms (Stahl and Buckley, 2007). The development of new therapies for negative symptoms has been identified as a critical aim of schizophrenia

research (Kane, 2013; Kirkpatrick et al., 2006; Marder and Kirkpatrick, 2014), and this depends on instruments that can measure them in a reliable, valid, and sensitive way (Blanchard et al., 2011).

The best-known of several available rating scales for negative symptoms is Andreasen's Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1982) which went on to achieve very wide usage. Although detailed and rigorous, this scale is now recognized to have limitations. One of these is that as well as rating anhedonia/associativity, avolition, flattening of affect, and alogia, there was also a subscale for attentional impairment, something that at least partly reflects cognitive impairment rather than negative symptoms per se (Blanchard et al., 2011). Another is that the SANS anhedonia/associativity subscale failed to distinguish between anticipatory pleasure and pleasure experienced while engaging in an activity; increasing evidence suggests that only the former is affected in schizophrenia (Barch, 2013; Blanchard et al., 2011). Other scales developed in the years after the SANS face similar criticisms (Alphs et al., 1989; Axelrod and Alphs, 1993; Mortimer

* Corresponding author at: FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, C/ Dr. Antoni Pujadas, 38, E-08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 652 99 99; fax: +34 93 640 02 68.

E-mail address: ssarro@fidmag.com (S. Sarró).

¹ Both authors contributed equally to this work.

et al., 1989), as do negative symptom subscales derived from general symptom scales such as the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987; Peralta and Cuesta, 1994) and the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall and Gorham, 1962).

In a review of the concept of negative symptoms, the National Institute of Mental Health's (NIMH) Consensus Development Conference on Negative Symptoms (Kirkpatrick et al., 2006) recommended the development of new rating instruments. Since then, two new scales have appeared: the Brief Negative Symptom Scale (BNSS) (Kirkpatrick et al., 2011) and the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS) (Kring et al., 2013). The BNSS is a 13-item scale whose stated aim was to be quick and easy to administer (Kirkpatrick et al., 2011), and it has been validated to Spanish by Mané et al. (2014). The CAINS (Horan et al., 2011; Kring et al., 2013), on the other hand, takes the form of a semi-structured interview lasting approximately 30 minutes, which samples the consensus domains of blunted affect, avolition, asociality, anhedonia, and avolition by means of 13 separate items. These items are rated on a five-point (of 0–4) scale, assisted by a user manual and standardized training videos. This scale is made up of two subscales covering 'motivation/pleasure' (CAINS-Map, whose items include recreation, social and vocational expected pleasure, and motivation) and 'expression' (CAINS-Exp, whose items include vocal prosody, gestures, facial and speech). A psychometric study by Kring et al. (2013) found good internal consistency and test–retest reliability and high inter-rater reliability. Ratings also showed convergent validity with other negative symptoms scales, and there was good discriminant validity with scales measuring other domains of psychopathology, although the CAINS-Map subscale was also found to be modestly correlated with positive symptoms.

The CAINS has so far been translated into Mandarin and Cantonese (Chan et al., 2015) and German (Engel et al., 2014). Given that Spanish is one of the most spoken languages in the world, this study aimed to provide reliability and validity data for clinical and research use in Spanish-speaking populations.

2. Methods

2.1. Participants

Participants in the study were 100 patients recruited from the inpatient ($n = 28$) and outpatient ($n = 72$) services of three hospitals, Benito Menni Complex Asistencial en Salud Mental ($n = 46$), Centro Neuropsiquiátrico Nuestra Señora del Carmen ($n = 30$), and Hospital Clínic de Barcelona ($n = 24$). They all met *DSM-IV* criteria for schizophrenia (American Psychiatric Association, 2000), based on an interview by two psychiatrists (the treating clinician and a psychiatrist on the research team), plus review of clinical history. Patients were excluded if they a) were younger than 18 or older than 65, b) had a history of brain trauma or neurological disease, or c) had shown alcohol/substance abuse within 12 months prior to participation.

The study protocol was approved by the two relevant local research ethics committees. In accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki, all subjects were informed in detail about the procedure and gave written informed consent for their participation in the study.

2.2. Procedure

The CAINS (Kring et al., 2013) was translated into Spanish by two researchers fluent in English and Spanish (GM and IV) with prior agreement from the developers of the original scale. A final consensus version was discussed in a panel with clinically experienced colleagues and was then back-translated into English by one translator. The translation was compared with the original English version, and no further changes were found to be necessary. The CAINS manual was also translated into Spanish (see supplementary material).

The raters (five psychiatrists and two clinical psychologists) attended a training workshop (1 day, approximately 8 hours) to learn the administration and scoring for the CAINS and other measures. This workshop included didactic teaching, review of the manual, and joint assessment of video-recorded patient interviews. All raters also rated five patients jointly.

2.3. Reliability

To examine inter-rater reliability, two evaluators jointly interviewed and then independently rated all 100 patients on the CAINS. In order to assess the intra-rater reliability, 13 patients were video-recorded, and the interviews were evaluated twice, separated by 5 days, by the same rater.

2.4. Validity

For convergent validity, one of the two raters (the same one in all cases) also administered the PANSS (i.e. for its negative symptoms subscale) and the SANS. Overall severity of illness was also measured using the Clinical Global Impression (CGI) (Guy, 1976). The patient assessment (CAINS, PANSS, SANS) lasted about 90 minutes in total and the order of the symptom measures was randomized.

Discriminant validity with respect to other schizophrenic symptom classes was examined using the positive and general psychopathology subscales of the PANSS. For depression, we rated patients on the Spanish version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Addington et al., 1990; Sarró et al., 2004) and also on the PANSS depression subscale (PANSS-D) (El Yazaji et al., 2002); this combines scores on the G1 (somatic concerns), G2 (anxiety), G3 (guilt feelings), and G6 (depression).

Sensitivity of the CAINS to Parkinsonism was by rating patients on the Extrapyramidal Symptoms Rating scale (ESRS) (Chouinard and Margolese, 2005). This part of the assessment was restricted to the 46 patients from one of the centers (Benito Menni CASM) where two of the raters (AR and AV-G) had received training on the scale and had jointly rated patients on a regular basis. The patients were examined following a standard protocol (while seated, standing, and walking, and using 'activation' procedures such as touching the thumb of each hand to each finger in turn, holding the arms out with the wrists flexed, reciting the months of the year backwards).

2.5. Statistical analysis

Inter-rater and intra-rater reliability were examined using the Intraclass Correlation Coefficient (ICC) (Lord and Novick, 1968). Internal consistency was tested by means of Cronbach's alpha (Cronbach and Warrington, 1951), calculated for both subscales and the total scale.

Construct validity was also examined. For this, we used exploratory factor analysis using principal axis extraction with promax rotation to identify the underlying dimensions of the scale.

All analyses were carried out using SPSS version 17.0.

3. Results

3.1. Demographic and clinical characteristics of the sample

Demographic and clinical data are shown in Table 1. The sample was predominantly (74%) male. Overall severity of illness rated using the CGI ranged from 2 to 7 (mean 4.20).

Seventy-one subjects were on treatment with second-generation antipsychotics (mean chlorpromazine equivalent dose in mg: 406.76 ± 307.28 ; minimum 92, maximum 1432) and five with first-generation antipsychotics (mean chlorpromazine equivalent dose in mg: 332.7 ± 263.43 ; minimum 29, maximum 668); 24 were taking

Table 1

Descriptive characteristics of the sample at evaluation (N = 100).

	N	%
Gender		
Male	74	74
Female	26	26
Resource		
Inpatients	31	33
Outpatients	62	67
Marital status ^a		
Never married	79	86
Married	7	8
Divorced	6	6
Educational level ^b		
Never schooled	9	10
Up to 5 years	24	26
5–8 years	39	43
8–11 years	10	11
Over 11 years	9	10
Medications		
Atypical antipsychotics only	69	69
Conventional antipsychotics only	5	5
Both	26	26
	Mean	SD
Age (years)	40.98	12.5
CAINS	24.58	11.1
Motivation and pleasure subscale	17.88	8.69
Expression subscale	6.70	3.60
PANSS Total score ^c	72.52	20.67
PANSS positive subscale ^c	15.77	7.45
PANSS negative subscale ^c	21.58	5.98
PANSS general psychopathology subscale ^c	35.16	10.50
SANS	36.68	17.78
Parkinsonism (ESRS) ^d	8.89	5.02
CDSS	3.12	3.91
CGI score ^e	4.20	1.02

Abbreviations: CAINS: Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms; CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CGI: Clinical Global Impression severity; ESRS: Extrapyramidal Symptom Rating Scale; GAF: Global Assessment of Functioning; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SD: Standard deviation.

^a Data missing for 8 patients.

^b Data missing for 9 patients.

^c Data missing for 3 patients.

^d Data from 45 patients.

^e Data missing for 5 patients.

both types (mean chlorpromazine equivalent dose in mg: 939.29 ± 476.02; minimum 164, maximum 1744).

3.2. Rater agreement

Inter-rater reliability was found to be high for the CAINS individual items (ICC > 0.87) and for the total score (ICC = 0.97) (see Table 2). Inter-rater reliability was also high for the two subscale scores (CAINS-Map = 0.97; CAINS Exp = 0.92).

Intra-rater reliability was also high, with an ICC of 0.98 for the total CAINS score and 0.98 for the CAINS-Map and 0.87 for CAINS-Exp subscales (see Table 3).

3.3. Internal consistency

This was high for the total score scale (Cronbach's alpha = 0.93) and for the CAINS-Map (alpha = 0.93) and CAINS-Exp subscales (alpha = 0.93). Cronbach's alphas for the individual items are shown in Table 4.

3.4. Convergent validity

The CAINS total score was correlated with the SANS global score at $r = 0.88$ ($p < 0.001$) and the PANSS negative subscale score at

Table 2

Inter-rater reliability (N = 100).

		ICC (95 %CI)	p
Item 1	Social, family relationships	0.920 (0.881–0.946)	<0.001
Item 2	Social, friendships	0.908 (0.863–0.938)	<0.001
Item 3	Social, past-week pleasure	0.906 (0.860–0.937)	<0.001
Item 4	Social, expected pleasure	0.918 (0.878–0.945)	<0.001
Item 5	Vocational, motivation	0.953 (0.929–0.968)	<0.001
Item 6	Vocational, expected pleasure	0.955 (0.933–0.970)	<0.001
Item 7	Recreation, motivation	0.884 (0.827–0.922)	<0.001
Item 8	Recreation, past-week pleasure	0.931 (0.897–0.954)	<0.001
Item 9	Recreation, expected pleasure	0.898 (0.848–0.931)	<0.001
Item 10	Expression, facial	0.883 (0.826–0.922)	<0.001
Item 11	Expression, vocal prosody	0.869 (0.805–0.912)	<0.001
Item 12	Expression, gestures	0.873 (0.811–0.915)	<0.001
Item 13	Expression, speech	0.902 (0.853–0.934)	<0.001
CAINS Total score		0.973 (0.959–0.982)	<0.001
CAINS Map scale (items 1–9)		0.970 (0.959–0.982)	<0.001
CAINS Exp scale (items 10–13)		0.921 (0.883–0.947)	<0.001

Abbreviations: CAINS: Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms; Exp: Expression subscale; Map: Motivation and pleasure subscale.

$r = 0.75$ ($p < 0.001$). Findings were similar with the CAINS-Map subscale (SANS: $r = 0.78$; $p < 0.001$; PANSS negative: $r = 0.65$; $p < 0.001$) and the CAINS-Exp subscale (SANS: $r = 0.84$; $p < 0.001$; PANSS negative: $r = 0.75$; $p < 0.001$).

Correlations between the CAINS-Map and CAINS-Exp and the four subscales of the SANS (ie excluding attentional impairment) are shown in Table 5. Once again, the values were uniformly significant and mostly at a similar high level as with the SANS and PANSS total scores. However, somewhat lower correlations (< 0.60) were observed between CAINS-Map and SANS avolition and CAINS-Map and SANS avolition, whereas the corresponding correlations with CAINS-Exp were higher (0.86 and 0.76).

3.5. Discriminant validity

As shown in Table 6, the CAINS total score was found to correlate significantly with the PANSS positive score and with the PANSS general psychopathology score. Significant positive correlations were also seen for the CAINS-Map and CAINS-Exp subscales. However, the CAINS total score (and also the two subscale scores) was also found to correlate significantly with overall severity of illness measured using the CGI, as did these other two PANSS symptom measures. This raises the possibility that independent correlations between these symptom

Table 3

Intra-rater reliability (N = 13; 26 evaluations).

		ICC (95 %CI)	p
Item 1	Social, family relationships	0.906 (0.790–0.958)	<0.001
Item 2	Social, friendships	0.925 (0.833–0.966)	<0.001
Item 3	Social, past-week pleasure	0.965 (0.923–0.984)	<0.001
Item 4	Social, expected pleasure	0.958 (0.906–0.981)	<0.001
Item 5	Vocational, motivation	0.960 (0.910–0.982)	<0.001
Item 6	Vocational, expected pleasure	0.982 (0.961–0.992)	<0.001
Item 7	Recreation, motivation	0.902 (0.794–0.959)	<0.001
Item 8	Recreation, past-week pleasure	0.931 (0.845–0.969)	<0.001
Item 9	Recreation, expected pleasure	0.937 (0.860–0.972)	<0.001
Item 10	Expression, facial	0.920 (0.821–0.964)	<0.001
Item 11	Expression, vocal prosody	0.854 (0.675–0.935)	<0.001
Item 12	Expression, gestures	0.851 (0.669–0.933)	<0.001
Item 13	Expression, speech	0.746 (0.434–0.886)	<0.001
CAINS Total score		0.977 (0.949–0.990)	<0.001
CAINS Map scale (items 1–9)		0.985 (0.966–0.993)	<0.001
CAINS Exp scale (items 10–13)		0.874 (0.720–0.944)	<0.001

Abbreviations: CAINS: Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms; Exp: Expression subscale; Map: Motivation and pleasure subscale.

Table 4
Internal consistency of the CAINS individual items (N = 100).

		Mean value if item deleted	SD value if item deleted	Item–total correlation	Cronbach's α if item deleted
Item 1	Social, family relationships	23.04	106.10	0.73	0.928
Item 2	Social, friendships	22.61	103.37	0.77	0.927
Item 3	Social, past-week pleasure	22.72	103.90	0.72	0.928
Item 4	Social, expected pleasure	22.82	103.32	0.75	0.928
Item 5	Vocational, motivation	22.14	101.92	0.71	0.929
Item 6	Vocational, expected pleasure	21.76	102.25	0.66	0.932
Item 7	Recreation, motivation	22.74	104.92	0.75	0.928
Item 8	Recreation, past-week pleasure	22.79	105.40	0.74	0.928
Item 9	Recreation, expected pleasure	22.72	105.05	0.72	0.928
Item 10	Expression, facial	22.72	109.07	0.68	0.930
Item 11	Expression, vocal prosody	22.87	108.42	0.62	0.932
Item 12	Expression, gestures	22.88	109.76	0.64	0.931
Item 13	Expression, speech	23.15	108.84	0.64	0.931

Abbreviations: CAINS: Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms.

classes and overall severity of illness might be acting as a confounding factor (see the discussion for more explanation of this possibility). Re-examining the correlations with CGI score as a covariate revealed that the CAINS total score continued to correlate significantly with the SANS global score and PANSS negative subscale score, but the correlations with PANSS positive subscale scores and PANSS general psychopathology were reduced to nonsignificance. Correlations between the CAINS-Map and CAINS-Exp scores also reduced substantially but remained significant in two of the four correlations (see Table 6).

The CAINS total and two subscale scores were found to correlate significantly with depressive symptoms as measured by both the CDSS and the PANSS-D (see Table 6). All these correlations were reduced to nonsignificance when CGI score was entered as a covariate.

CAINS total score was correlated with ESRs Parkinsonism at trend level ($r = 0.28, p = 0.06$). The correlation with the CAINS-Map subscale, which rates pleasure and motivation, was smaller and not significant ($r = 0.22, p = 0.14$). However, the correlation with CAINS-Exp, which measures objective aspects of affective flattening, was significant ($r = 0.38, p = 0.009$).

3.6. CAINS structure

Factor analysis revealed two factors with eigenvalues of > 1 . The first factor explained a 54.20% of the variance and the second a 13.23%. The two factors were correlated at 0.55. The factor loadings of the individual CAINS items on these two factors are shown in Table 7. Items in the CAINS-Map and CAINS-exp subscales loaded clearly differentially on the two factors, although 6/13 items loaded at ≥ 0.5 on both factors.

4. Discussion

The results of this study suggest that the Spanish version of the CAINS is, like the original, a reliable and valid instrument for measuring negative symptoms in patients with schizophrenia. Inter-rater reliability was high, with ICC values of > 0.9 for the total scale score and for the motivation/pleasure and expression subscales. These results are similar

to those obtained by Kring et al. (2013) in the original scale (0.93 for motivation/pleasure and 0.77 for the expression scale) and by Engel et al. (2014) in the German validation (0.94 for the total score). The intra-rater reliability was also good, with all 13 items reaching ICC values > 0.7 . Finally, at $\alpha = 0.93$, the internal consistency compared favorably to that reported by Kring et al. (2013) of 0.74 and Engel et al. (2014) of 0.87 in the German version.

In terms of validity, as expected, the CAINS total score showed significant correlations with both the SANS and the PANSS negative subscale. With respect to the PANSS, it is interesting to note that this scale showed a higher correlation with the CAINS-Exp ($r = 0.75$) than with the CAINS-Map (0.65), which may reflect the fact that this scale contains no items directly relating to lack of motivation and anhedonia. We also found, however, significant correlations with the positive and general psychopathology subscales of the PANSS. This finding echoes that of Kring et al. (2013) in the original version of the scale, who found a significant correlation with positive symptoms rated on the BPRS. This finding is unexpected and the simple interpretation, that the CAINS is sensitive to positive and nonspecific symptoms in schizophrenia, is highly counter-intuitive. For this reason, we examined another possible explanation, that associations between individual classes of symptoms and overall severity of illness might have been exerting a confounding effect. This possibility is plausible—the more severe the illness is overall, the more likely it will be that positive, negative, and any other individual class of symptoms will themselves be more severe—and is supported by findings from a study by Kay et al. (1986), who found that positive and negative subscales of the BPRS were both significantly correlated with the BPRS total score. When we controlled for overall severity of illness, the correlations with positive symptoms and general psychopathology, but not those with negative symptoms, became insignificant for the CAINS total score and also reduced substantially for the CAINS-Map and CAINS-Exp subscales (although they remained significant in two cases). Overall, this interpretation appears to receive support, but it is not definitive and other possible interpretations could also be considered.

The CAINS total score was found to correlate significantly with scores on both measures of depression employed, the Calgary scale for depression in schizophrenic patients and a depression subscale derived from the PANSS. One interpretation of this finding is that the CAINS is sensitive to secondary and primary negative symptoms, i.e. retardation and lack of facial emotion due to depressed mood rather than negative symptoms themselves. However, both these correlations also reduced to nonsignificance when overall severity of illness was controlled for. An explanation in terms of correlations between depression and overall severity of illness may again therefore be possible.

It is widely accepted that Parkinsonism represents an important confounding factor in the measurement of negative symptoms. Our findings here were more nuanced than those of Kring et al. (2013),

Table 5
Convergent validity of the CAINS (N = 100).

	CAINS	CAINS-Map	CAINS-Exp
SANS total	0.88*	0.78*	0.84*
Blunted affect	0.74*	0.59*	0.86*
Alogia	0.64*	0.51*	0.77*
Avolition	0.76*	0.72*	0.60*
Anhedonia /asociality	0.84*	0.82*	0.61*

Abbreviations: CAINS: Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms; Exp: Expression subscale; Map: Motivation and pleasure subscale.

* Correlation significant at $p < 0.01$.

Table 6
Discriminant validity of the CAINS (N = 97).

	CAINS	CAINS Map	CAINS Exp	CDSS	PANSS depression	PANSS positive	PANSS GP	Parkinsonism
CAINS	1							
CAINS Map	0.96**	1						
CAINS Exp	0.76**	0.56**	1					
CDSS	0.35**	0.34**	0.27**	1				
PANSS depression	0.38**	0.39**	0.23**	0.59**	1			
PANSS positive subscale	0.46**	0.51**	0.19	0.21*	0.52**	1		
PANSS GP subscale	0.60**	0.60**	0.42**	0.42**	0.80**	0.80**	1	
Parkinsonism (ESRS subscale) ^a	0.28	0.22	0.38**	0.46**	0.27	0.34*	0.40**	1
CGI as covariable (N = 89)								
CAINS	1							
CDSS Map	0.91**	1						
CDSS Exp	0.60**	0.23*	1					
CDSS	0.21	0.19	0.12	1				
PANSS depression	0.12	0.14	0.02	0.56**	1			
PANSS positive subscale	0	0.12	-0.24*	0.03	0.36**	1		
PANSS GP subscale	0.243	0.25*	0.09	0.30**	0.78**	0.65**	1	
Parkinsonism (ESRS subscale) ^b	-0.293	-0.38*	0.03	0.14	0.07	0.05	0.44	1

Abbreviations: CAINS: Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms; CDSS: Calgary Depression Scale for Schizophrenia; ESRS: Extrapyramidal Symptom Rating Scale; CAINS Exp: CAINS Expression subscale; CAINS Map: CAINS Motivation and pleasure subscale; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS GP: PANSS General Psychopathology; CGI: Clinical Global Impressions scale.

** Correlation significant at $p < 0.01$.

* Correlation significant at $p < 0.05$.

^a Data from 45 patients.

^b Data from 38 patients.

who found correlations that were close to zero between scores on the Simpson–Angus Parkinsonism scale and both the CAINS-Map and CAINS-Exp. In our study, there is a nearly significant correlation between CAINS total score and Parkinsonism as measured using the ESRS ($r = 0.28$, $p = 0.06$). This was due to a nonsignificant correlation with CAINS-Map ($r = 0.22$, $p = 0.14$) but a considerably higher and significant correlation with CAINS-Exp ($r = 0.38$, $p = 0.009$). This pattern of correlations makes intuitive sense: the CAINS-Map subscale is based on patients' accounts of their of motivation, interest, and emotion, as well as reports of actual engagement in relevant social, vocational, and recreational activities, where little overlap with Parkinsonism would be expected. In contrast, the CAINS-Exp subscale is made up of objective ratings of facial expression, gestures, vocal prosody, and speech output, all of which are reduced in both Parkinsonism and in patients with negative symptoms.

Factor analysis of the CAINS revealed evidence of a two-factor structure. This finding is similar to findings with the English language version (Horan et al., 2011; Kring et al., 2013) and the Chinese version (Chan et al., 2015), although it should be noted that in Kring et al.'s (2013) original study, the first factor corresponded to the CAINS-Exp scale, whereas in our study, it was the CAINS-Map. As noted by Blanchard and Cohen (2006), studies using other symptom scales like the SANS

(Andreasen, 1982), the PANSS (Liemburg et al., 2013), or the BNSS (Strauss et al., 2012) have also provided evidence for a two-factor structure, with one corresponding to 'expressive deficits' and the other to 'social amotivation'. However, it should be noted that our results were not completely clear-cut, first because several items rating highly on each of the two factors also rated at 0.5–0.6 on the other, and secondly, because the two factors were themselves correlated at 0.55.

Overall, this study demonstrates that the Spanish version of the CAINS has robust psychometric properties and validity in the sense of showing strong correlations with other negative symptoms scales, similar to the original English-language version. A limitation is that we found discriminant validity to be weaker than in the original version, with significant correlations also being found with positive symptoms, general psychopathology and depression. There is, however, a potential explanation for this latter finding in terms of the confounding effects of severity of illness.

Funding body agreements and policies

This work was supported by the Catalanian Government (2014-SGR-1573 to the Research Unit of FIDMAG and 2014-SGR-441 to Barcelona Clinic Schizophrenia Unit) and several grants from the Plan Nacional de I+D+i and co-funded by the Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación and the European Regional Development Fund (FEDER): Miguel Servet Research Contracts (CP10/00596 to EP-C), Rio Hortega Research Contract (CM12/0183 to AV-G and CM14/0048 to AR) and FI-DGR-2013 Contract of the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) (2015 FL_B2 00100) to GM. These funding organizations played no role in the study design; in the collection, analysis and interpretation of the data; in the writing of the manuscript, and in the decision to submit the paper for publication.

Contributors

Drs. Bernardo, Mezquida, Pomarol-Clotet, Sarró, Valiente-Gómez and Vilardebo, were involved in the design of the study. Drs. Mezquida and Vilardebo were in charge of the translation process. Drs. Andrés, Granados, Larrubia, Mezquida, Romaguera, Valiente-Gómez and Vilardebo participated in the recruitment, clinical evaluation and data acquisition. Drs. Mezquida and Valiente-Gómez were principally responsible for data pooling and Drs. Sarró, Valiente-Gómez undertook the statistical analysis. Drs. Bernardo, McKenna,

Table 7
Two-factor solution for the CAINS Items (N = 100).

Structure Matrix		Factor 1	Factor 2
Item 1	Social, family relationships	0.76	0.50
Item 2	Social, friendships	0.79	0.50
Item 3	Social, past-week pleasure	0.78	0.46
Item 4	Social, expected pleasure	0.80	0.50
Item 5	Vocational, motivation	0.70	0.51
Item 6	Vocational, expected pleasure	0.62	0.55
Item 7	Recreation, motivation	0.84	0.41
Item 8	Recreation, past-week pleasure	0.87	0.37
Item 9	Recreation, expected pleasure	0.85	0.38
Item 10	Expression, vocal prosody	0.53	0.88
Item 11	Expression, gestures	0.45	0.92
Item 12	Expression, facial	0.47	0.91
Item 13	Expression, speech	0.49	0.80

Abbreviations: CAINS: Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms.

Mezquida, Sarró and Valiente-Gómez, were responsible for preparation of the final version of the manuscript.

All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

All other authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

We thank all participants for their participation and Drs. P. Pablo Padilla from Centro Neuropsiquiátrico Nuestra Señora del Carmen and Josep Treserra from Benito Menni CASM for their kindly support to this study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.006>.

References

- Addington, D., Addington, J., Schissel, B., 1990. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr. Res.* 3 (4), 247–251.
- Alphs, L.D., Summerfelt, A., Lann, H., Muller, R.J., 1989. The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.* 25 (2), 159–163.
- American Psychiatric Association, 2000. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR), 4th ed., text rev. ed. (Washington, DC).
- Andreasen, N.C., 1982. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 39 (7), 784–788.
- Axelrod, B.N., Alphs, L.D., 1993. Training novice raters on the Negative Symptom Assessment Scale. *Schizophr. Res.* 9 (1), 25–28.
- Barch, D.M., 2013. The CAINS: theoretical and practical advances in the assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 170 (2), 133–135.
- Bernardo, M., Mezquida, G., 2014. Schizophrenia: a costly illness in Insights in the management of schizophrenia. Hospital Pharmacy and Europe.
- Blanchard, J.J., Cohen, A.S., 2006. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr. Bull.* 32 (2), 238–245.
- Blanchard, J.J., Kring, A.M., Horan, W.P., Gur, R., 2011. Toward the next generation of negative symptom assessments: the collaboration to advance negative symptom assessment in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 37 (2), 291–299.
- Chan, R., Shi, C., Lui, S., Ho, K., Hung, K., Lam, J., Wang, Y., Cheung, E., Yu, X., 2015. Validation of the Chinese version of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): a preliminary report. *Front. Psychol.* 6 (7).
- Chouinard, G., Margolese, H.C., 2005. Manual for the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS). *Schizophr. Res.* 76 (2–3), 247–265.
- Cronbach, L.J., Warrington, W.G., 1951. Time-limit tests: estimating their reliability and degree of speeding. *Psychometrika* 16 (2), 167–188.
- El Yazaji, M., Battas, O., Agoub, M., Moussaoui, D., Gutknecht, C., Dalery, J., d'Amato, T., Saoud, M., 2002. Validity of the depressive dimension extracted from principal component analysis of the PANSS in drug-free patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 56 (1–2), 121–127.
- Engel, M., Fritzsche, A., Lincoln, T.M., 2014. Validation of the German version of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Psychiatry Res.* 220 (1–2), 659–663.
- Foussias, G., Remington, G., 2010. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophr. Bull.* 36 (2), 359–369.
- Guy, W., 1976. Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-revised. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, Rockville, Md. pp. 218–222.
- Horan, W.P., Kring, A.M., Gur, R.E., Reise, S.P., Blanchard, J.J., 2011. Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophr. Res.* 132 (2–3), 140–145.
- Kane, J.M., 2013. Tools to assess negative symptoms in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 74 (6), e12.
- Kay, S.R., Opler, L.A., Fiszbein, A., 1986. Significance of positive and negative syndromes in chronic schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 149, 439–448.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2), 261–276.
- Kirkpatrick, B., Fenton, W.S., Carpenter Jr., W.T., Marder, S.R., 2006. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr. Bull.* 32 (2), 214–219.
- Kirkpatrick, B., Strauss, G.P., Nguyen, L., Fischer, B.A., Daniel, D.G., Cienfuegos, A., Marder, S.R., 2011. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr. Bull.* 37 (2), 300–305.
- Kring, A.M., Gur, R.E., Blanchard, J.J., Horan, W.P., Reise, S.P., 2013. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am. J. Psychiatry* 170 (2), 165–172.
- Liemburg, E., Castelein, S., Stewart, R., van der Gaag, M., Aleman, A., Knegtering, H., GROUP Investigators, 2013. Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. *J. Psychiatr. Res.* 47 (6), 718–725.
- Lord, F.M., Novick, M.R., 1968. Statistical Theories of Mental Test Scores. Addison-Wesley, Reading, MA.
- Mané, A., García-Rizo, C., García-Portilla, M.P., Berge, D., Sugranyes, G., García-Alvarez, L., Bernardo, M., Bobes, J., Fernández-Egea, E., 2014. Spanish adaptation and validation of the Brief Negative Symptoms Scale. *Compr. Psychiatry* 55 (7), 1726–1729.
- Marder, S.R., Kirkpatrick, B., 2014. Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24 (5), 737–743.
- Mortimer, A.M., McKenna, P.J., Lund, C.E., Mannuzza, S., 1989. Rating of negative symptoms using the High Royds Evaluation of Negativity (HEN) scale. *Br. J. Psychiatry Suppl.* (7), 89–92.
- Overall, J.E., Gorham, D.R., 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.* 10, 799–812.
- Peralta, V., Cuesta, M.J., 1994. Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients. *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines* 22 (4), 171–177.
- Sarró, S., Duenas, R.M., Ramirez, N., Arranz, B., Martínez, R., Sanchez, J.M., Gonzalez, J.M., Salo, L., Miralles, L., San, L., 2004. Cross-cultural adaptation and validation of the Spanish version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. *Schizophr. Res.* 68 (2–3), 349–356.
- Stahl, S.M., Buckley, P.F., 2007. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr. Scand.* 115 (1), 4–11.
- Strauss, G.P., Hong, L.E., Gold, J.M., Buchanan, R.W., McMahon, R.P., Keller, W.R., Fischer, B.A., Catalano, L.T., Culbreth, A.J., Carpenter, W.T., Kirkpatrick, B., 2012. Factor structure of the Brief Negative Symptom Scale. *Schizophr. Res.* 142 (1–3), 96–98.

Estudio 2

Mezquida G, Penadés R, Cabrera B, Savulich G, Lobo A, González-Pinto A, Penzol MJ, Corripio I, Fernandez-Egea E, Gassó P, Cuesta MJ, Bernardo M, PEPs Group. [Association of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met polymorphism with negative symptoms severity, but not cognitive function, in first-episode schizophrenia spectrum disorders.](#)

European Psychiatry 2016; 38: 61-69.

FI=3,912; Cuartil: 1





Original article

Association of the *brain-derived neurotrophic factor* Val66Met polymorphism with negative symptoms severity, but not cognitive function, in first-episode schizophrenia spectrum disorders



G. Mezquida^a, R. Penadés^{a,b,c,d}, B. Cabrera^{a,d}, G. Savulich^e, A. Lobo^{d,f},
A. González-Pinto^{d,g,h}, M.J. Penzol^{d,i}, I. Corripio^{d,j,k}, E. Fernandez-Egea^{d,l},
P. Gassó^{c,m}, M.J. Cuesta^{n,o}, M. Bernardo^{a,b,c,d,*}, PEPs group¹

^a Barcelona clinic schizophrenia unit (BCSU), Institut clínic de neurociències (ICN), hospital clinic de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Department of psychiatry and clinical psychobiology, university of Barcelona, Barcelona, Spain

^c Institut d'investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

^d Biomedical research networking centre in mental health (CIBERSAM), Barcelona, Spain

^e Department of psychiatry, university of Cambridge, Cambridge, UK

^f Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), university of Zaragoza, Zaragoza, Spain

^g Araba university hospital, Bioaraba research institute, Araba, Spain

^h University of the Basque Country (UPV-EHU), Leioa, Spain

ⁱ Child and adolescent psychiatry department, hospital general universitario Gregorio Marañón, school of medicine, universidad Complutense, Madrid, Spain

^j Department of psychiatry, institut d'investigació Biomèdica-Sant Pau (IIB-SANT PAU), hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^k Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^l Behavioural and clinical neuroscience institute, university of Cambridge, Cambridge, UK

^m Department of pathological anatomy, pharmacology and microbiology, university of Barcelona, Barcelona, Spain

ⁿ Department of psychiatry, Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra, Spain

^o IdISNA, Navarra institute for health research, Navarra, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 March 2016

Received in revised form 18 April 2016

Accepted 24 April 2016

Available online

Keywords:

Schizophrenia and psychosis

Genetics

Clinical symptomatology

Neurocognition

Genotype

ABSTRACT

Objective: A functional polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene (*BDNF*) Val66Met has been associated with cognitive function and symptom severity in patients with schizophrenia. It has been suggested that the Val66Met polymorphism has a role as a modulator in a range of clinical features of the illness, including symptoms severity, therapeutic responsiveness, age of onset, brain morphology and cognitive function. However, little work has been done in first-episode schizophrenia (FES) spectrum disorders. The objective of this study is to investigate the association of the *BDNF* Val66Met polymorphism on cognitive function and clinical symptomatology in FES patients.

Methods: Using a cross-sectional design in a cohort of 204 patients with FES or a schizophrenia spectrum disorder and 204 healthy matched controls, we performed *BDNF* Val66Met genotyping and tested its relationship with cognitive testing (attention, working memory, learning/verbal memory and reasoning/problem-solving) and assessment of clinical symptom severity.

Results: There was no significant influence of the *BDNF* allele frequency on cognitive factor scores in either patients or controls. An augmented severity of negative symptoms was found in FES patients that carried the Met allele.

Conclusions: The results of this study suggest that in patients with a first-episode of schizophrenia or a schizophrenia spectrum disorder, the *BDNF* Val66Met polymorphism does not exert an influence on cognitive functioning, but is associated with negative symptoms severity. *BDNF* may serve as suitable marker of negative symptomatology severity in FES patients within the schizophrenia spectrum.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Corresponding author. Barcelona clinic schizophrenia unit, hospital clinic of Barcelona, 170, Villarroel, 08036 Barcelona, Spain. Tel.: +34932275400x3142; fax: +34932275548.

E-mail address: bernardo@clinic.ub.es (M. Bernardo).

¹ M. Bioque, C. García-Rizo, M. Parellada, C. Llorente, A. Alonso, M. Rabella, M. Martínez-Cengotitabengoa, I. González-Ortega, F. Barcones, S. del Olmo, E.J. Aguilar, M.J. Escartí, D. Bergé, R. Cortizo, E. Vieta, C. Torrent, J. Castro-Fornieles, I. Baeza, F. Contreras, A. Albacete, J. Bobes, P. Portilla, A. Zabala, R. Segarra, I. Morales-Muñoz, R. Rodríguez-Jimenez, A. Butjosa, J. Usall, S. Sarró, R. Landín-Romero, Á. Ibáñez, A. Sánchez-Torres, V. Balanzá-Martínez.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.04.011>

0924-9338/© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Schizophrenia is a complex and highly heritable disorder [1], with a strong genetic component and an estimated heritability of 81% [2]. According to evidences from previous family and association studies, it has been suggested that genetic factors are involved in the neuropathogenesis of schizophrenia [3]. Thus, investigating gene-gene interactions [4–6] might be one key to identify common susceptibility variants for complex features of the illness, including the negative symptoms and cognitive phenotypes [7].

The psychopathology of schizophrenia is clustered around four symptom dimensions: negative, positive, affective and cognitive symptoms [4,8]. Negative symptoms contribute to a poorer quality of life and decreased functional ability, to a greater degree than positive symptomatology [9,10]. “Deficit syndrome” has been proposed as a subtype of schizophrenia that is focused on the presence of primary and stable negative symptoms, differentiated from the secondary negative symptoms which appear due to other causes [11–13]. Patient subgroups with a predominance of negative symptoms differ across a range of clinical features, including treatment profile, cognitive performance, neurological correlates [14], functional outcome and quality of life [15–17].

Cognitive impairment is another core feature of schizophrenia, and not only the result of the symptomatology or treatments [18–21]. Recent studies have described a positive relationship between the presence of negative symptoms and cognitive deficits [22–24]. Of particular interest, it has been observed that cognitive deficits are largely independent of positive symptoms [24] and other psychopathological dimensions [25].

Identifying genetic markers in schizophrenia is needed to offer a number of important benefits to patient well-being, since they will probably be potential markers of diagnosis, prognosis and prediction of responses to treatment and could be useful to the identification of specific subgroups within diagnostic syndromes [26]. A subgroup of patients with schizophrenia who are characterized by a predominance of negative symptoms may be due in part to aberrant neurodevelopmental processes, which can be modified by genetic variants. Although replication studies have been inconsistent [27,28], negative symptoms have been associated with several neurotransmitter systems that are impaired in schizophrenia, such as dopaminergic, serotonergic, acetylcholinergic, gabaergic and glutamatergic systems [27].

Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) is a protein widely investigated with regard to the neurodevelopmental hypothesis, due to its role in the development and maintenance of the central nervous system in adults [29,30]. A single nucleotide polymorphism (SNP) has been described in the 5' prodomain region of the *BDNF* gene in which a valine (Val) is substituted by methionine (Met) in codon 66 (*BDNF* Val66Met) [31]. The Val variant is associated with higher neuronal *BDNF* secretory activity than the Met variant [32].

Whether the Val66Met variant of *BDNF* gene plays any roles in the pathogenesis or could be a potential biomarker for prognosis of this disorder has been a long-standing controversial issue [3]. Several studies have suggested that the Val66Met of the *BDNF* gene, also known as rs6265 or G196A, may influence the pathogenesis of several psychiatric disorders, including schizophrenia [33,34] and bipolar disorder [35], and has a known role in the modulation of several major neurotransmitter systems implicated in the pathophysiology of these disorders [29,36]. It has been suggested that the Met allele may be associated with clinical symptoms severity in chronic schizophrenia patients [37]. A recent meta-analysis has observed an association between Met/Met genotype and schizophrenia in patients with Asian, European, and Chinese origin [3]. However, other studies have

suggested no clear demonstration of an excess of Met allele in psychiatric patients relative to healthy controls [1,33,38]. Another recent review concluded that while the Val66Met polymorphism may not be a major risk-conferring agent for the development of schizophrenia *per se*, there is evidence that it could act as a modulator of clinical traits of the illness, such as the age of onset, clinical symptoms severity and therapeutic responsiveness [29].

It has also been suggested that the Val66Met polymorphism of *BDNF* and its peripheral expression are associated with cognitive functioning, but support for these associations is mixed [39,40]. Some studies have found an association between the *BDNF* Val66Met variants and impaired cognitive performance in schizophrenia patients [41] and non-clinical samples [42]. Other, have suggested that this polymorphism does not have a pervasive influence on cognition [39,43]. There are also numerous studies in mice focused on address whether epigenetic mechanisms are causally related to the abnormalities in cognition and how *BDNF* genetic modifications could impact cognitive functions and gene-gene and gene-environment interactions implicated in the cognitive alterations in schizophrenia [44].

To date, the conceptualization, aetiology and assessment of negative symptoms have been identified as a vital unmet clinical need in schizophrenia. Knowledge of how genetic factors affect symptom severity and cognitive function on first-episode schizophrenia (FES) spectrum disorders could be a first step to try to provide a major opportunity for early interventions and novel psychological and pharmacological treatment approaches to address this symptomatology [29,45].

In the present exploratory study, we aimed to investigate the association between the *BDNF* Val66Met polymorphism and the predominance of negative symptoms and cognitive performance in a group of FES patients. It is of critical importance to assess patients with a recent onset of illness, in order to control the confounding influence of illness chronicity on the expression of clinical symptoms and cognition. Our specific objectives are:

- to determine whether the Val66Met polymorphism influences cognitive function in FES patients and controls;
- to examine the relationship between *BDNF* Val66Met polymorphism and clinical symptomatology in FES patients.

2. Methods

This work is part of the study “Phenotype-genotype interaction. Application of a predictive model in first psychotic episodes, FIS P1080208” (known as the PEPs study, from the Spanish abbreviation), involving 16 Spanish mental health research centres. The PEPs study was composed of four modules: general, pharmacogenetics, neuroimaging and neurocognition [46]. In the present study, we focus on the general and the neurocognition modules.

2.1. Participants

Three hundred and thirty-five patients with a first-episode of psychosis (affective and non affective) and 253 controls were recruited within the PEPs study. For this specific present work, we only included patients who met the following inclusion criteria: age between 16 and 35 years old; duration of psychotic symptoms not exceeding 1 year; meeting diagnostic criteria for DSM-IV-TR schizophrenia or other disorders within the schizophrenia spectrum (schizophrenia subtypes – paranoid, disorganized, delusional, catatonic, undifferentiated, and residual type –, schizopreniform, schizoaffective or brief psychotic disorder, as well as psychosis associated with substance use or psychotic

disorder not otherwise specified), based on Structured clinical interview for the diagnostic and statistical manual of mental disorders (SCID-I) [47]; Spanish fluency, and provision of written informed consent. The exclusion criteria were: mental retardation according to the Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition [48] criteria (including both an IQ below 70 and impaired functioning); history of head injury with loss of consciousness, and somatic pathology with intellectual impact. The control group was matched with the patients group for age ($\pm 10\%$) and parental socioeconomic status (SES) ± 1 level. The control group was also fluent in Spanish and gave written informed consent. The exclusion criteria for the control group were the same as for the patient group, except for the presence of a current or past psychotic disorder or major depression. The study was approved by the research ethics committees of all participating clinical centres.

Thus, for the purposes of this study, we only included from the general PEPs study those patients older than 15, to have a more homogeneous sample and to avoid possible developmental or clinical variances, and with a non-affective first-episode of psychosis, as we considered affective first-episode patients a subgroup displaying several specific characteristics in terms of clinical course, functional outcome and treatment. The final sample size of this study was comprised of 204 patients with a first-episode of schizophrenia or schizophrenia spectrum disorder and 204 matched control subjects. Allele frequency data was available from 198 patients and 193 controls; 6 patients and 11 controls were excluded from these analyses due to problems in DNA isolation or sample preparation. The ethnicity was determined by self-reported ancestries; we also excluded subjects who mentioned non-European ancestry. Thus, all cases and controls recruited in this study were Caucasians.

2.2. Study design

In the PEPs study, symptomatology and the functionality of patients were assessed on five occasions: at baseline, after 2 months, 6 months, after 1 year and after 2 years. To ensure a correct diagnosis, we characterized patients by diagnoses made at the 1-year visit. Neuropsychological assessment was made at 2 months to ensure clinical stability of all patients.

2.3. Clinical assessment measures

Demographic data were collected for all participants. These included gender, age, years of education, parental SES, body mass index (BMI), tobacco and cannabis consumption. Chlorpromazine dose equivalents and duration of untreated psychosis (DUP) were

also collected for patients. Parental SES was assessed with the Hollingshead-Redlich index of social position [49].

Clinical symptoms were assessed using the Positive and negative syndrome scale (PANSS) [50,51]. This scale is used to evaluate the positive, negative and general symptoms of patients with schizophrenia. Each item is scored on a Likert scale of 7 of severity (1 = no symptoms, 7 = presence with extreme gravity). Due to limitations associated with this scale (e.g. it has been argued that some items described as negative symptoms may be better described as cognitive deficits), we used an adaptation of the PANSS.

The PANSS-Marder factor scores [52] are alternative and more restrictive criteria to assess both positive and negative symptoms. The Negative symptom factor score (NSFS) has several aspects of improved content validity in comparison to the original *a priori* negative PANSS subscale. For example, the original PANSS negative symptom subscale (PANSS-N) contains two items, "stereotyped thinking" and "difficulty in abstract thinking", which are outside the currently recommended negative symptom domains. The following items of the NSFS were used as a framework for characterizing these symptoms: blunted affect (N1), emotional withdrawal (N2), poor rapport (N3), passive/apathetic social withdrawal (N4), lack of spontaneity and conversation flow (N6), motor retardation (G7) and active social avoidance (G16). The Positive symptom factor of Marder (PSFS) is the sum of the PANSS positive symptom subscale (PANSS-P) items delusions (P1), hallucinatory behaviour (P3), grandiosity (P5), suspiciousness/persecution (P6), stereotyped thinking (N7), somatic concerns (G1), unusual thought content (G9) and lack of judgment and insight (G12). The PANSS ratings that make up the Marder factor scores are equally weighted as in the original publication [52].

2.4. Neurocognitive assessment

Cognitive performance was assessed using an extensive neuropsychological battery designed specifically for the PEPs study and explained in detail in the PEPsCog study [53]. For the purposes of this study, five tests were selected from the PEPsCog study. The final neurocognitive domains used in the present analyses were: sustained attention/vigilance, using the Continuous performance test (CPT-II) [54]; verbal working memory, using the "Digit span backward" and "Letter-number sequencing" tests from the Wechsler Adult intelligence scale (WAIS-III) [55]; reasoning and problem solving, using the Wisconsin card sorting test (WCST) [56], and verbal recall, using the California verbal learning test, Spanish version (TAVEC) [57]. The estimated intelligence quotient (IQ) was also calculated [55]. Table 1 describes the neuropsychological tests administered.

Table 1
Neuropsychological tests.

Cognitive domain	Test	Description of test and variables selected
Estimated intelligence quotient (IQ)	Vocabulary test, WAIS-III	Give oral definitions for words. Measure: direct score and standardized score [55]
Sustained attention/vigilance	Continuous performance test (CPT-II)	This test assesses sustained attention and psychomotor speed. In this study, it has been included as measures of assessment: "Commission errors", "Reaction time", "Detectability" [54]
Verbal working memory	Digit span in indirect sequence, WAIS-III Letter-number sequencing, WAIS-III	These tests measure working memory, mental manipulation, cognitive flexibility, attention and encoding [55]
Executive functions: reasoning and problem solving	Wisconsin card sorting test (WCST)	Variables selected: "Digit span backward" and "Letter-number sequencing" This test assesses possible deficits in cognitive flexibility and concept formation "Perseverative responses", "Correct responses", "Conceptual responses", "Perseverative errors" and "Non-perseverative errors" are logged [56]
Learning and verbal memory	California verbal learning test, Spanish version (TAVEC)	It is a well-established neuropsychological test of verbal memory. It generates a wide variety of measures; we focus on "Immediate recall", "Short delay free recall" and "Long delay free recall" [57]

2.5. Genotyping

DNA was extracted with the MagNA Pure LC DNA isolation Kit III and an LC MagNA Pure system (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). DNA concentration was determined by absorbance (ND1000, NanoDrop Wilmington, Delaware). 2.5 µg of genomic DNA was sent for genotyping at the Spanish national genotyping centre (CeGen). Our candidate gene, *BDNF* Val66Met polymorphism, was examined using a polymerase chain reaction (PCR). The more common G allele encodes the Val, while the A allele encodes Met. For the purposes of this study, following the methodology used in the Martinho et al.'s study [43], individuals with Met/Met or Val/Met genotypes were combined (Met-carriers) and compared with Val/Val genotype individuals (Non-Met carriers), because Met homozygotes only occupied about 5% of the total sample.

2.6. Statistical analysis

Deviations from Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) were calculated using the χ^2 test. The *BDNF* Val66Met allele frequencies were compared between first-episode psychotic patients and controls using χ^2 tests. Demographic and neuropsychological differences between patients and controls were compared using *t*-tests or univariate ANOVAs for continuous variables and Pearson's χ^2 tests for categorical variables. Post-hoc comparisons between subgroups were made using Bonferroni corrections.

Principal components analysis (PCA) was performed to estimate dimensionality within the test results of the neuropsychological battery. The rotation method – oblimin rotation with Kaiser Normalization –, was chosen because the possibility of correlations between the components being extracted existed. The dimensions identified by the PCA were assumed to reflect underlying cognitive traits. It was used to identify four different cognitive domains: sustained attention/vigilance, verbal working memory, verbal recall and reasoning and problem-solving.

According to our first objective, to determine whether the Val66Met polymorphism influences cognitive function in FES patients and healthy controls, firstly, analysis of covariance (ANCOVA) was performed in patients and controls separately with the *BDNF* allele frequency as the independent variable and the cognitive factors scores as dependent variables, with years of education, SES, tobacco consumption and BMI as covariates. Secondly, we tested the main effect of genotype and diagnostic group \times genotype interaction. The diagnostic group \times genotype interaction detects the differential effects that alleles might have on cognitive scores between FES patients and controls.

Focusing on our second main goal, to examine the relationship between *BDNF* Val66Met polymorphism and clinical symptomatology in FES patients, ANCOVA test was run to study differences between patients who were Met-carriers and Non-Met carriers, with the *BDNF* allele frequency as the independent variable and the NSFS, PSFS, PANSS-P and PANSS-N as dependent variables, with age, gender, medication dose (chlorpromazine equivalents) and duration of untreated psychosis (DUP) as covariates.

To analyze the possible mediating role of cognition between allele frequency and negative symptomatology, we followed the criteria established by Baron and Kenny [58].

All tests were two-tailed and the significance threshold was set at $P < 0.05$. Statistical analyses were carried out using the SPSS version 22.0.

3. Results

Demographic, cognitive and clinical symptomatology data were available from 204 patients and 204 controls. In relation to

demographic and clinical characteristics of the sample, we found significant differences between patients and controls in years of education, psychosocial functioning, SES, BMI and tobacco consumption (Table 2). The allelic frequencies of our sample (Val:0.785, Met:0.215) were similar to those described in other Caucasian and European populations (based on the CEU/EUR panel of 1000 genomes population genetics data; <http://www.ensembl.org>). Genotype distributions had no deviation from Hardy-Weinberg equilibrium in either of the two groups. There was no significant differences in the frequency of *BDNF* alleles between FES patients and controls ($P = 0.06$).

For the purposes of the PCA, the 13 variables listed in Table 1, regardless of the estimated IQ, were considered for analysis. The dimensions identified by the PCA were assumed to reflect underlying cognitive traits. The Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) sampling adequacy statistic was 0.790 (the cut-off for a “very good” value is above 0.8) and Bartlett's test of sphericity was significant ($\chi^2 = 3738.74$, $P < 0.001$), indicating that PCA was a valid analysis for exploring the cognitive factors. Four components were extracted, with each independently explaining 38.9% of the variance the first component, 20.3% the second, 14.7% the third component and 8.1% the fourth component (38.9%, 59.1%, 73.8% and 81.9% cumulatively). Thus, the 4 components, which have been defined as “Sustained attention/vigilance”, “Verbal working memory”, “Learning and verbal memory” and “Reasoning and problem solving” explained 81.9% of the total variance.

As shown in Table 3, there were significant differences between FES patients and controls in all the cognitive domains ($P < 0.001$).

There were no significant interactions found between *BDNF* Val66Met polymorphism and any cognitive domains in FES patients ($F = 0.68$, $P = 0.41$ in “Learning and verbal memory”; $F = 0.89$, $P = 0.35$ in “Reasoning and problem solving”; $F = 0.05$, $P = 0.82$ in “Sustained attention/vigilance” and $F = 0.20$, $P = 0.66$ in “Verbal working memory”). There were no significant interactions found between *BDNF* Val66Met polymorphism and any cognitive domains in controls either ($F = 0.62$, $P = 0.43$ in “Learning and verbal memory”; $F = 0.13$, $P = 0.72$ in “Reasoning and problem solving”; $F = 0.40$, $P = 0.53$ in “Sustained attention/vigilance” and $F = 0.12$, $P = 0.73$ in “Verbal working memory”).

Table 4 shows the relationship between *BDNF* Val66Met polymorphism and cognition in FES patients and controls; there were no allele frequency differences between groups in the cognitive domains. Further analysis showed no Genotype \times Diagnosis interaction in any of the cognitive domains.

Table 5 shows the relationship between *BDNF* Val66Met polymorphism and clinical symptoms in FES patients using the Negative and positive Marder factors of the PANSS. Patients who were Met-carriers showed more pronounced negative symptomatology than non-Met carriers assessed with the NSFS ($F = 7.27$, $P = 0.008$). No differences were found in positive symptomatology, assessed with the PSFS ($F = 0.092$, $P = 0.76$). Similar results were found with the traditional Positive and negative subscales from the PANSS (PANSS-N: $F = 4.25$, $P = 0.04$ and PANSS-P: $F = 0.18$, $P = 0.67$).

In the mediation analysis, we could not find any intermediation role of the cognition between *BDNF* Val66Met polymorphism and clinical symptoms due to the failure to verify the four steps required to apply this model.

Due to there is an increasing literature related to *BDNF* genetic variations might change behavioural effects depending on the gender of the subjects [44,59], we have replicated all the analysis taking into account and controlling for the sex of the subjects and results did not change.

Due to Basques are ethnically distinct from surrounding peoples and it has been established their genetic peculiarities,

Table 2
Demographical and clinical characteristics of the sample.

Subjects with 16 years old or over (n = 408)			
	FES patients and spectrum disorders (n = 204)	Controls (n = 204)	t or χ^2 (P)
Gender (male/female)	129/75	129/75	
Age (years)			
Mean (SD)	24.41 (5.53)	24.56 (5.46)	-2.88 (0.77)
Years of education			
Mean (SD)	12.42 (3.55)	14.42 (3.15)	-5.81 (< 0.001)
Parental socioeconomic status (H-R scale) (%)			
High	41 (20.3%)	39 (19.1%)	18.00 (0.001)
Medium-high	22 (10.9%)	32 (15.7%)	
Medium	44 (21.8%)	66 (32.4%)	
Medium-low	65 (32.2%)	58 (28.4%)	
Low	30 (14.9%)	9 (4.4%)	
BMI			
Mean (SD)	24.70 (4.85)	23.59 (3.33)	2.54 (0.012)
Tobacco smokers			
Yes (%)	135 (66.50%)	78 (38.81%)	31.09 (< 0.001)
No (%)	67 (33.0%)	121 (60.20%)	
Cannabis smokers			
Yes (%)	47 (23.15%)	39 (19.40%)	
No (%)	155 (76.35%)	160 (79.60%)	1.15 (.564)
Clinical ratings			
PANSS-Marder factor scores			
NSFS	17.36 (0.49)	NA	NA
PSFS	12.06 (0.41)		
PANSS			
Negative subscale	17.38 (0.47)		
Positive subscale	12.18 (0.38)	NA	NA
General psychopathology	30.32 (0.74)		
Total	59.88 (1.42)		
Dose equivalent value of chlorpromazine (DDD)	618.49 (424.23)	NA	NA
DUP	108.16 (122.41)	NA	NA
Allele frequency (%)	n = 198 (%)	n = 193 (%)	
Non-Met carriers	124 (62.6)	103 (53.4)	3.44 (0.06)
Met carriers	74 (37.4)	90 (46.6)	

Significant associations are indicated in bold. SD: standard deviation; FEP: first-episode psychosis; BMI: body mass index; DUP: duration of untreated psychosis; Met: methionine; NSFS: negative symptom factor score; PSFS: positive symptom factor score; PANSS: positive and negative symptom scale.

Table 3
Comparison of premorbid IQ and cognitive factor scores of first-episode psychosis patients and controls, with SES, years of education, BMI and tobacco smoking as covariates.

	FES Mean (SD)	Controls Mean (SD)	F (P-value)
Estimated IQ	90.84 (14.53)	106.29 (12.87)	63.85 (< 0.001)
Learning and verbal memory	106.14 (31.67)	140.41 (24.35)	78.49 (< 0.001)
Verbal working memory	36.81 (7.37)	44.40 (7.40)	55.17 (< 0.001)
Sustained attention/vigilance ^a	131.09 (15.98)	118.63 (15.82)	38.93 (< 0.001)
Reasoning and solving problem	195.73 (57.48)	230.54 (43.84)	41.09 (< 0.001)

Significant associations are indicated in bold. FES: first-episode of schizophrenia and spectrum disorders; SD: standard deviation; IQ: intelligence quotient.

^a Lower scores indicate better performance.

we have replicated all the analysis without this population and results remained invariable.

4. Discussion

The current study sought to determine the role of the Val66Met polymorphism of *BDNF* in the expression of cognitive and clinical symptoms in a sample of patients with FES spectrum disorders and a matched control group. Results suggested no significant influence of *BDNF* allele frequency on cognitive scores in either patients or controls. However, an augmented severity of negative symptoms was found in patients that carried the Met allele.

Genetic associations between *BDNF* and clinical characteristics have resulted in inconsistent findings [34,40,60–62]. In spite of the

lack of association between the Val66Met polymorphism with the illness, some of the current literature suggests that the *BDNF* Val66Met polymorphism may not be a prominent risk factor for developing schizophrenia *per se*, but there is evidence that this polymorphism is pleiotropic by affecting the clinical phenotype of the disease [29,63]. Thus, consistent with some of the previous literature [29,40,41], our results show a lack of significant differences in *BDNF* Val66Met allele frequency between FES patients and controls.

In healthy controls, the effect of the *BDNF* Val66Met polymorphism on cognition has been extensively studied. Although results have also been inconsistent, this polymorphism has been shown to alter cognitive performance [39,64], particularly the working memory [29,65]. Episodic memory deficits have been reported to

Table 4

Comparisons of premorbid IQ and total factor scores on the cognitive domains and symptom severity by genotype and genotype × diagnosis groupings, with SES, years of education, BMI and tobacco smoking as covariates.

	FES		Controls		Genotype F (P-value)	Genotype × Diagnosis F (P-value)
	Non-Met carriers (n = 124) Mean (SD)	Met carriers (n = 74) Mean (SD)	Non-Met carriers (n = 103) Mean (SD)	Met carriers (n = 90) Mean (SD)		
<i>Cognitive domains</i>						
Estimated IQ	90.70 (14.79)	91.10 (14.30)	107.00 (13.80)	105.74 (11.99)	0.01 (0.94)	2.07 (0.15)
Learning and verbal memory	108.07 (33.05)	103.76 (28.46)	141.37 (24.14)	140.01 (24.04)	0.79 (0.37)	0.03 (0.86)
Verbal working memory	37.03 (7.60)	36.54 (6.98)	44.30 (7.87)	45.05 (6.76)	0.04 (0.84)	0.03 (0.88)
Sustained attention/Vigilance ^a	131.53 (15.05)	133.45 (17.97)	117.81 (15.17)	119.36 (16.41)	0.49 (0.48)	0.03 (0.86)
Reasoning and solving problem	191.56 (53.54)	202.48 (64.13)	229.19 (46.71)	230.17 (39.88)	1.26 (0.26)	47 (0.50)

FES: first-episode of schizophrenia and spectrum disorders; SD: standard deviation; Met: methionine; IQ: intelligence quotient.

^a Lower scores indicate better performance.

Table 5

Comparisons of the PANSS-Marder factor scores divided according to *BDNF* Val66Met allele frequency, with age, gender, medication dose (chlorpromazine equivalents) and duration of untreated psychosis (DUP) as covariates.

FES	Non-Met carriers (n = 124) Mean (SD)	Met carriers (n = 74) Mean (SD)	Genotype F (P-value)
	NSFS	16.19 (6.22)	18.98 (8.09)
PSFS	11.83 (6.07)	11.68 (5.20)	0.09 (0.76)

Significant association is indicated in bold. FES: first-episode of schizophrenia and spectrum disorders; SD: standard deviation; Met: methionine; NSFS: negative symptom factor score; PSFS: positive symptom factor score.

appear in Met-carriers [66], but the results of other studies have been inconsistent with these findings [67]. The effect of this polymorphism on cognition is, in particular, relevant to schizophrenia given that cognitive impairment is a core component of the illness and its severity can predict long-term disability and patients' functional outcome [66,68].

Prefrontal cognition has also been studied due to its disruption in schizophrenia. It has been suggested that *BDNF* Val66Met polymorphism may have differential effects on this area [66,69,70]. The Met allele has been linked to deficits in overall intellectual function and in cognitive domains, including executive functions [71], attentional processing [41] and visuospatial ability [65] in patients with schizophrenia. The results of our study appear to be inconsistent with these findings due to the lack of significant influence of *BDNF* allele frequency in any cognitive domains neither in patients or controls. However, our results are consistent with a recent meta-analysis with comparisons of Met allele carriers and Val homozygotes which found a non-significant difference between the genotype groups on most neurocognitive domains, without establishing an association between *BDNF* Val66Met polymorphism and cognitive performance in patients with schizophrenia [39].

In relation to Val66Met polymorphism of *BDNF* and clinical symptoms in schizophrenia, our results demonstrate a significant influence of this polymorphism on negative symptoms severity. Contrary to other studies in Asian chronic schizophrenia patients [40] and in Caucasians with a first-episode psychosis [43], in our FES sample, patients who were *BDNF* Met-carriers (vs. non-Met carriers), presented higher scores on the PANSS-Marder negative factor score and the PANSS negative subscale, which means a more negative symptoms severity. Several explanations for these discrepancies could be formulated, as a differential effect of the polymorphism depending on ethnicity and/or differences in the treatment between first-episode and chronic schizophrenia patients; and the possibility of other intermediary factors besides

of cognition, as different treatments, and/or differences on the methodology, given that we have used a larger sample and different diagnostic inclusion criteria. Finally, similarly to previous studies [39,43], we did not find significant associations between Met or non-Met carriers and positive symptomatology. Nevertheless, there are still important conceptual issues to be overcome to address the discrepant findings discussed above by determining if differences in symptoms exist between *BDNF* Val66Met genotype and factors such as ethnicity, diagnostic subtypes, chronicity and history of treatment, so results could be generalized with greater specificity.

This study has several limitations. Firstly, the size of our sample is relatively modest, thus increasing the risk of both type I and II errors, and our ethnic demographic was only Caucasian, although genotype and allele frequencies can differ by ethnicity. Another limitation is that we were not able to collect data on serum *BDNF* levels and this prevented us from investigating correlations between plasma *BDNF* levels, clinical symptoms and cognition; this would have added relevant information on the interplay between activity-dependent *BDNF* secretion, genotype and clinical features of psychosis. Another constraint is that this is a cross-sectional study and, without longitudinal data, it is not possible to establish a true cause and effect relationship. Lastly, another limitation has been (notwithstanding the use of the PANSS-Marder factor scores), not to have a specific scale to assess negative symptomatology, such as the Brief negative symptom scale (BNSS) [72,73] or the Clinical assessment of negative symptoms (CAINS) [74,75].

5. Conclusions

Our findings suggest that in FES patients, the *BDNF* Val66Met polymorphism could be associated with negative symptoms severity, providing new evidence to support the association between the *BDNF* 66Met variant and more severe negative rather than positive symptoms. Our results show that the allele frequency of this polymorphism does not appear to have an impact on cognitive performance. This current study suggests that the *BDNF* Val66Met polymorphism could be a suitable marker of negative symptoms severity in schizophrenia and it may remain a prominent gene variant in the course of the illness and could lead to more personalized and potential early interventions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. However, due to the lack of studies with FEP and/or FES patients, further longitudinal studies in these samples are required, as well as studies using probes to evaluate the interplay between *BDNF* expression and *BDNF*-regulated neurotransmitter systems that are relevant to the emergence of positive, negative and cognitive symptoms in schizophrenia.

Contributors

The authors of the PEPs group collected the data.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgments

This study is part of a coordinated-multicentre project, funded by the Ministerio de Economía y Competitividad (PI08/0208; 08/1/1026; 11/02831; PI08/1161), Instituto de Salud Carlos III–Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Unión Europea. Una manera de hacer Europa. This work was also supported by the Government of Catalonia, Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441) and with the grant FIDGR-2013 Contract of the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) (2015 FI_B2 00100) to GM.

References

- Schizophrenia working group of the psychiatric genomics consortium. *Nature* 2014;511:421–7.
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1187–92.
- Kheirollahi M, Kazemi E, Ashouri S. Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and risk of schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Cell Mol Neurobiol* 2016;36:1–10.
- Bernardo M, Bioque M. Schizophrenia: from neurobiology to nosology of mental disorders. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(3):15–7.
- Andreasen NC, Wilcox MA, Ho BC, Epping E, Ziebell S, Zeien E, et al. Statistical epistasis and progressive brain change in schizophrenia: an approach for examining the relationships between multiple genes. *Mol Psychiatry* 2012; 17(11):1093–102.
- Ursini G, Cavalleri T, Fazio L, Angrisano T, Iacovelli L, Porcelli A, et al. BDNF rs6265 methylation and genotype interact on risk for schizophrenia. *Epigenetics* 2016;11(1):11–23.
- Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, et al. Glutamate networks implicate cognitive impairments in schizophrenia: a genome-wide association studies of 52 cognitive phenotypes. *Schizophr Bull* 2015;41:909–18.
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010;468:187–93.
- Bernardo M, Mezquida G, Bioque M. Nuevos planteamientos clínicos en esquizofrenia: los síntomas negativos. Madrid: Editeramerica; 2014.
- Chue P, Lalonde JK. Addressing the unmet needs of patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: emerging pharmacological treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:777–89.
- Bernardo M, Fernandez-Egea E, Torras A, Gutierrez F, Ahuir M, Arango C. Adaptación y validación en castellano del Inventario para la Esquizofrenia Deficitaria. *Med Clin (Barc)* 2007;129(3):91–3.
- Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 2007;33:1013–22.
- Kirkpatrick B, Buchanan RW, Mckenney PD, Alphas LD, Carpenter Jr WT. The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;30:119–23.
- Kirkpatrick B, Galderisi S. Deficit schizophrenia: an update. *World Psychiatry* 2008;7:143–7.
- Bernardo M, Mezquida G. Disease burden. Schizophrenia: a costly illness. In: *Insights in the management of schizophrenia*; 2014. www.hospitalpharmacoeurope.com.
- Kirkpatrick B, Miller B, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E. Schizophrenia: a systemic disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2014;8:73–9.
- Tsapakis EM, Dimopoulou T, Tarazi FI. Clinical management of negative symptoms of schizophrenia: an update. *Pharmacol Ther* 2015;153:135–47.
- American psychiatric association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM5)*, 5th ed., Washington, DC: American Psychiatric Press; 2013.
- Bernardo M, Bioque M. DSM-5 ¿quo vadis?. Madrid: Evideramerica; 2013.
- Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004;72:41–51.
- Keefe RS, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* 2007;33:912–20.
- Harvey PD. Assessment of everyday functioning in schizophrenia: implications for treatments aimed at negative symptoms. *Schizophr Res* 2013;150: 353–5.
- Penades R, Gasto C, Boget T, Catalan R, Salamero M. Deficit in schizophrenia: the relationship between negative symptoms and neurocognition. *Compr Psychiatry* 2001;42:64–9.
- Vilalta-Gil V, Vilaplana M, Ochoa S, Haro JM, Dolz M, Usall J, et al. Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients? *Schizophr Res* 2006;87:246–53.
- Dominguez MD, Wichers M, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophr Bull* 2009;37:84–93.
- Pickard BS. Schizophrenia biomarkers: translating the descriptive into the diagnostic. *J Psychopharmacol* 2015;29:138–43.
- Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:543–58.
- Kremeyer B, Garcia J, Kymalainen H, Wratten N, Restrepo G, Palacio C, et al. Evidence for a role of the NOS1AP (CAPON) gene in schizophrenia and its clinical dimensions: an association study in a South American population isolate. *Hum Hered* 2009;67:163–73.
- Notaras M, Hill R, van den Buse M. A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia?. A comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;51:15–30.
- Penadés R, García-Rizo C, Bioque M, González-Rodríguez A, Cabrera B, Mezquida G, et al. The search for new biomarkers for cognition in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn* 2015;2:172–8.
- Bueller JA, Aftab M, Sen S, Gomez-Hassan D, Burmeister M, Zubieta JK. BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 2006;59:812–5.
- Ibarra P, Alemany S, Fatjo-Vilas M, Cordova-Palomera A, Goldberg X, Arias B, et al. The BDNF-Val66Met polymorphism modulates parental rearing effects on adult psychiatric symptoms: a community twin-based study. *Eur Psychiatry* 2014;29:293–300.
- Buckley PF, Pillai A, Howell KR. Brain-derived neurotrophic factor: findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24:122–7.
- Gratacos M, Gonzalez JR, Mercader JM, de Cid R, Urretavizcaya M, Estivill X. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;61: 911–22.
- Rybakowski JK, Borkowska A, Czernik PM, Skibinska M, Hauser J. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord* 2003;5:468–72.
- Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:73–83.
- Zhai J, Yu Q, Chen M, Gao Y, Zhang Q, Li J, et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor gene G196A rs6265 polymorphisms and the cognitive function and clinical symptoms of schizophrenia. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:1617–23.
- Kanazawa T, Glatt SJ, Kia-Keating B, Yoneda H, Tsuang MT. Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 2007;17:165–70.
- Ahmed AO, Mantini AM, Fridberg DJ, Buckley PF. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurocognitive deficits in people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2015;226:1–13.
- Chang HA, Lu RB, Shy MJ, Chang CC, Lee MS, Huang SY. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism: association with psychopathological symptoms of schizophrenia? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21:30–7.
- Zhang XY, Chen da C, Xiu MH, Hailc CN, Luo X, Xu K, et al. Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls. *Hum Genet* 2012;131:1187–95.
- Miyajima F, Ollier W, Mayes A, Jackson A, Thacker N, Rabbitt P, et al. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes Brain Behav* 2008;7:411–7.
- Martinho Jr E, Michelon L, Ayres AM, Scazufca M, Menezes PR, Schaufelberger MS, et al. BDNF gene polymorphism, cognition and symptom severity in a Brazilian population-based sample of first-episode psychosis subjects. *Rev Bras Psiquiatr* 2012;34(2):219–25.
- Papaleo F, Lipska BK, Weinberger DR. Mouse models of genetic effects on cognition: relevance to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2012;62(3): 1204–20.
- Buchanan RW, Weiner E, Kelly DL, Gold JM, Keller WR, Waltz JA, et al. Rasagiline in the treatment of the persistent negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:900–8.
- Bernardo M, Bioque M, Parellada M, Saiz Ruiz J, Cuesta MJ, Llerena A, et al. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2013;6: 4–16.
- Williams JB, Gibbon M, First MB, Spitzer RL, Davies M, Borus J, et al. The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID). II. Multisite test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:630–6.
- American psychiatric association. *DSM-IV: diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed., Washington: American psychiatric association; 1994.
- Hollingshead AB, Redlich FC. *Class and mental illness*. 1955/09/01 ed. New York 1958.

- [50] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261–76.
- [51] Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Español Neurol Psiquiatría* 1994;22:171–7.
- [52] Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry* 1997;58:538–46.
- [53] Cuesta MJ, Sanchez-Torres AM, Cabrera B, Bioque M, Merchan-Naranjo J, Corripio I, et al. Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog study. *Schizophr Res* 2015;164:65–73.
- [54] Conners C. Conner's continuous performance test II: computer program for Windows. Technical guide and software manual. Systems MH: North Tonnawanda; 2000.
- [55] Wechsler D. WAIS-III: Escala de inteligencia de Wechsler para Adultos. Tercera versión (WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale. Third Version). Madrid: TEA, SA; 1999.
- [56] Heaton RK. Wisconsin card sorting test manual. Odessa (FL): Psychological Assessment Resource Inc; 1981.
- [57] Benedet MJ. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC). Madrid; 1988.
- [58] Baron R, Kenny D. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol* 1986;51:1173–82.
- [59] Govindarajan A, Rao BS, Nair D, Trinh M, Mawjee N, Tonegawa S, et al. Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(35):13208–13.
- [60] Kawashima K, Ikeda M, Kishi T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, et al. BDNF is not associated with schizophrenia: data from a Japanese population study and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;112(1–3):72–9.
- [61] Nanko S, Kunugi H, Hirasawa H, Kato N, Nabika T, Kobayashi S. Brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia: polymorphism screening and association analysis. *Schizophr Res* 2003;62:281–3.
- [62] Niitsu T, Ishima T, Yoshida T, Hashimoto T, Matsuzawa D, Shirayama Y, et al. A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2014;215:268–73.
- [63] Nurjono M, Lee J, Chong SA. A review of brain-derived neurotrophic factor as a candidate biomarker in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2012;10:61–70.
- [64] Dincheva I, Glatt CE, Lee FS. Impact of the BDNF Val66Met polymorphism on cognition: implications for behavioral genetics. *Neuroscientist* 2012;18:439–51.
- [65] Ho BC, Milev P, O'Leary DS, Librant A, Andreasen NC, Wassink TH. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:731–40.
- [66] Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112:257–69.
- [67] Dempster E, Touloupoulou T, McDonald C, Bramon E, Walshe M, Filbey F, et al. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134B:73–5.
- [68] Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salazar-Fraile J, Selva-Verá G, et al. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at 1-year follow-up. *J Affect Disord* 2008;109:286–99.
- [69] Lu W, Zhang C, Yi Z, Li Z, Wu Z, Fang Y. Association between BDNF Val66Met polymorphism and cognitive performance in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *J Mol Neurosci* 2012;47:505–10.
- [70] Marques-Iturría I, Garolera M, Pueyo R, Segura B, Hernan I, Garcia-Garcia I, et al. The interaction effect between BDNF val66met polymorphism and obesity on executive functions and frontal structure. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2014;165B:245–53.
- [71] Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Kapelski P, Leszczynska-Rodziewicz A, et al. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:70–6.
- [72] Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull* 2011;37:300–5.
- [73] Mane A, Garcia-Rizo C, Garcia-Portilla MP, Berge D, Sugranyes G, Garcia-Alvarez L, et al. Spanish adaptation and validation of the Brief negative symptoms scale. *Compr Psychiatry* 2014;55:1726–9.
- [74] Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical assessment interview for negative symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry* 2013;170:165–72.
- [75] Valiente-Gomez A, Mezquida G, Romaguera A, Vilardebo I, Andres H, Granados B, et al. Validation of the Spanish version of the Clinical assessment for negative symptoms (CAINS). *Schizophr Res* 2015;166:104–9.

Gisela Mezquida, MSc. She is attending the 4th year of the PhD program of medicine, university of Barcelona. She has a degree in psychology and a Master's degree in

biomedicine, applied in neuroscience, at the university of Barcelona. She is member of the Barcelona clinic schizophrenia unit, hospital clinic, Barcelona. Her interest in research currently focuses on the study of clinical, neurocognitive and gene-environment interactions in first psychotic episodes, particularly in negative symptoms in schizophrenia.

Rafael Penadés, PhD. He has a degree in psychology, university of Valencia. He was honored PhD *cum laude* in psychology by the university of Barcelona. He has a Master in neuroscience at the university of Maastricht and specialist in clinical psychology (via PIR) by the ministry of Health. He is Associate professor at the department of psychiatry and clinical psychobiology at the university of Barcelona. He is member of the Barcelona clinic schizophrenia unit, hospital clinic, Barcelona. He has published two books, numerous articles in international journals and numerous book chapters, all on neuropsychology and psychological interventions in schizophrenia.

Bibiana Cabrera, MSc. She has a degree in psychology from the universitat autònoma of Barcelona, Master in psychiatry and clinical psychology in children and adolescents and a Master's degree in biomedicine, applied in neuroscience, at the university of Barcelona. She is member of the Barcelona clinic schizophrenia unit, hospital clinic, Barcelona. She is attending her last year of PhD student, program of Medicine, university of Barcelona. Her current research focuses on the study of the clinical, neuropsychological, inflammatory and gene-environment interactions in first psychotic episodes.

George Savulich, MSc, PhD. He is a postdoctoral research associate with clinical research experience in dementia and psychosis. He previously investigated cognitive biases in patients with schizophrenia with and without paranoid symptoms. He now focuses on targeted cognitive training of memory impairment in older adults with mild cognitive impairment.

Antonio Lobo, MD, PhD. Emeritus Professor of psychiatry, Zaragoza university, Chairman, neurosciences program, instituto investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón). Residency training, New York hospital-Cornell university medical school. Formerly Attending psychiatrist and Instructor, Johns Hopkins hospital and medical school. 56 doctoral theses directed. Main research, with systematic publications in high impact journals: 1. Dementia, Alzheimer's disease, MCI; schizophrenia and cognition. 2. Psychosomatic psychiatry, delirium. Principal investigator in Spain, BIOMED, European union projects: *EURODEM (Dementia)*; *EURODEP (Depression in the elderly)*; *ECLW; ARSI-COMPI, QA*. Member of the Research thematic network on mental illness (REM-TAP, ISC-III) and center for biomedical research in mental health network (CIBERSAM).

Ana González-Pinto, MD, PhD. She completed her specialty in psychiatry at the Ramon y Cajal hospital (Madrid). She has a degree in medicine and surgery, university of Navarra. Qualified medical doctor from the university of Alcalá and accredited as professor of psychiatry. Head of HUA clinical psychiatry and member of CIBERSAM, biomedical research center in mental health network. Professor at the university of the Basque Country.

Maria Jose Penzol, MD, PhD. She is a child and adolescent psychiatrist with over 15 years of clinical experience in youth mental health and systemic family therapy in Portugal and Spain. She has an MSc in child and adolescent mental health from the Institute of psychiatry at the Maudsley hospital (King's College London, UK). Since 2012, she has been involved in several research projects focused on child and adolescent psychiatry. She is currently participating in European multicenter projects, studying the effectiveness of therapeutic interventions for child and adolescent conduct disorder.

Iluminada Corripio, MD, PhD. She received her MD in 1992 and became a psychiatry specialist in 1998 by the Universitat Autònoma de Barcelona. Since 1998, she works as a senior specialist in the hospital de Santa Creu i Sant Pau, where she combines the care activity with the leadership of the psychotic disorders research group. Her line of research is focused on: pharmacogenetics, treatment of negative symptoms, first episode of psychosis and new therapeutic strategies in treatment resistant schizophrenia.

Emilio Fernandez-Egea, MD, PhD. His research interests are mostly the biological and clinical aspects of chronic schizophrenia, including studies on biomarkers (metabolism, immunity and inflammation), clinical epidemiology, interaction between physical and mental health and clinical trials with new interventions (both pharmacological and non-pharmacological).

Patricia Gassó, BS, PhD. Professor of pharmacology in the faculty of medicine at the university of Barcelona. Her research is mainly focused on pharmacogenetics of antipsychotics and antidepressant drugs. Moreover, she also studies the genetic and molecular basis of different psychiatric diseases in order to identify new therapeutic targets and new drug response markers for the diagnosis and prediction of these illnesses.

Manuel J. Cuesta, MD, PhD. He is the head of the psychiatry department the Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona, Spain). He is a psychiatrist with a postgraduate degree in medicine and surgery. His doctoral thesis was defended in 1987. Besides his

work in mental health services, he leads a line of research in clinical and neurocognitive aspects of psychoses. During the last 10 years, he led more than 12 research projects funded by national and international agencies.

Miguel Bernardo, MD, PhD. He is a psychiatrist and was awarded a PhD in medicine by the university of Barcelona. He performs his medical activity at the hospital clinic of

Barcelona, as senior consultant at the psychiatry service. He is director of the Barcelona clinic schizophrenia unit, hospital clinic of Barcelona. He is professor at the university of Barcelona and President of the Spanish society of biological psychiatry (2012–2016). His main lines of research are: physical health, neuroimaging, neuropsychology and psychometric assessment and evaluation, genetics, psychoeducation, and neurobiology and of schizophrenia.

Estudio 3

Mezquida G, Cabrera B, Bioque M, Amoretti A, Lobo A, González-Pinto A, Espliego A, Corripio I, Vieta E, Castro-Fornieles J, Bergé D, Escartí MJ, Ibañez Á, Penadés R, Sánchez-Torres AM, Bernardo M; PEPs Group. **The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study.**

Schizophrenia Research 2017 doi: 10.1016/j.schres.2017.01.047. [Epub ahead of print]

FI=4,453; Cuartil:1





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres

The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study

Gisela Mezquida^a, Bibiana Cabrera^{a,b}, Miquel Bioque^{a,b}, Silvia Amoretti^{a,b}, Antonio Lobo^{b,c}, Ana González-Pinto^{b,d,e}, Ana Espliego^f, Iluminada Corripio^{b,g}, Eduard Vieta^{b,h,i,j}, Josefina Castro-Fornieles^{b,h,j,k}, Daniel Bergé^{b,l}, Maria J. Escartí^{b,m}, Ángela Ibañez^{b,n}, Rafael Penadés^{a,b,h,j}, Ana M. Sánchez-Torres^{o,p}, Miguel Bernardo^{a,b,h,j,*}

PEPs Group, Ana Meseguer, Emilio Fernandez-Egea, Jorge Vidal, Mara Parellada, Anna Alonso, Mireia Rabella, Patricia Vega, Amaia Ugarte, Helena Andrés-Bergareche, Fabiola Modrego, Julio Sanjuan, Eduardo J. Aguilar, Antoni Bulbena, Anna Mané, Marina Garriga, Ivette Morilla, Immaculada Baeza, Elena de la Serna, Fernando Contreras, Auria Albacete, Julio Bobes, M. Paz García-Portilla, Miguel Gutiérrez, Rafael Segarra, Isabel Morales-Muñoz, Roberto Rodríguez-Jimenez, Anna Butjosa, Judith Usall, Salvador Sarró, Ramón Landin-Romero, Jerónimo Saiz, Vicent Balanzá-Martínez

^a Barcelona Clinic Schizophrenia Unit (BCSU), Institut Clínic de Neurociències (ICN), Hospital Clínic de Barcelona, Spain

^b Biomedical Research Networking Centre in Mental Health (CIBERSAM), Spain

^c Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), University of Zaragoza, Spain

^d Araba University Hospital, Bioaraba Research Institute, Spain

^e University of the Basque Country (UPV-EHU), Spain

^f Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain

^g Department of Psychiatry, Institut d'Investigació Biomèdica-Sant Pau (IIB-SANT PAU), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^h Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

ⁱ Department of Psychiatry and Psychology, Clinical Institute for the Neurosciences (ICN), Hospital Clínic de Barcelona, Spain

^j Department of Medicine, University of Barcelona, Spain

^k Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Hospital Clínic de Barcelona, Spain

^l Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM) – UAB, Neurosciences, Psychiatry, Barcelona, Spain

^m Department of Psychiatry, Valencia Clinic Hospital, Valencia, Spain

ⁿ Department of Psychiatry, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid, Spain

^o Department of Psychiatry, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

^p IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 September 2016

Received in revised form 24 January 2017

Accepted 26 January 2017

Available online xxxx

Keywords:

Negative symptoms

First-episode

Schizophrenia

Longitudinal

Course

Predictors

ABSTRACT

Aims: This study aimed to investigate the course of negative symptoms and its stability over a two-year period following a first-episode schizophrenia (FES) and the possible predictors of higher severity in this symptomatology after this period.

Methods: In this longitudinal two-year prospective follow-up study we included 268 patients with a FES, according to DSM-IV. Analysis of variance was conducted in patients who completed the full follow-up to study changes in negative symptoms over three visits. Regression analyses were conducted to show correlates and potential predictors of negative symptoms at two-year follow-up.

Results: There was a significant effect for time in negative symptomatology, which was less severe at one-year follow-up after a FES and remained stable up to two years ($Time\ 1 > Time\ 2 > Time\ 3$); $F(2,151) = 20.45$, $p < 0.001$. Poorer premorbid adjustment ($p = 0.01$) and higher negative symptoms at baseline ($p < 0.001$) made a significant contribution to the changes in the negative symptoms severity at two-years after a FES ($R^2 = 0.21$, $p < 0.001$).

Conclusions: We found a reduction in the negative symptomatology at one-year after a FES. This change remained stable at two-year. Our results suggested that the presence of this symptomatology early in the course of the illness, together with a poorer premorbid adjustment, predict more severe negative symptoms at mid-term outcome.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author at: Barcelona Clinic schizophrenia Unit, Hospital Clínic de Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain.
E-mail address: bernardo@clinic.ub.es (M. Bernardo).

1. Introduction

Negative symptoms, together with positive, cognitive and affective symptoms, are well known to be a core feature of schizophrenia and other related disorders (Strauss et al., 2013). Negative symptomatology has been demonstrated to be the most relevant predictor of increased future socio-occupational dysfunction and poorer quality of life (Bernardo et al., 2014c; Chue and Lalonde, 2014; Bobes et al., 2010). Thus, negative symptoms and the resulting loss in productivity are responsible for much of the world-wide personal and economic (direct and indirect) burden of schizophrenia (Sarkar et al., 2015; Bernardo and Mezquida, 2014b). However, its assessment and treatment is still a major challenge (Stahl and Buckley, 2007; Aleman et al., 2016). Knowledge about course of schizophrenia after a first-episode could help clinicians to develop more effective interventions and improve treatment outcomes (Austin et al., 2013). In this regard, the early identification of patients who will develop more severe negative symptoms after a first-episode schizophrenia (FES) might foster research progress on treatment of those symptoms for which an early intervention might be helpful (Melle et al., 2008; Ventura et al., 2015; Bernardo and Bioque, 2014a).

Two types of negative symptoms have been described for schizophrenia: primary and secondary negative symptoms. Primary negative symptoms are inherent to the disease process itself and are stable. They are distinct to secondary negative symptoms, which appear due to other causes, such as positive symptoms, medication side-effects, social deprivation or substance abuse (Bernardo et al., 2007; Buchanan, 2007; Kirkpatrick et al., 1989). Patient subgroups with predominant and persistent negative symptoms differ across a range of clinical features, including treatment profile, cognitive performance, neurological correlates, prognostic course and functional outcome (Kirkpatrick et al., 2001; Kirkpatrick and Galderisi, 2008).

Approximately 20–40% of patients diagnosed with schizophrenia have persistent or deficit negative symptoms (Makinen et al., 2008). This symptomatology can occur at any stage of the illness (An der Heiden et al., 2016). However, in first-episode psychosis (FEP), it is difficult to diagnose due to the predominance of positive symptoms. Notwithstanding, the evidence is mounting that even in these early stages of the illness, negative symptoms are often a core feature (Ventura et al., 2015) and are present in about one third to one-half of FES (Hovington et al., 2012). These symptoms can be present during and between episodes of symptom exacerbation. FEP patients who demonstrate more negative symptoms at baseline show significantly worse functioning when they are assessed again at one year in comparison to FEP patients without negative symptoms (Sarkar et al., 2015; Hovington et al., 2012). Follow-up studies of early course schizophrenia and related disorders patients have found that if negative symptoms are also present at baseline, they tend to be stable and persistent, but can fluctuate in severity (Ventura et al., 2015). Knowing early prevalence rates and factors associated with negative symptomatology would help provide general benchmarks for identifying negative symptom severity. This would help to prevent long term disability in early stages of the illness.

The present longitudinal prospective study is aimed to (1) study the differences and stability between negative symptoms severity in patients after a FES at the baseline visit, at one-year and at two-year follow-up, and (2) identify early-course predictors of higher negative symptom severity during a two-year follow-up period after a first-episode. We hypothesized that there would be a decreased severity in the negative symptomatology during the first years after a first-episode psychosis, and that there would be a set of clinical and/or demographic main predictors related to negative symptom severity two years after a first episode.

2. Method

This study is part of the project “Phenotype-genotype interaction. Application of a predictive model in first psychotic episodes, FIS

PI080208” (known as the PEPs study, Spanish abbreviation), involving 16 Spanish mental health research centres. A complete description of the protocol for the PEPs study has been published previously (Bernardo et al., 2013; Cuesta et al., 2015; Pina-Camacho et al., 2016).

2.1. Participants

335 patients with a first-episode of psychosis were recruited within the PEPs study following inclusion criteria: (1) aged 7–35 years at the time of first evaluation, (2) duration of psychotic symptoms not exceeding one year, (3) meeting diagnostic criteria for schizophrenia or schizophrenia spectrum disorders (schizophreniform, schizoaffective or brief psychotic disorder, as well as psychotic disorder not otherwise specified), (4) being fluent in Spanish, and (5) providing their written informed consent. In case of children under 16 years of age, parents or legal guardians gave written informed consent before the beginning of their participation in the study. The exclusion criteria were: mental retardation according to the DSM-IV (including both an IQ below 70 and impaired functioning); history of head injury with loss of consciousness, and somatic pathology with intellectual impact. The study was approved by the research ethics committees of all participating clinical centres.

To ensure more homogeneous sample diagnoses, we only included those patients with non affective FES, as we considered affective first-episode patients a subgroup displaying several specific characteristics in terms of clinical course, functional outcome and antipsychotic treatment. We also excluded those patients with toxic psychosis, due to the fact that its aetiology could be different from other organic psychosis diagnoses. Thus, from the initial 335 patients, our final sample size comprised 268 patients with a first-episode of schizophrenia or schizophrenia spectrum disorder. At two-year follow-up, the sample consisted of 161 patients, which represented an attrition rate of 40%. 107 patients discontinued or dropped out of the study, particularly due to a loss of follow-up or refusing re-evaluation. There were two patients without clinical assessment at one-year follow-up but with clinical assessment at two-year follow-up. We decided not to exclude these individuals from the analyses.

2.2. Study design

This longitudinal two-year prospective follow-up study presents clinical measures from 3 different assessments/visits: baseline, one-year and two-year follow-up. At baseline, a complete evaluation was performed collecting: demographic data, clinical scales, family environment, premorbid adjustment scales, age at onset of the illness (early onset = younger than 18), pharmacological treatment, parental socioeconomic status (SES), level of education and substance use. Clinical, functional and disability scales, antipsychotic medication treatment and substance use were collected again at 1 and 2-year visits. To ensure a correct diagnosis, we focused on information from a structured interview at the two-year visit.

2.3. Clinical assessment measures

Demographic data were collected for all patients. Diagnoses were determined according to the DSM-IV criteria (American Psychiatric Association, 1994) according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994) with the SCID-I (Williams et al., 1992) or the Kiddie-SADS (Kaufman et al., 1997) depending on age. Clinical symptomatology was assessed using the Spanish validated version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987; Peralta and Cuesta, 1994). The Spanish validated version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Lobo et al., 2002; Montgomery and Asberg, 1979) and the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978) were used to measure affective symptoms.

Please cite this article as: Mezquida, G., et al., The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study, *Schizophr. Res.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.047>

The Clinical Global Impression Scale (CGI) (Guy, 1976) was used to assess severity and improvement of global symptomatology.

It has been argued that some PANSS items described as negative symptoms may be better described as cognitive deficits. Due to this controversy, we have used the PANSS-Marder Factor Scores (Marder et al., 1997), an alternative and more restrictive criteria to assess both positive and negative symptomatology. The Negative Symptom Factor Score (NSFS) has several aspects of improved content validity in comparison to the original negative PANSS subscale. The following items of the PANSS were used as a framework for characterizing these symptoms: blunted affect (N1), emotional withdrawal (N2), poor rapport (N3), passive/apathetic social withdrawal (N4), lack of spontaneity and conversation flow (N6), motor retardation (G7) and active social avoidance (G16). The positive Symptom Factor of Marder (PSFS) is the sum of the following PANSS items: delusions (P1), hallucinatory behaviour (P3), grandiosity (P5), suspiciousness/persecution (P6), stereotyped thinking (N7), somatic concerns (G1), unusual thought content (G9) and lack of judgment and insight (G12). We also classified patients into deficit versus non-deficit syndrome using a proxy diagnosis based on PANSS scores (Goetz et al., 2007).

The Premorbid Adjustment Scale (PAS) (Cannon-Spoor et al., 1982) was applied to retrospectively assess premorbid adjustment across childhood, early adolescence, late adolescence and adulthood. The PAS was completed based on information from the patients and parents or close relatives. For our study we took into account the overall premorbid adjustment score, which is the sum of all the items from every stage.

The prescribed daily doses of antipsychotics at baseline, one-year and two-year assessments were converted to an estimated equivalent amount of chlorpromazine (CPZE) following the international consensus (Gardner et al., 2010). Duration of untreated psychosis (DUP), defined as the interval between onset of psychosis and commencement of antipsychotic treatment, was assessed at baseline and retrospectively. Family history of psychosis was ascertained through participant report and diagnoses at baseline obtained from clinical notes. Drug misuse habits were evaluated in every visit by a fragment of the European Adaptation of a Multidimensional Assessment Instrument for Drug and Alcohol Dependence (EuropAsi) (Kokkevi and Hartgers, 1995).

2.4. Statistical analyses

Clinical, self-rated and demographic variables were measured using descriptive statistics and are described with means (SD) and percentages. The relationship between variables was determined using Pearson's correlation. Chi-square was used for categorical comparisons.

To explore possible relationships or changes between course of illness and negative symptom severity (the first goal of the present study), a one-way repeated measure ANOVA with Bonferroni post-hoc tests was conducted to compare scores on the negative symptomatology (assessed with the NSFS) as a continuous and dependent variable on three separate visits with time as the independent variable: *Time 1* (baseline), *Time 2* (one-year) and *Time 3* (two-year), in the 161 patients who completed the second year visit. To control for factors that could explain possible differences in negative symptomatology severity changes throughout the course of the different visits, we controlled for antipsychotic treatment, deficit syndrome diagnosis, severity of the illness (assessed with the CGI), positive symptoms (PSFS), depressive (MADRS) and manic symptoms (YMRS), substance use and general symptoms of the PANSS.

For our second goal, there were eighteen candidate exploratory variables, selected carefully taking into account their possible role in the prediction of negative symptom severity at two-year follow-up: age at psychosis onset, gender, age, years of education, socioeconomic status, total scores of the PAS, family history of psychosis, antipsychotic medication treatment, positive and negative symptoms (PSFS and NSFS), general scores of the PANSS, deficit syndrome diagnosis, CGI-severity scores, total scores of the MADRS, YMRS and alcohol, cannabis and/or

tobacco consumption (all these variables from the baseline visit). To explore which of these factors could predict negative symptom severity at two-year follow-up, we used a step approach. First, among the 18 variables mentioned above, we determined those factors that were associated with negative symptoms, aiming to be over inclusive and setting a threshold of $p \leq 0.2$, to be subsequently included in a linear regression model with backward elimination. These factors were: socioeconomic status, years of education, deficit syndrome diagnosis, positive (PSFS) and negative symptoms (NSFS), depressive and manic symptoms at baseline, DUP and premorbid adjustment functioning.

All tests were two-tailed ($p < 0.05$). Analyses were conducted using SPSS for Windows, version 22.0.

3. Results

3.1. Patients characteristics

From the 268 patients enrolled at baseline, 65% were male and 35% were female. Their mean age at onset of psychosis was 23.94 years (14% were considered early onset FEP) and they had a mean DUP of 15 weeks (see Table 1).

Table 2 details the clinical characteristics of the 161 FES patients who completed the two-year follow-up visit. This follow-up sample comprised 106 males and 55 females, with a mean age of 23.40 years. 15% were considered early onset FEP. These patients had a mean DUP of 26 weeks and a mean premorbid functioning global score of 46.81 (22.09). There were significant differences between visits, showing decreased scores in depressive and manic symptoms, in positive, negative and general symptom scores, in the severity of the illness and in the antipsychotic treatment (CPZE).

Patients who were assessed at two-year follow-up ($n = 161$) were similar to those who were not ($n = 107$) in terms of age ($t = 0.94$, $p = 0.35$), gender ($t = -0.54$, $p = 0.59$), years of education ($t = -2.73$, $p = 0.07$), SES ($t = 1.71$, $p = 0.09$), age at first presentation ($t = -1.07$, $p = 0.29$), DUP ($t = 0.66$, $p = 0.51$), antipsychotic treatment ($t = -0.72$, $p = 0.47$), NSFS ($t = -0.14$, $p = 0.89$), PSFS ($t = 1.69$, $p = 0.93$), PANSS-N ($t = -0.49$, $p = 0.96$), PANSS-P ($t = 1.15$, $p = 0.25$), premorbid adjustment functioning ($t = 0.76$, $p = 0.45$), total PANSS score ($t = 0.33$, $p = 0.75$), total MADRS score ($t = 0.12$, $p = 0.90$), deficit syndrome diagnosis ($t = 0.09$, $p = 0.92$), family history of psychosis ($t = -0.85$, $p = 0.40$), cannabis ($t = 1.08$, $p = 0.28$), alcohol ($t = -0.20$, $p = 0.84$) and tobacco consumption ($t = 0.91$, $p = 0.36$) at baseline. However, these two groups differed in terms of global illness severity (CGI-5) ($t = -2.38$, $p = 0.02$).

3.2. Stability of negative symptoms during the follow-up visits

The means (SD) in negative symptoms scores (taking into account the NSFS) were 18.91 (8.87) at *Time 1*; 14.85 (6.64) at *Time 2*; and 14.39 (6.70) at *Time 3* (*Time 1 > Time 2 > Time 3*). There were statistical differences in negative symptom severity between baseline visit and two-year follow-up ($p < 0.001$), but not between one-year and two-year follow-up ($p = 0.33$) (see Fig. 1). Thus, there was a significant effect for time in negative symptom severity, being less severe at two-year follow-up, Wilks' Lambda = 0.79, $F(2,151) = 20.45$, $p < 0.001$, multivariate partial eta squared = 0.21.

Independently, we repeated the same procedure with the negative subscale of the PANSS and results did not change. The means (SD) in negative symptoms scores (PANSS-N) were 19.25 (8.44) at *Time 1*; 15.36 (6.96) at *Time 2*; and 15.07 (6.71) at *Time 3* (*Time 1 > Time 2 > Time 3*). Thus, we also found a significant effect for time in negative symptom scores, being lower at two-year follow-up, Wilks' Lambda = 0.79, $F(2,151) = 19.73$, $p < 0.001$, multivariate partial eta squared = 0.21.

Parallel analyses showed the same pattern of reduction and stabilization of positive symptomatology after the first-outpatient year.

Please cite this article as: Mezquida, G., et al., The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study, Schizophr. Res. (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.047>

Table 1
Sociodemographic and clinical characteristics of the total FEP sample at first presentation and FEP sample assessed at follow-up.

	Baseline (N = 268)	One-year (N = 159)	Two-year (N = 161)
Gender (male/female)	173/95	104/55	106/55
Age (years)	23.68 (5.94)	23.39 (5.81)	23.41 (5.82)
Mean (SD)			
Years of education	10.61 (5.32)	11.29 (4.85)	11.32 (4.86)
Mean (SD)			
Parental socio-economic status (%)			
High	51 (19)	35 (22)	35 (22)
Medium-high	28 (10)	17 (11)	17 (11)
Medium	64 (24)	39 (25)	40 (25)
Medium-low	80 (30)	48 (30)	49 (30)
Low	38 (14)	18 (11)	18 (11)
Unknown	7 (3)	2 (1)	2 (1)
Tobacco consumption			
Yes (%)	170 (63)	91 (57)	91 (57)
No (%)	98 (37)	68 (43)	70 (43)
Alcohol consumption			
Yes (%)	135 (51)	77 (48)	84 (52)
No (%)	133 (49)	82 (52)	77 (48)
Cannabis consumption			
Yes (%)	116 (43)	29 (19)	27 (17)
No (%)	152 (57)	130 (81)	134 (83)
Family history of psychosis			
Yes (%)	75 (28)	41 (26)	42 (26)
No (%)	193 (72)	118 (74)	119 (74)
Clinical ratings			
Premorbid functioning (PAS)	47.76	46.83	46.81
Mean (SD)	(24.27)	(22.07)	(22.09)
MADRS	12.97 (9.33)	6.18 (6.38)	6.54 (6.68)
Mean (SD)			
YMRS	8.48 (9.41)	2.20 (4.46)	2.44 (4.52)
Mean (SD)			
PANSS			
Mean (SD)			
Positive subscale	18.70 (7.75)	10.26 (4.51)	10.60 (4.57)
Negative subscale	19.37 (8.40)	15.36 (6.96)	15.17 (6.82)
General psychopathology	37.97 (12.75)	26.03 (9.28)	26.18 (9.07)
NSFS	18.97 (8.62)	14.85 (6.65)	14.54 (6.83)
PSFS	22.62 (8.57)	13.18 (5.36)	13.63 (5.84)
Deficit syndrome			
Yes (%)	41 (15)	24 (15)	25 (15)
No (%)	227 (85)	135 (85)	136 (85)
CGI-severity	4.24 (1.53)	2.81 (1.34)	2.87 (1.41)
Mean (SD)			
Antipsychotic doses (chlorpromazine equivalents)	584.25 (426.05)	384.42 (322.85)	216.26 (292.89)
Mean (SD)			
DUP	110.92	105.94	106.95
Mean (SD)	(121.19)	(123.10)	(123.05)

SD: standard deviation; FES: first-episode schizophrenia; DUP: Duration of Untreated Psychosis; PANSS: Positive and Negative Symptom Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; CGI: Clinical Global Impression; NSFS: Negative Symptom Factor Score; PSFS: Positive Symptom Factor Score.

3.3. Predictors of negative symptom severity at two-year follow-up

The predictors of outcome in terms of negative symptom severity at two-year follow-up are detailed in Table 3. Poorer premorbid adjustment and higher negative symptoms at baseline made a significant contribution to the presence of more negative symptoms at two-year after a first-episode ($F = 16.99$, $R^2 = 0.21$, $p < 0.001$). Negative symptoms at two-year were not significantly associated with any other symptom severity scores or other clinical factors ($p > 0.05$).

Repeating the analysis and using the negative subscale scores of the PANSS at two-year, the predictors of negative symptoms were the same as those found using the NSFS: premorbid adjustment functioning ($t = 2.02$, $p = 0.05$) and PANSS-N at baseline ($t = 4.12$, $p < 0.001$), ($F = 11.79$, $R^2 = 0.21$, $p < 0.001$).

In addition, as the Premorbid Adjustment Scale (PAS) comprises four periods in life: childhood (up to 11 years), early adolescence (12–15 years), late adolescence (16–18 years), and adulthood (19 years and beyond), we repeated all the analyses excluding those patients that were < 19 years old when they had the first-episode and, consequently, those patients who did not complete the 'adulthood' section from the PAS (a total of 19 patients). Excluding these patients, we repeated our analyses with a total sample of $N = 142$. Results in the regression model did not significantly change.

4. Discussion

In the present study, our patients showed a reduction in the severity of negative symptomatology at one-year follow-up after a first-episode schizophrenia. This reduction remained stable without significant changes until two years after. The regression model showed that poorer premorbid adjustment and more negative symptoms at baseline were good predictors of negative symptomatology severity at two years.

After a first-episode, the course and outcome of the illness are heterogeneous. Follow-up studies of early course schizophrenia and related disorders have suggested that negative symptoms can be present at baseline and tend to be stable and persistent, but can fluctuate in severity, similar to episodes of positive symptoms (Ventura et al., 2015). Prevalence rates of these symptoms at one-year follow-up varied between studies and the percentages of patients with clinically significant negative symptoms at first presentation ranged from substantial, with 25.8% (Chang et al., 2011) to very substantial, with 71% (Galdarisi et al., 2013; Ventura et al., 2015). However, there are few follow-through studies in negative symptoms, and differences in assessment and methodology used in each one may have impacted these contradictory results (Ventura et al., 2015). As Chang et al. (2011) suggested, we also found that negative symptoms were fairly unstable during the first 12 months after the first-episode, showing a reduction with subsequent stabilization up to two years. Thus, our results suggest that negative symptom severity rated during the first year could be related to negative symptom severity two years later, suggesting moderate stability even over longer time periods. Moreover, we also found the same pattern of reduction and stabilization of positive symptomatology after the first-outpatient year. These changes in negative symptomatology could be explained by the antipsychotic medication stabilization and the possibility that negative symptoms could be predominantly secondary to positive symptoms. With a correct dosage of medication, these symptoms could have been controlled and reduced together with positive symptoms. These results are consistent with a recent meta-analysis (Savill et al., 2014) which confirmed that negative symptoms ratings tend to improve when other psychotic symptoms are reduced (Carpenter and Kirkpatrick, 2015). However, there are several possibilities of triggers of these exacerbations in clinical symptomatology, such as stressful life events, periods of medication non-compliance, or exacerbation of positive symptoms.

Selective and predictive links have been found in early stages of schizophrenia, mostly indicating that higher negative symptom severity is associated with worse daily functioning and poorer long-term outcomes (Hovington et al., 2012). Several predictors have been identified, but few are amenable to interventions (Melle et al., 2008; Mezquida et al., 2016; Amoretti et al., 2016; Garcia-Rizo et al., 2013; Kirkpatrick et al., 2009; Penades et al., 2001), including the age at onset of psychosis, a positive family history of psychosis, inflammatory and genetic markers, cognitive variables or premorbid adjustment. Other possible predictors have been shown to be more likely to be handled by the clinician, such as the DUP, positive and depressive symptoms, tobacco/cannabis abuse or severity of the illness. In our study, we found that severity of negative symptoms at two-year were predicted by the premorbid adjustment functioning and the severity of negative symptoms at baseline. This is consistent with a large literature in both chronic and FEP patients which indicates a strong association between

Please cite this article as: Mezquida, G., et al., The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study, Schizophr. Res. (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.047>

Table 2
Comparison at baseline and at follow-up (at 1 and 2 years) assessments.

	Subjects with first-episode schizophrenia assessed at follow-up			t (p)
	Baseline (N = 161)	One-year (N = 159)	Two-year (N = 161)	
Tobacco consumption				
Yes (%)	102 (63)	91 (57)	91 (57)	−0.39 (0.69)
No (%)	59 (37)	68 (43)	70 (43)	
Alcohol consumption				
Yes (%)	90 (56)	77 (48)	84 (52)	−0.63 (0.53)
No (%)	71 (44)	82 (52)	77 (48)	
Cannabis consumption				
Yes (%)	68 (42)	29 (19)	27 (17)	1.22 (0.22)
No (%)	93 (58)	130 (81)	134 (83)	
PANSS				
Mean (SD)				
Positive subscale	18.25 (8.09)	10.26 (4.51)	10.60 (4.57)	10.82 (<0.001)
Negative subscale	19.39 (8.49)	15.36 (6.96)	15.17 (6.82)	6.27 (<0.001)
General psychopathology	37.76 (13.80)	26.03 (9.28)	26.18 (9.07)	0.04 (0.97)
PFSS	21.91 (8.88)	13.18 (5.36)	13.63 (5.84)	11.39 (<0.001)
Mean (SD)				
NSFS	19.03 (8.86)	14.85 (6.65)	14.54 (6.83)	6.40 (<0.001)
MADRS	12.91 (9.59)	6.18 (6.38)	6.54 (6.68)	7.81 (<0.001)
Mean (SD)				
YMRS	7.78 (9.99)	2.20 (4.46)	2.44 (4.52)	6.82 (<0.001)
Mean (SD)				
CGI-severity	4.42 (1.14)	2.81 (1.34)	2.87 (1.41)	11.21 (<0.001)
Mean (SD)				
Antipsychotic doses (chlorpromazine equivalents)	599.52 (409.17)	348.42 (322.85)	216.26 (292.89)	9.91 (<0.001)
Mean (SD)				

Significant differences are indicated in bold.

SD: standard deviation; FES: first-episode schizophrenia; PANSS: Positive and Negative Symptom Scale; PFSS: Positive Symptom Factor Score; NSFS: Negative Symptom Factor Score; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale; CGI: Clinical Global Impression.

premorbid adjustment and negative symptoms at baseline with negative symptom severity at long-term course (Ucok and Ergul, 2014; Hollis, 2003; Buchanan et al., 1990; Peralta et al., 2014; Peralta et al., 2000). Our results support the view that the presence of negative symptoms early in the course of illness predicts a group of patients with more severe negative symptoms at mid-term outcome. Contrary to some previous studies, we did not find statistically significant evidence that negative symptoms rated at two-year follow-up were associated with any other clinical variables such as duration of untreated psychosis, depressive symptoms (Melle et al., 2008; Clarke et al., 2006; Whitty et al., 2008; Buchanan et al., 1990; Ucok and Ergul, 2014; Peralta et al., 2014; Cuesta et al., 2012) and/or the age at onset (Ucok and Ergul, 2014). These differences could be explained due to the fact that several of the studies investigating potential predictors of negative symptom severity differ in study samples (patients with early versus late stage disease). Thus, research on first-episode samples confers an advantage to minimizing the recall bias of retrospective ratings on premorbid behavioural patterns due to a shorter time-span between assessment and illness onset, and it also minimizes potential effects of long

treatment exposure (Ventura et al., 2015). Despite its importance and its implications in clinical practice, few studies in first-episode samples have been conducted to examine the impacts of premorbid adjustment on illness and, specifically, on negative symptom's outcome.

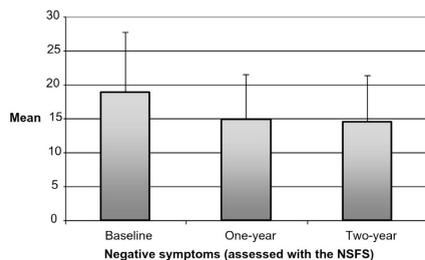
These study results have to be interpreted considering the following methodological limitations. One limitation is that we just had in consideration information at three visits (baseline, one-year and two-year follow-up). Consequently, we could not examine relapse rates during the course of the study. Another limitation is that patients who discontinued the study were found to present more severe global illness in comparison with patients that completed all the visits. This fact could have been the main reason for leaving the study and/or treatment, which could compromise the representativeness of our sample. Another limitation in the present study is that premorbid adjustment was retrospectively evaluated and may therefore be prone to recall bias. Moreover, although the PAS scale assesses premorbid adjustment

Table 3
Backward regression analyses with negative component (NSFS) at two-year follow-up as dependent variable (N = 161).

	β	S.E.	t	p	F	R ²
DUP	0.07	0.004	0.86	0.39	16.99	0.21
Premorbid adjusted functioning (PAS)	0.19	0.03	2.24	0.02		
MADRS total ^a	0.81	0.07	0.89	0.37		
PFSS ^a	0.17	0.95	1.47	0.15		
NSFS ^a	0.37	0.06	4.57	<0.001		
YMRS total ^a	−0.11	0.05	−1.39	0.17		
Socio-economic level (SES)	0.05	0.43	0.59	0.55		
Years of education	0.01	0.12	0.01	0.99		
Deficit syndrome	−0.06	1.65	−0.65	0.52		

Significant differences are indicated in bold.

DUP: Duration of Untreated Psychosis; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; PFSS: Positive Symptom Factor Score; NSFS: Negative Symptom Factor Score; YMRS: Young Mania Rating Scale.

^a Scores from baseline visit.**Fig. 1.** Stability of negative symptoms throughout the follow-up visits.

Please cite this article as: Mezquida, G., et al., The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study, Schizophr. Res. (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.047>

functioning in four developmental stages across five subscales (sociality and withdrawal, peer relationships, scholastic performance, adaptation to school and social-sexual functioning), in the PEPs study only the total scores were collected and the specific scores of each subscale were not available. Due to constraints associated with the PANSS scale (Blanchard et al., 2011), another limitation of the study has been (notwithstanding the use of the PANSS-Marder Factor Scores) not to use a specific scale to assess negative symptomatology, such as the Brief Negative Symptom Scale (BNSS) (Kirkpatrick et al., 2011; Mane et al., 2014) or the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS) (Kring et al., 2013; Valiente-Gomez et al., 2015). One further limitation is that all patients were receiving antipsychotic treatment and were not naïve. Last but not least, the main goal of the present study was focused on negative symptoms, independently from the cognitive symptoms dimension, to analyse specifically the negative domain, as it has been considered a different dimension from the cognitive entity (Harvey et al., 2006). Thus, future studies focusing on the predictors and stability of cognitive function and other clinical phenotypes as functional outcome, would be of interest.

Taken as a whole, our findings indicate that negative symptom severity is reduced the first year following a first-episode and remains stable during the second year. This course suggests a possible stability of negative symptomatology even over longer time periods. Our study also demonstrated that premorbid adjustment and negative symptom severity at baseline were associated with negative symptom severity at two years for patients presenting first-episode schizophrenia, while other factors such as duration of untreated psychosis, family history of psychosis, depressive symptoms, cannabis, alcohol, and/or tobacco use, treatment, severity of the illness, or age of psychosis at onset, had no relationship with negative symptom's outcome. In conclusion, we can suggest that examining premorbid adjustment and the proper stabilization of both positive and negative symptoms in early stages after a first-episode may facilitate outcome prediction and the elucidation of the underlying long term negative symptom severity and general outcome in schizophrenia. Hence, more research should be conducted to further clarify the relationship between these predictors and negative symptomatology development after a FES. The extent to which this finding holds true over time will require further longer-term follow-up studies of first-episode schizophrenia cohorts.

Conflict of interest

The authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Contributors

G.M. conducted the literature review, conceptualized the study design, collected data, assisted with the analysis, wrote the first draft of the manuscript, and handled subsequent drafts after receiving coauthors feedback. B.C., M.B., S.A., A.L., A.G.-P., A.E., I.C., E.V., J.F.C., D.B., M.J.E., A.I., A.S., R.P., and M.J.C. collected data and commented on drafts. G.M. and B.C. analysed the data and commented on drafts. R.P., and M.B. revised and edited subsequent versions of the manuscript. M.B. coordinated PEPs study. PEPs Group collected the data and revised the manuscript. All of the authors contributed to the final version of the paper.

Role of funding source

This study is part of a coordinated-multicentre Project, funded by the Carlos III Health Institute (European Regional Development Funds-ERDF) of the Spanish Ministry of Economic Affairs and Competitiveness (PI08/0208; 08/1/1026; 11/02831; PI08/1161; PI11/02252); by the CIBERSAM; and the CERCA Programme. This work was also supported by the Government of Catalonia, Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441), with the grant FI-DGR-2013 Contract of the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) (2015 FL B2 00100) and with the predoctoral grant from Fundació Bosch Gimpera (FBG) within the RETOS COLABORACIÓN 2015, funded by the Spanish Ministry of Economic Affairs and Competitiveness (RTC-2015-3440-1) to G.M. This work was also supported by the Comunidad de Madrid (Dirección General de Universidades e Investigación) by the grant AGES-CM (S2011/BMD-2422).

Acknowledgments

We are extremely grateful to all participants.

We thank the Carlos III Health Institute (European Regional Development Funds-ERDF) of the Spanish Ministry of Economic Affairs and Competitiveness, the CIBERSAM,

the CERCA Programme, and the Government of Catalonia, Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement.

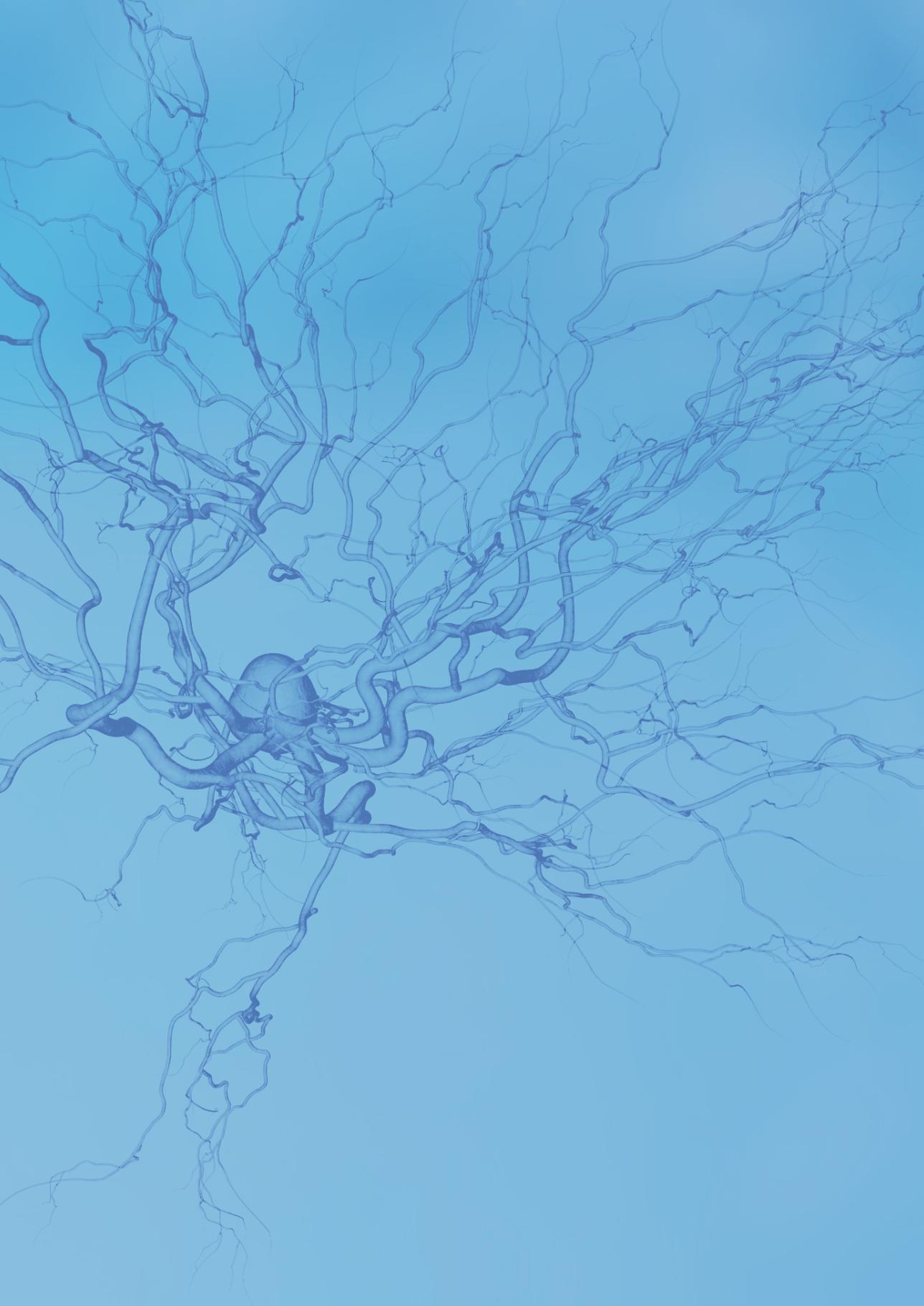
References

- Aleman, A., Lincoln, T.M., Bruggeman, R., Melle, I., Arends, J., Arango, C., Knegtner, H., 2016. Treatment of negative symptoms: where do we stand, and where do we go? *Schizophr. Res.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.015>.
- American Psychiatric Association, 1994. *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, Washington, p. 886.
- Amoretti, S., Bernardo, M., Bonnin, C.M., Bioque, M., Cabrera, B., Mezquida, G., Solé, B., Vieta, E., Torrent, C., 2016. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.07.003>.
- An der Heiden, W., Leber, A., Hafner, H., 2016. Negative symptoms and their association with depressive symptoms in the long-term course of schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 266 (5), 387–396.
- Austin, S.F., Mors, O., Secher, R.G., Hjorthøj, C.R., Albert, N., Bertelsen, M., Jensen, H., Jeppesen, P., Petersen, L., Randers, L., Thorup, A., Nordentoft, M., 2013. Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophr. Res.* 150 (1), 163–168.
- Bernardo, M., Bioque, M., 2014a. ¿Qué hemos aprendido de la investigación en primeros episodios psicóticos? *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* 7 (2), 61–63.
- Bernardo, M., Mezquida, G., 2014b. Disease burden. Schizophrenia: a costly illness. Insights in the Management of Schizophrenia. www.hospitalpharmacyeurope.com.
- Bernardo, M., Fernandez-Egea, E., Torres, A., Gutierrez, F., Ahuir, M., Arango, C., 2007. Adaptación y validación en castellano del inventario para la Esquizofrenia Deficitaria. *Med. Clin. (Barc)* 129 (3), 91–93.
- Bernardo, M., Bioque, M., Parellada, M., Saiz Ruiz, J., Cuesta, M.J., Llerena, A., Sanjuan, J., Castro-Fornieles, J., Arango, C., Cabrera, B., 2013. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* 6, 4–16.
- Bernardo, M., Mezquida, G., Bioque, M., 2014c. Nuevos Planteamientos Clínicos en Esquizofrenia: Los Síntomas Negativos. Evidencia, Madrid.
- Blanchard, J.J., Kring, A.M., Horan, W.P., Gur, R., 2011. Toward the next generation of negative symptom assessments: the collaborative to advance negative symptom assessment in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 37, 291–299.
- Bobes, J., Arango, C., García-García, M., Rejas, J., CLAMORS Study Collaborative Group, 2010. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *J. Clin. Psychiatry* 71, 280–286.
- Buchanan, R.W., 2007. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr. Bull.* 33, 1013–1022.
- Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., Heinrichs, D.W., Carpenter Jr., W.T., 1990. Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 147, 290–294.
- Cannon-Spoor, H.E., Potkin, S.G., Wyatt, R.J., 1982. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 8, 470–484.
- Carpenter, W.T., Kirkpatrick, B., 2015. Concepts and methods when considering negative symptom course. *Psychol. Med.* 45, 2135–2136.
- Chang, W.C., Hui, C.L., Tang, J.Y., Wong, G.H., Lam, M.M., Chan, S.K., Chen, E.Y., 2011. Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Schizophr. Res.* 133, 22–28.
- Chue, P., Lalonde, J.K., 2014. Addressing the unmet needs of patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: emerging pharmacological treatment options. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 10, 777–789.
- Clarke, M., Whitty, P., Browne, S., McTigue, O., Kamali, M., Gervin, M., Kinsella, A., Waddington, J.L., Larkin, C., O'Callaghan, E., 2006. Untreated illness and outcome of psychosis. *Br. J. Psychiatry* 189, 235–240.
- Cuesta, M.J., Garcia de Jalón, E., Campos, M.S., Ibanez, B., Sanchez-Torres, A.M., Peralta, V., 2012. Duration of untreated negative and positive symptoms of psychosis and cognitive impairment in first episode psychosis. *Schizophr. Res.* 141, 222–227.
- Cuesta, M.J., Sanchez-Torres, A.M., Cabrera, B., Bioque, M., Merchan-Naranjo, J., Corripio, I., Gonzalez-Pinto, A., Lobo, A., Bombin, I., de la Serna, E., Sanjuan, J., Parellada, M., Saiz-Ruiz, J., Bernardo, M., 2015. Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog study. *Schizophr. Res.* 164, 65–73.
- Galdner, S., Mucci, A., Bitter, I., Libiger, J., Bucci, P., Fleischacker, W.W., Kahn, R.S., 2013. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23, 196–204.
- García-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Oliveira, C., Justicia, A., Bernardo, M., Kirkpatrick, B., 2013. Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondéficit features. *Psychiatry Res.* 198, 212–215.
- Gardner, D.M., Murphy, A.L., O'Donnell, H., Centorrino, F., Baldessarini, R.J., 2010. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am. J. Psychiatry* 167, 686–693.
- Goetz, R.R., Corcoran, C., Yale, S., Stanford, A.D., Kimhy, D., Amador, X., Malaspina, D., 2007. Validity of a 'proxy' for the deficit syndrome derived from the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr. Res.* 93, 169–177.
- Guy, W., 1976. *Clinical Global Impressions, EDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-revised*. Rockville, M., U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs [Ed.], pp. 218–222.
- Harvey, P.D., Koren, D., Reichenberg, A., Bowie, C.R., 2006. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr. Bull.* 32, 250–258.

Please cite this article as: Mezquida, G., et al., The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study, *Schizophr. Res.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.047>

- Hollis, C., 2003. Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *Br. J. Psychiatry* 182, 37–44.
- Hovington, C.L., Bodnar, M., Joaber, R., Malla, A.K., Lepage, M., 2012. Identifying persistent negative symptoms in first episode psychosis. *BMC Psychiatry* 12, 224.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., Ryan, N., 1997. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 36, 980–988.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.
- Kirkpatrick, B., Galderisi, S., 2008. Deficit schizophrenia: an update. *World Psychiatry* 7, 143–147.
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., McKenney, P.D., Alphas, L.D., Carpenter Jr., W.T., 1989. The schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 30, 119–123.
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., Ross, D.E., Carpenter Jr., W.T., 2001. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 165–171.
- Kirkpatrick, B., Fernandez-Egea, E., Garcia-Rizo, C., Bernardo, M., 2009. Differences in glucose tolerance between deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr. Res.* 107, 122–127.
- Kirkpatrick, B., Strauss, G.P., Nguyen, L., Fischer, B.A., Daniel, D.G., Cienfuegos, A., Marder, S.R., 2011. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr. Bull.* 37, 300–305.
- Kokkevi, A., Hartgers, C., 1995. EuroPAS: European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *Eur. Addict. Res.* 1, 208–210.
- Kring, A.M., Gur, R.E., Blanchard, J.J., Horan, W.P., Reise, S.P., 2013. The clinical assessment interview for negative symptoms (CAINS): final development and validation. *Am. J. Psychiatry* 170, 165–172.
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Re, R., Badia, X., Baro, E., 2002. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. *Medi. Clin. (Barc)* 118, 493–499.
- Makinen, J., Miettunen, J., Isohalmi, M., Koponen, H., 2008. Negative symptoms in schizophrenia: a review. *Nord. J. Psychiatry* 62, 334–341.
- Mane, A., Garcia-Rizo, C., Garcia-Portilla, M.P., Berge, D., Sugranyes, G., Garcia-Alvarez, L., Bernardo, M., Bobes, J., Fernandez-Egea, E., 2014. Spanish adaptation and validation of the Brief Negative Symptoms Scale. *Compr. Psychiatry* 55, 1726–1729.
- Marder, S.R., Davis, J.M., Chouinard, C., 1997. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J. Clin. Psychiatry* 58, 538–546.
- Melle, I., Larsen, T.K., Haahr, U., Friis, S., Johannesen, J.O., Opjordsmoen, S., Rund, B.R., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T., 2008. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 634–640.
- Mezquida, G., Penadés, R., Cabrera, B., Savulich, G., Lobo, A., Gonzalez-Pinto, A., Penzol, M.J., Corripio, I., Fernandez-Egea, E., Gassó, P., Cuesta, M.J., Bernardo, M., PEPs Group, 2016. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with negative symptoms severity, but not cognitive function, in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Eur. Psychiatry* <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.04.011>.
- Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 134, 382–389.
- Penades, R., Gasto, C., Boget, T., Catalan, R., Salameo, M., 2001. Deficit in schizophrenia: the relationship between negative symptoms and neurocognition. *Compr. Psychiatry* 42, 64–69.
- Peralta, V., Cuesta, M.J., 1994. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr.* 22, 171–177.
- Peralta, V., Cuesta, M.J., Martínez-Larrea, A., Serrano, J.F., 2000. Differentiating primary from secondary negative symptoms in schizophrenia: a study of neuroleptic-naïve patients before and after treatment. *Am. J. Psychiatry* 157, 1461–1466.
- Peralta, V., Moreno-Izco, L., Sanchez-Torres, A., Garcia de Jalon, E., Campos, M.S., Cuesta, M.J., 2014. Characterization of the deficit syndrome in drug-naïve schizophrenia patients: the role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs. *Schizophr. Bull.* 40, 214–224.
- Pina-Camacho, L., Del Rey-Mejias, A., Janssen, J., Bioque, M., Gonzalez-Pinto, A., Arango, C., Lobo, A., Sarro, S., Desco, M., Sanjuan, J., Lacalle-Aurioles, M., Cuesta, M.J., Saiz-Ruiz, J., Bernardo, M., Parellada, M., 2016. Age at first episode modulates diagnosis-related structural brain abnormalities in psychosis. *Schizophr. Bull.* 42, 344–357.
- Sarkar, S., Hillner, K., Velligan, D.I., 2015. Conceptualization and treatment of negative symptoms in schizophrenia. *World J. Psychiatry* 5, 352–361.
- Savill, M., Banks, C., Khanom, H., Priebe, S., 2014. Do negative symptoms of schizophrenia change over time? A meta-analysis of longitudinal data. *Psychol. Med.* 45, 1613–1627.
- Stahl, S.M., Buckley, P.F., 2007. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr. Scand.* 115, 4–11.
- Strauss, G.P., Horan, W.P., Kirkpatrick, B., Fischer, B.A., Keller, W.R., Miski, P., Buchanan, R.W., Green, M.F., Carpenter Jr., W.T., 2013. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J. Psychiatry Res.* 47, 783–790.
- Ucok, A., Ergul, C., 2014. Persistent negative symptoms after first episode schizophrenia: a 2-year follow-up study. *Schizophr. Res.* 158, 241–246.
- Valiente-Gomez, A., Mezquida, G., Romaguera, A., Vilardebo, I., Andres, H., Granados, B., Larrubia, J., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P.J., Sarro, S., Bernardo, M., 2015. Validation of the Spanish version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophr. Res.* 166, 104–109.
- Ventura, J., Subotnik, K.L., Gitlin, M.J., Gretchen-Doorly, D., Ered, A., Villa, K.F., Hellemann, G.S., Nuechterlein, K.H., 2015. Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophr. Res.* 161, 407–413.
- Whitty, P., Clarke, M., McTigue, O., Browne, S., Kamali, M., Kinsella, A., Larkin, C., O'Callaghan, E., 2008. Predictors of outcome in first-episode schizophrenia over the first 4 years of illness. *Psychol. Med.* 38, 1141–1146.
- Williams, J.B., Gibbon, M., First, M.B., Spitzer, R.L., Davies, M., Borus, J., Howes, M.J., Kane, J., Pope Jr., H.G., Rounsaville, B., et al., 1992. The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID). II. Multisite test-retest reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 630–636.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* 133, 429–435.

Please cite this article as: Mezquida, G., et al., The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study, *Schizophr. Res.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.047>





8

Referencias Bibliográficas

Referencias bibliográficas

1. Herberth, M., Schwarz, E. and Bahn, S., *Problems and promise of immunological factors as biomarkers for schizophrenia*. Biomark Med, 2008. 2(4): p. 385-95.
2. Stone, M.H., *Historia y antecedentes de la esquizofrenia*, in *Tratado de esquizofrenia*, J.A. Lieberman, S. Stroup, and Perkins D., Editors. 2006, Ars Medica: Barcelona. p. 1-15.
3. Gerstein, P.S. *Schizophrenia*. Emergency Medicine: Psychosocial Web Page 2010; Available from:www.eMedicine.com.
4. Hunter, R. and Barry, S., *Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: neglected but important targets for treatment*. Eur Psychiatry, 2012. 27(6): p. 432-6.
5. Lecrubier, Y., et al., *The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial*. Acta Psychiatr Scand, 2006. 114(5): p. 319-27.
6. Erhart, S.M., Marder, S.R. and Carpenter, W.T., *Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects*. Schizophr Bull, 2006. 32(2): p. 234-7.
7. Bernardo, M., Mezquida, G. and Bioque, M., *Nuevos Planteamientos Clínicos en Esquizofrenia: Los Síntomas Negativos*. 2014, Madrid: Evideramerica.
8. Perala, J., et al., *Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population*. Arch Gen Psychiatry, 2007. 64(1): p. 19-28.
9. Fòrum de Salut Mental y la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, *Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente*. Guías de Práctica Clínica en el SNS. 2009, Barcelona: Ministerio de Sanidad y Consumo.
10. Bernardo, M., et al., *Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs)*. Rev Psiquiatr Salud Ment, 2013. 6(1): p. 4-16.
11. Boyer, L., et al., *Quality of life is predictive of relapse in schizophrenia*. BMC Psychiatry, 2013. 13: p. 15.
12. Huber, C.G., Naber, D. and Lambert, M., *Incomplete remission and treatment resistance in first-episode psychosis: definition, prevalence and predictors*. Expert Opin Pharmacother, 2008. 9(12): p. 2027-38.
13. Alvarez-Jimenez, M., et al., *Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis*. Schizophr Bull, 2011. 37(3): p. 619-30.
14. Sado, M., et al., *The cost of schizophrenia in Japan*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013. 9: p. 787-98.
15. Fitton, A. and Benfield, P., *Clozapine: an appraisal of its pharmacoeconomic benefits in the treatment of schizophrenia*. Pharmacoeconomics, 1993. 4(2): p. 131-56.
16. Bernardo, M. and Mezquida, G., *Disease burden. Schizophrenia: a costly illness*, in *Insights in the management of Schizophrenia*. 2014, Hospital Pharmacy Europe. Otsuka Pharmaceuticals.
17. Brown, J.E., Mezquida, G. and Fernandez-Egea, E., *Well-being in clozapine-treated schizophrenia patients: The significance of positive symptoms*. Compr Psychiatry, 2016. 68: p. 140-6.
18. Mane, A., et al., *Cannabis use, COMT, BDNF and age at first-episode psychosis*. Psychiatry Res, 2017. 250: p. 38-43.
19. Tandon, R., Nasrallah, H.A. and Keshavan, M.S., *Schizophrenia, "just the facts" 4*.

- Clinical features and conceptualization*. Schizophr Res, 2009. 110(1-3): p. 1-23.
20. Bertelsen, M., et al., *Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial*. Arch Gen Psychiatry, 2008. 65(7): p. 762-71.
 21. Kahn, R.S., et al., *Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial*. Lancet, 2008. 371(9618): p. 1085-97.
 22. Bernardo, M. y Bioque, M., *¿Qué hemos aprendido de la investigación en primeros episodios psicóticos?* Rev. Psiquiatr Salud Ment, 2014. 7 (2), 61–63.
 23. Penadés, R., et al., *The search for new biomarkers for cognition in schizophrenia*. Schizophr Res: Cognition, 2015. 2(4): p. 172-178.
 24. Bernardo, M., et al., *Modelling gene-environment interaction in first episodes of psychosis*. Schizophr Res, 2017. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.058. [Epub ahead of print].
 25. Bioque, M., et al., *A Pharmacovigilance Study in First Episode of Psychosis: Psychopharmacological Interventions and Safety Profiles in the PEPs Project*. Int J Neuropsychopharmacol, 2016. 19(4).
 26. Mas, S., et al., *Pharmacogenetic study of antipsychotic induced acute extrapyramidal symptoms in a first episode psychosis cohort: role of dopamine, serotonin and glutamate candidate genes*. Pharmacogenomics J, 2016. 16(5): p. 439-45.
 27. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 2000. Washington, Londres: American Psychiatric Association. XXXVII, p. 943.
 28. American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. 2013, Washington, Londres: American Psychiatric Association. XLIV, p. 947.
 29. Bertani, M., et al., *The influence of gender on clinical and social characteristics of patients at psychosis onset: A report from the Psychosis Incident Cohort Outcome Study (PICOS)*. Psychol Med, 2011. 42(4): p. 769-80.
 30. Fraguas, D., et al., *Gene-environment interaction as a predictor of early adjustment in first episode psychosis*. Schizophr Res, 2017. doi: 10.1016/j.schres.2017.02.021. [Epub ahead of print].
 31. Garcia-Rizo, C., et al., *Metabolic syndrome or glucose challenge in first episode of psychosis?* Eur Psychiatry, 2017. 41: p. 42-46.
 32. Insel, T.R., *Rethinking schizophrenia*. Nature, 2010. 468(7321): p. 187-93.
 33. Bernardo, M., San Juan, J., *Reconceptualización de la esquizofrenia*. Acta Española Psiquiatria, 2002. 31: p. 10-17.
 34. Pina-Camacho, L., et al., *Age at First Episode Modulates Diagnosis-Related Structural Brain Abnormalities in Psychosis*. Schizophr Bull, 2016. 42(2): p. 344-57.
 35. Gonzalez-Pinto, A., et al., *Opposite Cannabis-Cognition Associations in Psychotic Patients Depending on Family History*. PLoS One, 2016. 11(8): p. e0160949.
 36. Arango, C., et al., *When the healthcare does not follow the evidence: The case of the lack of early intervention programs for psychosis in Spain*. Rev Psiquiatr Salud Ment, 2017. doi: 10.1016/j.rpsm.2017.01.001. [Epub ahead of print] .
 37. Pizzagalli, D.A., *The “anhedonia paradox” in schizophrenia: insights from affective neuroscience*. Biol Psychiatry, 2010. 67(10): p. 899-901.
 38. Foussias, G. and Remington, F., *Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam’s razor*. Schizophr Bull, 2010. 36(2): p. 359-69.

39. Correll, C.U. and *The Prevalence of Negative Symptoms in Schizophrenia and Their Impact on Patient Functioning and Course of Illness*. 2012 [cited October 2012]; Available from: <http://www.cmeinstitute.com/psychlopedia/psychosis/5cpem/sec3/section.asp>.
40. Buchanan, R.W., *Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview*. Schizophr Bull, 2007. 33(4): p. 1013-22.
41. Carpenter, W.T., Heinrichs, Jr., D.W. and Wagman, A.M., *Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept*. Am J Psychiatry, 1988. 145(5): p. 578-83.
42. Kirkpatrick, B., et al., *A separate disease within the syndrome of schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 2001. 58(2): p. 165-71.
43. Lieberman, J.A., Stroup, T.S. and Perkins, D.O., *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*. American Psychiatric Publishing, Inc. 2006, Arlington, VA.
44. Carpenter, W.T., Blanchard, J.J. and Kirkpatrick, B., *New Standards for Negative Symptom Assessment*. Schizophr Bull, 2016. 42(1): p. 1-3.
45. Cornblatt, B.A., et al., *The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective*. Schizophr Bull, 2003. 29(4): p. 633-51.
46. Herbener, E.S. and Harrow, M., *Longitudinal assessment of negative symptoms in schizophrenia/schizoaffective patients, other psychotic patients, and depressed patients*. Schizophr Bull, 2001. 27(3): p. 527-37.
47. Mäkinen, J., et al., *Negative symptoms in schizophrenia: a review*. Nord J Psychiatry, 2008. 62(5): p. 334-41.
48. An der Heiden, W., Leber, A. and Hafner, H., *Negative symptoms and their association with depressive symptoms in the long-term course of schizophrenia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2016.
49. Ventura, J., et al., *Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later*. Schizophr Res, 2015. 161(2-3): p. 407-13.
50. Hull, J.W., Smith, T.E. and Anthony, D.T., *Patterns of symptom change: a longitudinal analysis*. Schizophr Res, 1997. 24: p. 17-18.
51. Arndt, S., et al., *A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change*. Arch Gen Psychiatry, 1995. 52(5): p. 352-60.
52. Amador, X.F., et al., *Stability of the diagnosis of deficit syndrome in schizophrenia*. Am J Psychiatry, 1999. 156(4): p. 637-9.
53. Kirkpatrick, B., et al., *Differences in glucose tolerance between deficit and nondeficit schizophrenia*. Schizophr Res, 2009. 107(2-3): p. 122-7.
54. Melle, I., et al., *Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis*. Arch Gen Psychiatry, 2008. 65(6): p. 634-40.
55. Amoretti, S., et al., *The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study*. Eur Neuropsychopharmacol, 2016. 26(10): p. 1638-48.
56. Garcia-Rizo, C., et al., *Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features*. Psychiatry Res, 2013. 198(2): p. 212-5.
57. Penades, R., et al., *Deficit in schizophrenia: the relationship between negative symptoms and neurocognition*. Compr Psychiatry, 2001. 42(1): p. 64-9.
58. Alvarez, E., et al., *A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia*. J Clin Psychopharmacol, 2006. 26(3): p. 238-49.

59. Uçok, A. and Ergül, C., *Persistent negative symptoms after first episode schizophrenia: A 2-year follow-up study*. Schizophr Res, 2014. 158(1-3): p. 241-6.
60. Hollis, C., *Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions*. Br J Psychiatry, 2003. 182: p. 37-44.
61. Buchanan, R.W., et al., *Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia*. Am J Psychiatry, 1990. 147(3): p. 290-4.
62. Peralta, V., et al., *Characterization of the deficit syndrome in drug-naïve schizophrenia patients: the role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs*. Schizophr Bull, 2014. 40(1): p. 214-24.
63. Peralta, V., et al., *Differentiating primary from secondary negative symptoms in schizophrenia: a study of neuroleptic-naïve patients before and after treatment*. Am J Psychiatry, 2000. 157(9): p. 1461-6.
64. Mezquida, G., et al., *The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study*, Schizophr Res 2017. doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.047
65. Bernardo, M. and Bioque, M., *DSM-5 ¿quo vadis?* 2013, Madrid: Evideramerica.
66. Cuesta, M.J., et al., *Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study*. Schizophr Res, 2015. 164(1-3): p. 65-73.
67. Keefe, R.S. and Fenton, W.S., *How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment?* Schizophr Bull, 2007. 33(4): p. 912-20.
68. Martínez-Arán, A. and Vieta, E., *Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression*. Eur Neuropsychopharmacol, 2015. 25(2): p. 151-7.
69. Keefe, R.S. and Harvey, P.H., *Cognitive impairment in schizophrenia*. Handb Exp Pharmacol, 2012(213): p. 11-37.
70. Villalta-Gil, V., et al., *Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients?* Schizophr Res, 2006. 87(1-3): p. 246-53.
71. Milev, P., et al., *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, 2005. 162(3): p. 495-506.
72. Ventura, J., et al., *Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis*. Schizophr Res, 2009. 113(2-3): p. 189-99.
73. Dominguez Mde, G., et al., *Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations*. Psychol Bull, 2009. 135(1): p. 157-71.
74. Lucas, S., et al., *Neuropsychological correlates of symptom profiles in first episode schizophrenia*. Schizophr Res, 2004. 71(2-3): p. 323-30.
75. Rund, B.R., et al., *Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis*. Am J Psychiatry, 2004. 161(3): p. 466-72.
76. Harvey, P.D., et al., *Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship?* Schizophr Bull, 2006. 32(2): p. 250-8.
77. Harvey, P.D., *Assessment of everyday functioning in schizophrenia: implications for treatments aimed at negative symptoms*. Schizophr Res, 2013. 150(2-3): p. 353-5.
78. Addington, J., Addington, D. and Maticka-Tyndale, E., *Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia*. Schizophr Res, 1991. 5(2): p. 123-

- 34.
79. Bagny, A., et al., *Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia?* Psychiatry Res, 2015. 230(2): p. 377-82.
 80. Ruiz, J.C., García-Ferrer, S. and Fuentes, I., *La relevancia de la cognición social en la esquizofrenia*. Apuntes de Psicología, 2006. 24 (1-3): p. 137-155.
 81. Green, M.F. and Leitman, D.I., *Social cognition in schizophrenia*. Schizophr Bull, 2008. 34(4): p. 670-2.
 82. Santos, J.L. and Sánchez-Mora, E.M., *Síntomas negativos: aspectos clínicos y neurobiológicos*, in *Esquizofrenia: tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos*, J.L. Santos, E.M. Sánchez-Mora, and A.I. Aparicio, Editors. 2016, Editorial Glosa: Barcelona. p. 13-38.
 83. Fervaha, G., et al., *Motivational deficits and cognitive test performance in schizophrenia*. JAMA Psychiatry, 2014. 71(9): p. 1058-65.
 84. Gorissen, M., Sanz, J.C. and Schmand, B., *Effort and cognition in schizophrenia patients*. Schizophr Res, 2005. 78(2-3): p. 199-208.
 85. Tandon, R., et al., *Strategies for maximizing clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia*. J Psychiatr Pract, 2006. 12(6): p. 348-63.
 86. Mueser, K.T. and Tarrier, N., *The handbook of social functioning in schizophrenia*. Allyn&Bacon. 1998, Boston.
 87. Green, M.F., Kern, R.S. and Heaton, R.K., *Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS*. Schizophr Res, 2004. 72(1): p. 41-51.
 88. Fenton, W.S. and McGlashan, T.H., *Natural history of schizophrenia subtypes. II. Positive and negative symptoms and long-term course*. Arch Gen Psychiatry, 1991. 48(11): p. 978-86.
 89. Fenton, W.S. and McGlashan, T.H., *Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia*. Am J Psychiatry, 1994. 151(3): p. 351-6.
 90. Blanchard, J.J. and Cohen, A.S., *The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment*. Schizophr Bull, 2006. 32(2): p. 238-45.
 91. Kane, J.M. *Tools to Assess Negative Symptoms in Schizophrenia*. Psychlopedia 2012; Available from: <http://www.cmeinstitute.com/psychlopedia/psychosis/5cpem/sec5/section.asp>.
 92. Overall, J.E. and Gorham, D.R., *The Brief Rating Scale*. Psychol Rep, 1962. 10: p. 799-812.
 93. Prieto, G. and Delgado, A.R., *Fiabilidad y validez*. Papeles del psicólogo. Vol. 31 (1). 2010, España: Consejo General de Colegios Oficiales de Psicólogos.
 94. Vázquez, G., et al., *Validación de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) en el Perú*. Revista de Neuro-Psiquiatría, 2001. 64: p. 185-198.
 95. Andreasen, N., *Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. 1983: Iowa City.
 96. Andreasen, N.C., *Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability*. Arch Gen Psychiatry, 1982. 39(7): p. 784-8.
 97. Kay, S.R., Fiszbein, A., and Opler, L.A., *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr Bull, 1987. 13(2): p. 261-76.
 98. Peralta, V. and Cuesta, M.J., *Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles*. Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr, 1994. 22: p. 171-177.
 99. Kirkpatrick, B., et al., *The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research*

- in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 1989. 30(2): p. 119-23.
100. Bernardo, M., et al., [Adaptation and validation into Spanish of Schedule for the Deficit Syndrome]. *Med Clin (Barc)*, 2007. 129(3): p. 91-3.
 101. Axelrod, B.N., Goldman, R.S. and Alphas, L.D., *Validation of the 16-item Negative Symptom Assessment*. *J Psychiatr Res*, 1993. 27(3): p. 253-8.
 102. Daniel, D.G., et al., *Training for assessment of negative symptoms of schizophrenia across languages and cultures: comparison of the NSA-16 with the PANSS Negative Subscale and Negative Symptom factor*. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 2011. 5(2): p. 87-94.
 103. Keefe, R.S., et al., *Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetaipaine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Schizophr Res*, 1999. 35: p. 51-68.
 104. Kirkpatrick, B., et al., *The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms*. *Schizophr Bull*, 2006. 32(2): p. 214-9.
 105. García-Portilla, P. and Bobes, J., *Ante el nuevo reto de identificar el síndrome negativo de la esquizofrenia*. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 2013. 6(4): p. 141-143.
 106. Kirkpatrick, B., et al., *The brief negative symptom scale: psychometric properties*. *Schizophr Bull*, 2011. 37(2): p. 300-5.
 107. Mane, A., et al., *Spanish adaptation and validation of the Brief Negative Symptoms Scale*. *Compr Psychiatry*, 2014. 55(7): p. 1726-9.
 108. Blanchard, J.J., et al., *Toward the next generation of negative symptom assessments: the collaboration to advance negative symptom assessment in schizophrenia*. *Schizophr Bull*, 2011. 37(2): p. 291-9.
 109. Kring, A.M., et al., *The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation*. *Am J Psychiatry*, 2013. 170(2): p. 165-72.
 110. Forbes, C., et al., *Initial development and preliminary validation of a new negative symptom measure: the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS)*. *Schizophr Res*, 2010. 124(1-3): p. 36-42.
 111. Horan, W.P., et al., *Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS)*. *Schizophr Res*, 2011. 132(2-3): p. 140-5.
 112. Caffarel, C., *El español no está en crisis*, in *Instituto Cervantes (IC)*. 2009, Ethnology.
 113. Valiente-Gomez, A., et al., *Validation of the Spanish version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS)*. *Schizophr Res*, 2015. 166, p.104-109.
 114. Llerena, K., et al., *The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms*. *Compr Psychiatry*, 2013. 54(5): p. 568-74.
 115. Álvarez, E., *Intervenciones psicosociales en el tratamiento de la esquizofrenia*. *An Psiquiatría*, 2002. 18(1): p. 18-26.
 116. Álvarez, E., *Recomendaciones terapéuticas en el Síndrome Negativo de la Esquizofrenia*. 2005, Barcelona: Ars Médica.
 117. Grupo Plan director de salud mental y adicciones, *La psicoterapia en la red pública de salud mental*. 2008, Barcelona: Dirección General de Planificación, Generalitat de Catalunya.
 118. Leucht, S., et al., *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis*. *Lancet*, 2013. 382(9896): p. 951-62.
 119. Buckley, P.F. and Stahl, S.M., *Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac?* *Acta Psychiatr Scand*, 2007.

- 115(2): p. 93-100.
120. Gispert, C., *Rehabilitación psicosocial del trastorno mental severo. Situación actual y recomendaciones*. Cuadernos Técnicos. 2002, Madrid: Asociación Española de Neuropsiquiatría (AEN).
 121. Ruiz de Azúa, S., et al., *Revisión de los tratamientos psicológicos en primeros episodios psicóticos*. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. 2009, País Vasco.
 122. Turner, D.T., Van der Gaag, M. and Karyotaki, E., *Psychological Interventions for Psychosis: A Meta-Analysis of Comparative Outcome Studies*. Am J Psychiatry, 2014.
 123. Vallina, O. and Lemos, S., *Tratamientos psicológicos eficaces para la esquizofrenia*. Psicothema, 2001. 13(3): p. 345-364.
 124. Lemos, S., et al., *Evaluación de la efectividad de la Terapia Psicológica Integrada en la evaluación a largo plazo de pacientes con esquizofrenia*. Actas Esp Psiquiatr, 2004. 32: p. 166-177.
 125. Ojeda, N., et al., *[REHACOP: a cognitive rehabilitation programme in psychosis]*. Rev Neurol, 2012. 54(6): p. 337-42.
 126. Sanchez, P., et al., *Improvements in negative symptoms and functional outcome after a new generation cognitive remediation program: a randomized controlled trial*. Schizophr Bull, 2013. doi: 10.1093/schbul/sbt057. Epub 2013 May 18.
 127. Bioque, M., et al., *Dysregulated peripheral endocannabinoid system signaling is associated with cognitive deficits in first-episode psychosis*. J Psychiatr Res, 2016. 75: p. 14-21.
 128. Martínez-Cengotitabengoa, et al., *BDNF and NGF signalling in early phases of psychosis: relationship with inflammation and response to antipsychotics after 1 year*. Schizophr Bull, 2016. 2(1): p. 142-51.
 129. García-Bueno, B., et al., *Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia*. Schizophr Bull, 2014. 40(2): p. 376-87.
 130. Garety, P.A., et al., *Cognitive-behavioural therapy and family intervention for relapse prevention and symptom reduction in psychosis: randomised controlled trial*. Br J Psychiatry, 2008. 192(6): p. 412-23.
 131. Saiz Ruiz, J., de la Vega Sánchez, D. and Sánchez Páez, P., *The neurobiological basis of schizophrenia*. Clínica y Salud, 2010. 21(3).
 132. Batalla, A., et al., *Apoptotic markers in cultured fibroblasts correlate with brain metabolites and regional brain volume in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia and healthy controls*. Transl Psychiatry, 2015. 5: p. 626.
 133. Fernández-Egea, E., et al., *Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis*. Br J Psychiatry, 2009. 194(5): p. 434-8.
 134. Fernández-Egea, E., et al., *Telomere length and pulse pressure in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis*. Schizophr Bull, 2009. 35(2): p. 437-42.
 135. Breier, A., *Developing drugs for cognitive impairment in schizophrenia*. Schizophr Bull, 2005. 31(4): p. 816-22.
 136. Bernardo, M., et al., *Nuevos Planteamientos Clínicos en Esquizofrenia*. Evidera. 2016.
 137. Pérez, V., et al., *Preliminary evidence of striatal D2 receptor density as a possible biological marker of prognosis in naïve schizophrenic patients*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003. 27(5): p. 767-70.
 138. Chan, M.K., et al., *Converging evidence of blood-based biomarkers for schizophrenia: an update*. Int Rev Neurobiol, 2011. 101: p. 95-144.

139. Bioque, M., et al., *Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis*. *Neuropsychopharmacol*, 2013. 38(13): p. 2568-77.
140. Cabrera, B., et al., *Cognition and psychopathology in first-episode psychosis: are they related to inflammation?* *Psychol Med*, 2016. 46(10): p. 2133-44.
141. Garcia-Rizo, C., et al., *Metabolic syndrome or glucose challenge in first episode of psychosis?* *Eur Psychiatry*, 2016. 41: p. 42-46.
142. Gasso, P., et al., *Increased susceptibility to apoptosis in cultured fibroblasts from antipsychotic-naive first-episode schizophrenia patients*. *J Psychiatr Res*, 2014. 48(1): p. 94-101.
143. Horga, G., et al., *Brain metabolism during hallucination-like auditory stimulation in schizophrenia*. *PLoS One*, 2014. 9(1): p. e84987.
144. Horga, G., et al., *Differential brain glucose metabolic patterns in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia with and without auditory verbal hallucinations*. *J Psychiatry Neurosci*, 2011. 36(5): p. 312-21.
145. Corripio, I., et al., *Striatal D2 receptor binding as a marker of prognosis and outcome in untreated first-episode psychosis*. *Neuroimage*, 2006. 29(2): p. 662-6.
146. Leclercq, S., et al., *The link between inflammation, bugs, the intestine and the brain in alcohol dependence*. *Transl Psychiatry*, 2017. 7(2): p. 1048.
147. Harrison, P.J. and Owen, M.J., *Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications*. *Lancet*, 2003. 361(9355): p. 417-9.
148. Valiente, A., A. Lafuente, and M. Bernardo, *Systematic review of the Genomewide Association Studies (GWAS) in schizophrenia*. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 2011. 4:218-227.
149. Collip, D., Myin-Germeys, I. and Van Os, J., *Does the concept of "sensitization" provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia?* *Schizophr Bull*, 2008. 34(2): p. 220-5.
150. Bernardo, M., *¿Qué sabemos de la esquizofrenia? Guía para pacientes y familiares*. 2004: Ars Médica.
151. Tandon, R., Keshavan, M.S. and Nasrallah, H.A., *Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology*. *Schizophr Res*, 2008. 102(1-3): p. 1-18.
152. Matheson, S.L., et al., *A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia*. *Schizophr Res*, 2011. 133(1-3): p. 133-42.
153. Torrey, E.F., Bartko, J.J. and Yolken, R.H., *Toxoplasma gondii and other risk factors for schizophrenia: an update*. *Schizophr Bull*, 2012. 38(3): p. 642-7.
154. Ziedonis, D.M., et al., *Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders: consensus recommendations*. *J Psychiatr Pract*, 2005. 11(5): p. 315-39.
155. Marder, S.R., *Monitoring treatment and managing adherence in schizophrenia*. *J Clin Psychiatry*, 2013. 74(10): p. 21.
156. Farrell, M.S., et al., *Evaluating historical candidate genes for schizophrenia*. *Mol Psychiatry*, 2015. 20(5): p. 555-62.
157. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics. *Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci*. *Nature*, 2014. 511: p. 421-7.
158. Galderisi, S., Merlotti, E. and Mucci, A., *Neurobiological background of negative symptoms*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2015. 265(7): p. 543-58.
159. Yoosfee, S., et al., *Association Between Neuregulin-1 Gene Variant (rs2439272) and Schizophrenia and Its Negative Symptoms in an Iranian Population*. *Iran J Psychiatry*,

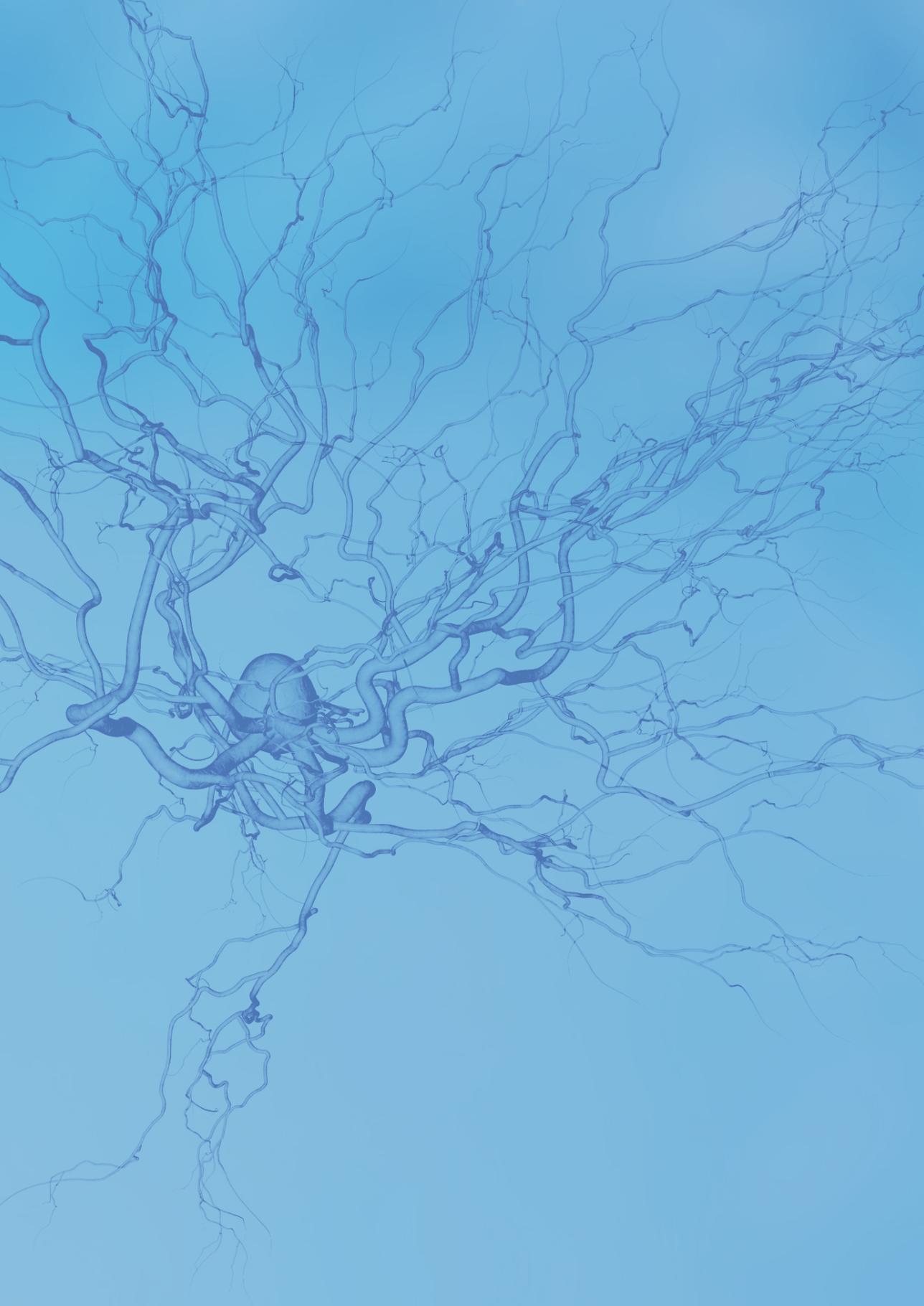
2016. 11(3): p. 147-153.
160. Eisenstein, S.A., et al., *Preliminary evidence that negative symptom severity relates to multilocus genetic profile for dopamine signaling capacity and D2 receptor binding in healthy controls and in schizophrenia*. J Psychiatr Res, 2016. 86: p. 9-17.
 161. Zhang, X.Y., et al., *BDNF polymorphisms are associated with schizophrenia onset and positive symptoms*. Schizophr Res, 2016. 170(1): p. 41-7.
 162. Kimura, H., et al., *Association study of BCL9 gene polymorphism rs583583 with schizophrenia and negative symptoms in Japanese population*. Sci Rep, 2015. 5: p. 15705.
 163. Edwards, A.C., et al., *Meta-analysis of Positive and Negative Symptoms Reveals Schizophrenia Modifier Genes*. Schizophr Bull, 2016. 42(2): p. 279-87.
 164. Kuswanto, C.N., et al., *The impact of genome wide supported microRNA-137 (MIR137) risk variants on frontal and striatal white matter integrity, neurocognitive functioning, and negative symptoms in schizophrenia*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2015. 168B(5): p. 317-26.
 165. Green, M.J., et al., *Genome-wide supported variant MIR137 and severe negative symptoms predict membership of an impaired cognitive subtype of schizophrenia*. Mol Psychiatry, 2013. 18(7): p. 774-80.
 166. Terzic, T., et al., *Influence of 5-HT1A and 5-HTTLPR genetic variants on the schizophrenia symptoms and occurrence of treatment-resistant schizophrenia*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015. 11: p. 453-9.
 167. Zhu, Y., et al., *Genetic variant in NDUFS1 gene is associated with schizophrenia and negative symptoms in Han Chinese*. J Hum Genet, 2015. 60(1): p. 11-6.
 168. Li, W.J., et al., *Association of catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms with schizophrenia and negative symptoms in a Chinese population*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2012. 159B(4): p. 370-5.
 169. Mao, Q., et al., *Association of catechol-O-methyltransferase Val(108/158) Met genetic polymorphism with schizophrenia, P50 sensory gating, and negative symptoms in a Chinese population*. Psychiatry Res, 2016. 242: p. 271-6.
 170. Galderisi, S., et al., *COMT Val(158)Met and BDNF C(270)T polymorphisms in schizophrenia: a case-control study*. Schizophr Res, 2005. 73(1): p. 27-30.
 171. Chien, Y.L., et al., *DRD2 haplotype associated with negative symptoms and sustained attention deficits in Han Chinese with schizophrenia in Taiwan*. J Hum Genet, 2013. 58(4): p. 229-32.
 172. Xu, C., et al., *BCL9 and C9orf5 are associated with negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of two genome-wide association studies*. PLoS One, 2013. 8(1): p. 51674.
 173. Pelka-Wysiecka, J., et al., *BDNF rs 6265 polymorphism and COMT rs 4680 polymorphism in deficit schizophrenia in Polish sample*. Pharmacol Rep, 2013. 65(5): p. 1185-93.
 174. Park, H.J., et al., *Association between the SLC6A12 gene and negative symptoms of schizophrenia in a Korean population*. Psychiatry Res, 2011. 189(3): p. 478-9.
 175. Li, Z., et al., *The rs11191580 variant of the NT5C2 gene is associated with schizophrenia and symptom severity in a South Chinese Han population: evidence from GWAS*. Rev Bras Psiquiatr, 2016. doi: 10.1590/1516-4446-2016-1958. [Epub ahead of print].
 176. Fanous, A.H., et al., *Relationship between a high-risk haplotype in the DTNBP1 (dysbindin) gene and clinical features of schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2005. 162(10): p. 1824-32.
 177. Bishop, J.R., et al., *Association between the polymorphic GRM3 gene and negative*

- symptom improvement during olanzapine treatment. *Schizophr Res*, 2005. 77(2-3): p. 253-60.
178. Petrovsky, N., et al., *Sensorimotor gating is associated with CHRNA3 polymorphisms in schizophrenia and healthy volunteers*. *Neuropsychopharmacology*, 2010. 35(7): p. 1429-39.
 179. Bakker, S.C., et al., *The PIP5K2A and RGS4 genes are differentially associated with deficit and non-deficit schizophrenia*. *Genes Brain Behav*, 2007. 6(2): p. 113-9.
 180. Minoretti, P., et al., *The T393C polymorphism of the GNAS1 gene is associated with deficit schizophrenia in an Italian population sample*. *Neurosci Lett*, 2006. 397(1-2): p. 159-63.
 181. Gartner, A. and Staiger, V., *Neurotrophin secretion from hippocampal neurons evoked by long-term-potential-inducing electrical stimulation patterns*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002. 99(9): p. 6386-91.
 182. Maisonpierre, P.C., et al., *Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF*. *Science*, 1990. 247(4949 Pt 1): p. 1446-51.
 183. Ventriglia, M., et al., *Association between the BDNF 196 A/G polymorphism and sporadic Alzheimer's disease*. *Mol Psychiatry*, 2002. 7(2): p. 136-7.
 184. Egan, M.F., et al., *The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function*. *Cell*, 2003. 112(2): p. 257-69.
 185. Kanazawa, T., et al., *Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder*. *Psychiatr Genet*, 2007. 17(3): p. 165-70.
 186. Ahmed, A.O., et al., *Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurocognitive deficits in people with schizophrenia: a meta-analysis*. *Psychiatry Res*, 2015. 226(1): p. 1-13.
 187. Chang, H.A., et al., *Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism: association with psychopathological symptoms of schizophrenia?* *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2009. 21(1): p. 30-7.
 188. Zhai, J., et al., *Association of the brain-derived neurotrophic factor gene G196A rs6265 polymorphisms and the cognitive function and clinical symptoms of schizophrenia*. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013. 6(8): p. 1617-23.
 189. Kheirollahi, M., Kazemi, E. and Ashouri, S., *Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Val66Met Polymorphism and Risk of Schizophrenia: A Meta-analysis of Case-Control Studies*. *Cell Mol Neurobiol*, 2016. 36(1): p. 1-10.
 190. Buckley, P.F., Pillai, A. and Howell, K.R., *Brain-derived neurotrophic factor: findings in schizophrenia*. *Curr Opin Psychiatry*, 2011. 24(2): p. 122-7.
 191. Notaras, M., Hill, R. and van den Buuse, M., *A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015. 51: p. 15-30.
 192. Hollingshead, A.B. and Redlich F.C., *Class and mental illness*. 1955/09/01 ed. 1958, New York. 179-85.
 193. American Psychiatric Association, *DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4a ed. 1994, Washington: American Psychiatric Association. 886 p.
 194. Peralta, V. and Cuesta, M.J., *Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia*. *Psychiatry Res*, 1994. 53(1): p. 31-40.
 195. Startup, M., Jackson, M.C. and Bendix, S., *The concurrent validity of the Global Assessment of Functioning (GAF)*. *Br J Clin Psychol*, 2002. 41(Pt 4): p. 417-22.
 196. Addington, D., Addington, J. and Maticka-Tyndale, E., *Assessing depression in*

- schizophrenia: the Calgary Depression Scale*. Br J Psychiatry Suppl, 1993(22): p. 39-44.
197. Sarro, S., et al., *Cross-cultural adaptation and validation of the Spanish version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia*. Schizophr Res, 2004. 68(2-3): p. 349-56.
198. Chouinard, G. and Margolese, H.C., *Manual for the Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS)*. Schizophr Res, 2005. 76(2-3): p. 247-65.
199. Marder, S.R., Davis, J.M. and Chouinard, G., *The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials*. J Clin Psychiatry, 1997. 58(12): p. 538-46.
200. Conners, C., *Conner's Continuous Performance Test II: Computer Program for Windows. Technical Guide and Software Manual*, M.-H. Systems, Editor. 2000: North Tonawanda.
201. Wechsler, D., *WAIS-III: Escala de inteligencia de Wechsler para Adultos. Tercera versión (WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale. Third Version)*. TEA, S.A. Madrid. 1999.
202. Heaton, R.K., *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa (FL). Psychological Assessment Resource Inc. 1981.
203. Benedet, M.J., *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)*. 1988: Madrid.
204. Williams, J.B., et al., *The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). II. Multisite test-retest reliability*. Arch Gen Psychiatry, 1992. 49(8): p. 630-6.
205. Kaufman, J., et al., *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997. 36(7): p. 980-8.
206. Goetz, R.R., et al., *Validity of a 'proxy' for the deficit syndrome derived from the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)*. Schizophr Res, 2007. 93(1-3): p. 169-77.
207. Lobo, A., et al., *[Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]*. Med Clin (Barc), 2002. 118(13): p. 493-9.
208. Montgomery, S.A. and Asberg, M., *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br J Psychiatry, 1979. 134: p. 382-9.
209. Young, R.C., et al., *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity*. Br J Psychiatry, 1978. 133: p. 429-35.
210. Guy, W., *Clinical Global Impressions, ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-revised*, M. Rockville, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, Editor. 1976. p. 218-222.
211. Cannon-Spoor, H.E., Potkin, S.G. and Wyatt, R.J., *Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia*. Schizophr Bull, 1982. 8(3): p. 470-84.
212. Gardner, D.M., et al., *International consensus study of antipsychotic dosing*. Am J Psychiatry, 2010. 167(6): p. 686-93.
213. Kokkevi, A. and Stefanis, C., *Drug abuse and psychiatric comorbidity*. Compr Psychiatry, 1995. 36(5): p. 329-37.
214. Chan, R.C., et al., *Validation of the Chinese version of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): a preliminary report*. Front Psychol, 2015. 6: p. 7.
215. Jung, S.I., et al., *Validation of the Korean-Version of the Clinical Assessment Interview*

- for *Negative Symptoms of Schizophrenia (CAINS)*. *J Korean Med Sci*, 2016. 31(7): p. 1114-20.
216. Gratacos, M., et al., *Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia*. *Biol Psychiatry*, 2007. 61(7): p. 911-22.
217. Kawashima, K., et al., *BDNF is not associated with schizophrenia: data from a Japanese population study and meta-analysis*. *Schizophr Res*, 2009. 112(1-3): p. 72-9.
218. Nanko, S., et al., *Brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia: polymorphism screening and association analysis*. *Schizophr Res*, 2003. 62(3): p. 281-3.
219. Niitsu, T., et al., *A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia*. *Psychiatry Res*, 2014. 215: p. 268-273.
220. Nurjono, M., Lee, J., and Chong, S.A., *A Review of Brain-derived Neurotrophic Factor as a Candidate Biomarker in Schizophrenia*. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2012. 10: p. 61-70.
221. Zhang, X.Y., et al., *Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls*. *Hum Genet*, 2012. 131(7): p. 1187-95.
222. Dincheva, I., Glatt, C.E. and Lee, F.S., *Impact of the BDNF Val66Met polymorphism on cognition: implications for behavioral genetics*. *Neuroscientist*, 2012. 18(5): p. 439-51.
223. Ho, B.C., et al., *Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers*. *Arch Gen Psychiatry*, 2006. 63(7): p. 731-40.
224. Dempster, E., et al., *Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005. 134B(1): p. 73-5.
225. Tabares-Seisdedos, R., et al., *Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up*. *J Affect Disord*, 2008. 109(3): p. 286-99.
226. Lu, W., et al., *Association between BDNF Val66Met polymorphism and cognitive performance in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia*. *J Mol Neurosci*, 2012. 47(3): p. 505-10.
227. Marques-Iturria, I., et al., *The interaction effect between BDNF val66met polymorphism and obesity on executive functions and frontal structure*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2014. 165B(3): p. 245-53.
228. Rybakowski, J.K., et al., *Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2006. 60(1): p. 70-6.
229. Martinho, E., Jr., et al., *BDNF gene polymorphism, cognition and symptom severity in a Brazilian population-based sample of first-episode psychosis subjects*. *Rev Bras Psiquiatr*, 2012. 34 Suppl 2: p. S219-25.
230. Chang, W.C., et al., *Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study*. *Schizophr Res*, 2011. 133(1-3): p. 22-8.
231. Galderisi, S., et al., *Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013. 23(3): p. 196-204.
232. Savill, M., et al., *Do negative symptoms of schizophrenia change over time? A meta-*

- analysis of longitudinal data*. Psychol Med, 2014. 45(8): p. 1613-27.
233. Carpenter, W.T. and Kirkpatrick, B., *Concepts and methods when considering negative symptom course*. Psychol Med, 2015. 45(10): p. 2135-6.
234. Hovington, C.L., et al., *Identifying persistent negative symptoms in first episode psychosis*. BMC Psychiatry, 2012. 12: p. 224.
235. Mezquida, G., et al., *Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with negative symptoms severity, but not cognitive function, in first-episode schizophrenia spectrum disorders*. Eur Psychiatry, 2016. 38: p. 61-69.
236. Puig O, et al., *Persistent negative symptoms in first-episode psychosis: early cognitive and social functioning correlates and differences between early and adult onset*. Journal of Clinical Psychiatry, 2017. [In press].
237. Whitty, P., et al., *Predictors of outcome in first-episode schizophrenia over the first 4 years of illness*. Psychol Med, 2008. 38(8): p. 1141-6.
238. Cuesta, M.J., et al., *Duration of untreated negative and positive symptoms of psychosis and cognitive impairment in first episode psychosis*. Schizophr Res, 2012. 141(2-3): p. 222-7.
239. Fernandes, B.S., et al., *Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications*. Mol Psychiatry, 2015. 20(9): p. 1108-19.





9

Glosario: Acrónimos y Abreviaciones

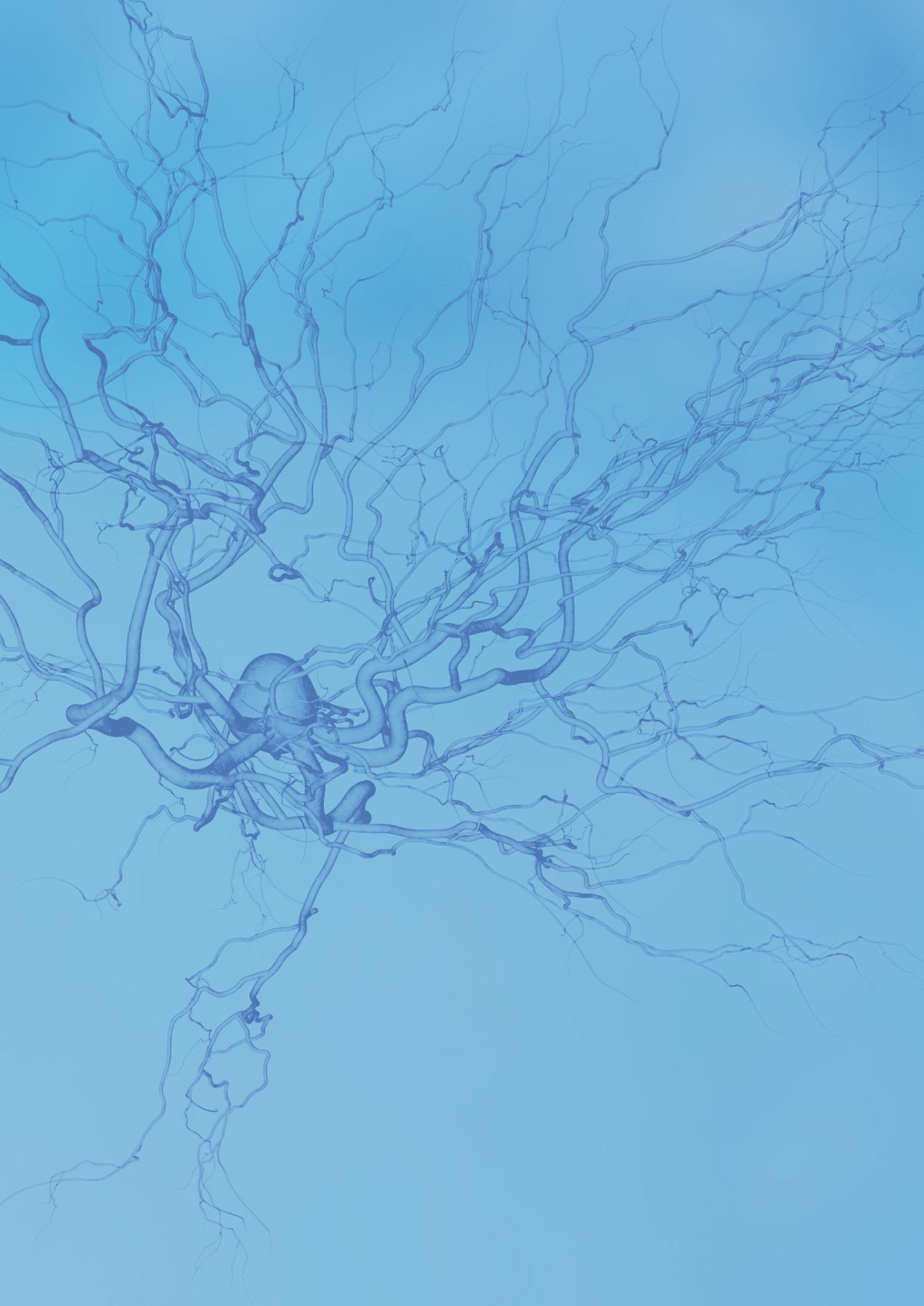
Glosario

AChE	Acetilcolinesterasa
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADRA1A	Adrenoceptor alfa-1A
AKT	Proteína quinasa B
ANK2	Anquirina 2
APA	Asociación Americana de Psiquiatría (<i>American Psychiatric Association</i>)
ARN	Ácido ribonucleico
ARVCF	<i>Armadillo Repeat gene deleted in Velo-Cardio-Facial syndrome</i>
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro (<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>)
BNSS	Escala breve para los síntomas negativos (<i>Brief Negative Symptoms Scale</i>)
BPRS	Escala breve de evaluación psiquiátrica (<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)
CANSAS	<i>Collaboration to Advance Negative Symptoms in Schizophrenia Assessment</i>
CCI	Coefficiente de Correlación Intraclase
CELF4	<i>CUGBP Elav-like family member 4</i>
CERKL	Ceramida quinasa
CGI	Escala de impresión clínica global (<i>Clinical Global Assessment</i>)
CHRNA1	Receptor colinérgico nicotínico-alfa 1
CI	Cociente Intelectual
CIBERSAM	Centro de Investigaciones Biomédicas en Red en Salud Mental
CNR1	Receptor cannabinoide tipo 1
COMT	Catecol-O-metiltransferasa
COX-2	Ciclooxigenasa tipo 2
CXCL12	Citocinas quimiotáctica Ligando 12
CXCR4	Citocinas quimiotáctica Receptor 4
DAOA	Activador de la D-Amino ácido-oxidasa
DBH	Dopamina beta-hidroxilasa
DDC	Dopa descarboxilasa
DISC1	<i>Disrupted in schizophrenia 1</i>
DPP6	Dipeptidil peptidasa tipo 6
DRD	Gen del receptor para la dopamina D
DSM-IV	Manual de diagnóstico diferencial y tratamiento en psiquiatría, 4ª Edición

DSM-5	Manual de diagnóstico diferencial y tratamiento en psiquiatría, 5ª Edición
DTNBP1	Dystrobrevin Binding Protein 1
DUP	Duración de la psicosis no tratada (<i>Duration of Untreated Psychosis</i>)
ENCODE	Enciclopedia de los elementos del AND (<i>Encyclopedia of DNA Elements</i>)
EuropAsi	Escala para valorar el Índice europeo de gravedad de la adicción (<i>European Adaptation of a Multidimensional Assessment Instrument for Drug and Alcohol Dependence</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIS	Fondo Investigaciones Sanitarias
FTO	Gen asociado con la masa grasa y obesidad (<i>Fat mass and obesity-associated protein</i>)
GAF	Escala para valorar el Funcionamiento Global (<i>Global Assessment Functioning Scale</i>)
GCH1	GTP Ciclohrolasa
GLI2	<i>GLI Family Zinc Finger 2</i>
GNB3	Proteína G subunidad beta 3
GRIA	Receptor ionotrópico del glutamato AMPA
GRIN	Receptor ionotrópico del glutamato NMDA
GRM1	Receptor metabotrópico del glutamato 1
GSK3B	Glucógeno sintasaquinasa 3
GWAS	Estudios de asociación del genoma (<i>Genome Wide Association Study</i>)
HNMT	Histamina N-Metiltransferasa
HRH1	Receptor H1 de la histamina
HTR	Receptor 5-hidroxitriptamina
IGF2	Factor de crecimiento insulínico tipo 2
iNOS	Óxido nítrico sintetasa
INSIG1/2	Gen inductor de la insulina 1/2
KCN	Gen relacionado con el canal de potasio dependiente de voltaje
LEP	Leptina
LEPR	Receptor de la leptina
LPL	Lipoproteína Lipasa
MADRS	Escala Montgomery-Asberg para la evaluación de la depresión
MAOA/B	Monoamino oxidasa A/B
MATRICS	<i>Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia</i>

Met	Metionina
MTHFR	Metilentetrahidrofolato reductasa
NELL1	Proteína quinasa C
NFKB	Factor nuclear kappa B
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
NOS1	Óxido nítrico sintetasa 1
NRG1	Neuroregulina-1
NSA	Inventario para evaluación de los síntomas negativos (<i>Negative Symptom Assessment</i>)
NTRK	Receptor tirosina quinasa
NUBPL	<i>Nucleotide Binding Protein Like</i>
OLIG1/2	Factor de transcripción de los oligodendrocitos
PALLD	Proteína asociada al citoesqueleto
PANSS	Escala para el síndrome positivo y negativo (<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>)
PEP	Primer Episodio Psicótico
PGDS	Prostaglandina-D sintetasa
PPARG	Receptores activado por proliferadores de peroxisomas
PTGES	Prostaglandina E sintetasa
RAB3A	GTPasa relacionada con la proteína Rab-3 ^a
RELN	Reelina
RGS2	Regulador de la proteína G de señalización
SADC	Escala de Calgary para evaluar la depresión (<i>Depression Calgary Scale</i>)
SANS	Escala para evaluar los síntomas negativos (<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>)
SCID-I	Entrevista clínica estructurada (<i>Semi-structured Clinical Intervie for DSM-IV axis I disorders</i>)
SCN5A	Gen relacionado con el canal de sodio dependiente de voltaje subunidad alfa 5
SDS	Inventario para el síndrome deficitario (<i>Schedule for the Deficit Syndrome</i>)
SLC	Transportista soluto (<i>Solute Carrier</i>)
SNAP25	Sinaptosoma asociado a la proteína 25
SNCA	Alfa-sinucleína
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido (<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

SREB	Elemento regulador de esteroides
Val	Valina
VAMP	Proteína de la vesícula sináptica sinaptobrevina
WAIS	Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>)
YMRS	Escala para la evaluación de la manía (<i>Young Mania Rating Scale</i>)
ZNF804B	<i>Zinc Finger Protein 804B</i>





10

Currículum Vitae

Curriculum Vitae

Gisela Mezquida Mateos nació el 25 de noviembre de 1989 en Maó, Menorca. En el 2007 se graduó en secundaria obteniendo el premio de Matrícula de Honor en el Bachillerato Científico (Institut Joan Ramis i Ramis, Maó). Posteriormente, obtuvo la Calificación de Honor por presentar la segunda posición en los exámenes de acceso a la Universidad (2007, Universitat de les Illes Balears). Paralelamente, realizó parte de los estudios de Elemental y Grado Medio de piano en el Conservatori Professional de Música i Dança (1995-2007, Menorca).

Se licenció en Psicología (2007-11) y realizó el Máster de Biomedicina aplicado en Neurociencias (2011-12) por la Universitat de Barcelona (UB). En el 2011 le concedieron la Beca de Colaboración del Ministerio de Educación, Política Social, Deportes y Ayuda al Personal Investigador en Formación, en el Departament de Neurobiologia, Neuropsicofarmacologia i Neuropsicologia de la Facultat de Psicologia de la UB, dirigido por la Dra. M^a Àngels Jurado, y en colaboración con el Consorci Sanitari de Terrassa.

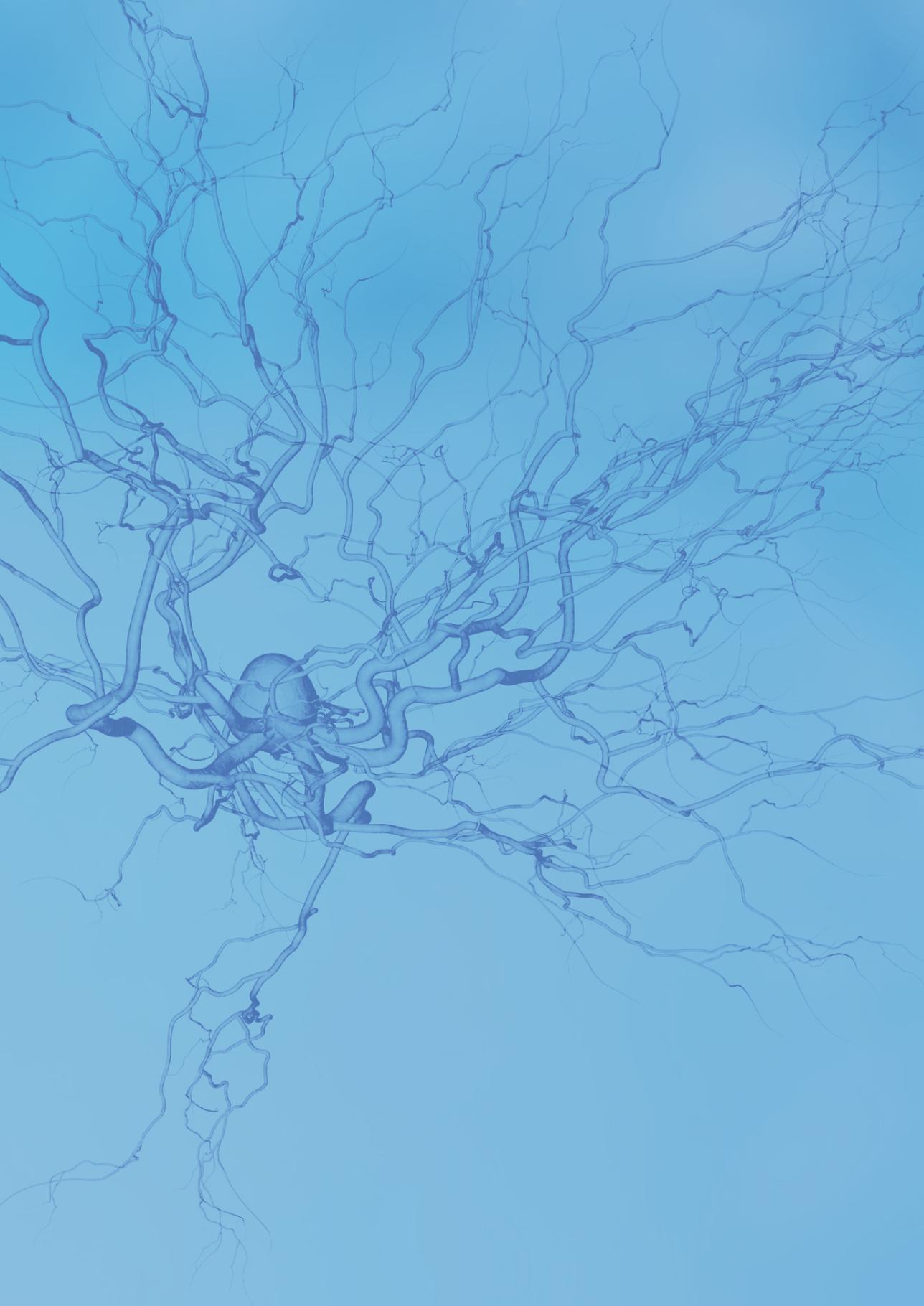
Paralelamente, ha recibido diversas becas para estudiar idiomas: del Ministerio de Educación para estudiar francés (2011, Escuela PERL, París), e inglés a través de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP) (2012, Tenerife).

Actualmente (desde el 2012) es Neuropsicóloga Investigadora en la Unitat d'Esquizofrènia del Hospital Clínic de Barcelona y está inscrita en el Programa de Doctorado de Medicina de la UB (2012-17). Contratada por la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) con la Beca Predoctoral de Formación en Investigación (FI-AGAUR) (2013-16), de la Generalitat de Catalunya y posteriormente contratada por la Fundació Bosch Gimpera de la Universitat de Barcelona (2016-18).

Ha participado en 3 proyectos multicéntricos nacionales, liderados por el Prof. Dr. M. Bernardo Arroyo y 5 ensayos clínicos. Ha participado en 1 proyecto multicéntrico internacional, liderado por el Dr. E. Fernández-Egea, en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Cambridge y en la Clozapine Clinic, Cambridgeshire and Peterborough

NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom, donde realizó una breve estancia de 3 meses dentro del Programa de Doctorado de Medicina de la UB para poder acceder a la obtención del Doctorado de Mención Europea (2015, Cambridge).

Tiene numerosas publicaciones científico médicas en revistas nacionales e internaciones, un capítulo de libro y ha escrito la monografía “Nuevos Planteamientos Clínicos en Esquizofrenia”, junto con el Prof. Dr. M. Bernardo y el Dr. M. Bioque. Ha traducido y validado una escala para la valoración de sintomatología negativa (CAINS) y, junto con la Dra. B. Cabrera y el Dr. Bernardo, la escala “The Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory”, para la evaluación del inicio de los síntomas positivos en esquizofrenia. Mezquida ha presentado sus trabajos en congresos internacionales y nacionales en repetidas ocasiones. En la actualidad combina la asistencia, la docencia y la investigación centrada en el estudio de las características clínicas, neurocognitivas, biomarcadores y las interacciones gen-ambiente de los primeros episodios psicóticos y, en especial, de los síntomas negativos en esquizofrenia.





11

ANEXO 1: Versión Española de la Escala CAINS

ENTREVISTA DE EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS SÍNTOMAS NEGATIVOS: CAINS

Traducción de la versión inglesa:
The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms

1. SUBESCALA SOCIAL (MOTIVACIÓN Y PLACER)

ITEM 1. Motivación para tener una mayor proximidad con la familia/ pareja/ cónyuge/ relaciones

[Nota: Las relaciones amorosas se pueden evaluar en el ítem 1 o el 2, pero no en ambos. Una relación de cónyuge/pareja en la que están viviendo juntos debe ser evaluada en el ítem 1. Una relación de noviazgo/romántica en la que no viven juntos debe ser evaluada en el ítem 2.]

Las siguientes preguntas están relacionadas con tu familia. Nos referimos a familiares como padres, hermanos o hermanas y otros familiares, así como tu cónyuge (si está casado) o si convives con tu pareja.

¿Ha estado en contacto con/ o ha visitado a tu familia durante la última semana (en persona, teléfono o correo electrónico)? ¿Has tenido algún contacto con tu cónyuge/ pareja?

SI TIENE CONTACTO:

- ¿Con quién has estado en contacto? ¿Alguien más?
- ¿Qué has hecho con tu familia?
- Si procede: ¿Qué cosas has hecho con tu cónyuge/pareja?
- ¿Cuánto tiempo pasasteis juntos?

Comportamiento:

- ¿Qué has hecho para ver o ponerte en contacto con la (familia/cónyuge/pareja) en la última semana?
- ¿Cuando estabas con tu (familia/cónyuge/pareja) quién decidió qué haríais?

- ¿Quién comenzó la conversación? ¿La empezaste tú? ¿La empezó tu (familia/cónyuge/pareja)? ¿Participaste en la conversación?
- ¿Alguna vez te has encontrado que querías terminar rápidamente la interacción / el contacto con tu (familia/cónyuge/pareja)? ¿Hubieses querido que hubiese durado más tiempo?

Motivación e interés en la proximidad:

- ¿Has estado motivado para estar en contacto con tu (familia/cónyuge/pareja) en la última semana? (¿Por qué?)
- ¿De qué hablasteis? ¿Puedes hablar de buenos y malos momentos con tu (familia/cónyuge/pareja)
- ¿Qué proximidad-cercanía sientes con tu (familia/cónyuge/pareja)? ¿Qué significa estar próximo para ti?
- ¿Hubo alguna vez de la semana pasada en el que simplemente no quisiste estar cerca de o en contacto con tu (familia/cónyuge/pareja)?
- ¿Cómo de importante es para ti formar parte de una familia?
- ¿Esto es importante para ti? ¿Te has sentido de esta manera a lo largo de la semana pasada?

SI NO TIENE CONTACTO:

[NOTA: Este apartado se aplica cuando no forma parte de una familia unida o bien cuando el sujeto, aun habiendo podido contactar con su familia, no ha querido. Si la persona no se encuentra actualmente en una relación con un cónyuge/pareja con el/la que viva, el interés en las relaciones románticas se evalúa en el ítem 2.]

- ¿Tu familia intentó comunicarse contigo o visitarte la semana pasada?
- Has tenido algo que te ha impedido estar en contacto con tu familia?
- ¿Desearías haber estado más cerca de tu familia? O ¿te gustaría ser parte de una familia más unida?
- ¿Echaste de menos tener contacto con tu familia la semana pasada?
- ¿El tener una relación con tu familia, es importante para ti? ¿Qué es importante para ti acerca de tener una relación?
- ¿Has preferido pasar tu tiempo a solas en lugar de con tu familia?

ÍTEM 1 – Motivación para tener relaciones familiares/cónyuge/pareja cercanas:

0= Sin deterioro: muy interesado y valora los lazos cercanos con la familia como una de las partes más importantes de su vida. Desea y está muy motivado para estar en contacto con la familia. Regularmente inicia y mantiene contacto con ésta y participa activamente en estas interacciones. Pueden discutir abiertamente cosas buenas y malas. Dentro de los límites normales.

1= Déficit leve: generalmente interesado por tener buen contacto y proximidad con la familia, aunque su respuesta sugiere una reducción menor o cuestionable. Por lo general desea y está motivado para mantener el contacto con la familia. Tiene una relación estrecha con un miembro de la familia en que se pueden discutir cosas buenas y malas. Déficit leve en el inicio y la persistencia de las interacciones regulares con la familia. Por lo general participan activamente en las interacciones.

2= Déficit moderado: algo interesado en las relaciones familiares; las considera poco importantes. Ocasionalmente puede echar de menos relaciones cercanas con la familia, pero está sólo un poco motivado para buscar la interacción con ésta. Déficit notable en la iniciación y persistencia de la participación en las interacciones; la discusión de cosas buenas y malas es limitada. Pueden tener interacción con los miembros de su familia pero son en gran medida superficiales y la participación se caracteriza mejor como “ir a través de establecido”. Las interacciones son iniciadas principalmente por la familia y la persona en cuestión participa de forma pasiva.

3= Déficit moderadamente grave: poco interés en las relaciones familiares (podría ser un “lo tomas o lo dejas”) y no describe los lazos familiares como algo importante. No describe casi ninguna motivación y realiza el esfuerzo mínimo para tener una relación familiar cercana. Rara vez discute los buenos y malos momentos con los miembros de la familia. El contacto y el compromiso con la familia son superficiales y pasivos. Los esfuerzos por iniciar y mantener la interacción provienen de los familiares y no del sujeto.

4= Déficit severo: no presenta interés por las relaciones familiares y no las considera en absoluto importantes. Prefiere estar solo y no está nada motivado para estar con sus familiares. Si la persona ve a la familia, lo suele hacer a regañadientes, pasivamente y sin interés.

ÍTEM 2. Motivación para una mayor proximidad con amigos y relaciones románticas

Ahora vamos a hablar de amigos (y citas o relaciones románticas). Por amigos me refiero a la gente que te conoce y con la que pasas el tiempo, o alguien con quien puedes confiar y contar cuando lo necesitas. ¿Has tenido algún contacto con tus amigos en la última semana (en persona, por teléfono, correo electrónico)? Si procede: ¿has estado en contacto con una pareja romántica o en alguna cita la semana pasada?

SI TIENE CONTACTO:

- En la última semana, ¿qué has hecho con tus amigos (o pareja/citas)?
- Háblame de lo que hicisteis (o lo que hablasteis) durante la (cita, actividad, conversación)?
- ¿Cuánto tiempo pasaste junto con (amigos / pareja / citas)?

Comportamiento:

- ¿Qué medidas tomaste para ver o ponerse en contacto con tus amigos (o pareja/citas) de la semana pasada?
- Cuando estabas con tus (amigos / pareja / citas), ¿quién decidió lo que harían?
- Cuando hablabas con tus (amigos / pareja / citas), ¿quién comenzó la conversación? ¿Lo hiciste tú?
- ¿Alguna sentiste que querías terminar rápidamente la interacción con tus (amigos / pareja / citas),? ¿Hubieses querido que durasen más tiempo?

Motivación e interés en la proximidad:

- ¿Te sentiste motivado para estar alrededor de tus [amigos/ pareja / citas] la semana pasada? ¿Por qué?
- ¿Puedes hablar sobre cosas buenas y cosas malas?
- ¿En algún momento de la semana pasada sentiste que no tenías ganas de estar con tus amigos (amigos/ pareja / citas)?
- ¿Cómo de importante es tener amistades (parejas / citas) para ti? ¿Por qué?
- ¿Cómo de próximo/cercano te sientes a tus (amigos/ pareja / citas)? ¿Qué significa esta proximidad para ti?

SI NO TIENE CONTACTO CON AMIGOS O CITAS ROMÁNTICAS:

- ¿Estás interesado en tener amigos o novio?
- ¿Tener amistades (o estar en una relación romántica) es importante para ti?
En caso afirmativo, ¿por qué piensas que tener (amistades / pareja romántica) es importante?
- ¿Has echado de menos este tipo de relaciones en la última semana?
- ¿Te gustaría tener amigos (o una pareja romántica) con quien poder hablar de temas buenos y malos?
- (Si alguna indicación de interés) ¿Has tomado alguna medida para conocer a alguien que podría ser un amigo (o pareja sentimental)?
- ¿Hay algo que te haya impedido estar en contacto con tus amigos?
- ¿Preferirías tener amistades (o una relación romántica) o prefieres estar solo?

ÍTEM 2 – Motivación para tener relaciones íntimas con amigos y citas:

0=Sin deterioro: muy interesado y valora tener relaciones íntimas y estrechas con amigos/citas como una de las partes más importantes de la vida. Desea y está muy motivado para estar en contacto con los amigos/citas. Regularmente inicia y mantiene contacto con los amigos/citas y participa activamente en estas interacciones. Pueden discutir abiertamente cosas buenas y malas. Dentro de los límites normales.

1=Déficit leve: generalmente interesado por las relaciones con amigos/citas íntimas, aunque la respuesta sugiere una reducción menor o cuestionable. Por lo general desea y está motivado para mantener el contacto con los amigos/citas. Tiene una relación estrecha con un miembro de la familia en que las cosas buenas y malas se pueden discutir. Déficit leve en el inicio y la persistencia de las interacciones regulares con los amigos/citas. Por lo general participa activamente en las interacciones.

2=Déficit moderado: algo interesado en las relaciones con amigos/citas; las considera poco importantes. Ocasionalmente puede echar de menos estas relaciones, pero está sólo un poco motivado para buscar la interacción con estas personas. Déficit notable en la iniciación y persistencia de la participación en las interacciones; la discusión de cosas buenas y malas es limitada. Puede tener interacción con amigos/citas pero son en gran medida superficiales y la participación se caracteriza mejor como “ir a través de lo establecido”. Las interacciones son iniciadas principalmente por los amigos y la persona en cuestión participa de forma pasiva.

3=Déficit moderadamente grave: poco interés en tener relaciones con amigos/citas (podría “lo tomas o lo dejas”) y no describe estas relaciones como algo importante. Raramente presenta motivación y realiza el esfuerzo mínimo para tener una relación cercana con amigos/citas y quiere estar lo antes posible solo. El contacto y el compromiso con los amigos/citas son superficiales y pasivos. Los esfuerzos por iniciar y mantener la interacción provienen de los otros.

4= Déficit severo: no presenta interés por tener relaciones con amigos/citas y no las considera en absoluto importantes. Prefiere estar solo y no está en absoluto motivado para tener amigos/citas.

ÍTEM 3. Frecuencia de actividades sociales placenteras – SEMANA PASADA

[NOTA: La puntuación se basa en el número de días de la semana pasada en que experimentó y disfrutó de actividades sociales. Si informa de diferentes actividades, se debe aclarar si éstas sucedieron el mismo día o diferentes días.]

Ahora, quiero hablar contigo acerca de cómo te sentiste durante el tiempo que pasaste con/o estuviste en contacto con otras personas durante la semana pasada. Puedes incluir los momentos que pasaste con cualquiera de las personas que hemos hablado hasta ahora. ¿Has tenido alguna interacción agradable con otras personas, tales como:

- Familia (Pausa)
- Parejas románticas o citas (Pausa)
- Amigos (Pausa)
- Cualquier otra interacción social agradable o tiempo dedicado a la gente? (Pausa)
- SI ES NECESARIO: Preguntar por las otras personas de otras secciones con las que había tenido relaciones o una interacción placentera.

SI ES AFIRMATIVO:

- ¿Fueron agradables?
- ¿Cuántos días disfrutaste de estas interacciones [tiempo pasado con xx persona (s)] (para cada uno)?
- [Si ha mencionado muchos días (es decir, 5 ó 6) o si no está claro qué días de la semana disfrutó de las interacciones], ¿hubo algún día en el que no tuvo interacciones agradables con otras personas?

ÍTEM 3 - Frecuencia de actividades sociales agradables - Semana Pasada

0=Sin deterioro: Cada día experimenta placer.

1=Déficit leve: Experimenta placer 5-6 días.

2=Déficit moderado: Experimenta placer 3-4 días.

3=Déficit moderadamente grave: Experimenta placer 1-2 días.

4=Déficit severo: No reporta placer.

ÍTEM 4. Frecuencia esperada de actividades sociales placenteras – PRÓXIMA SEMANA

[NOTA: La puntuación se debe basar en el número total de actividades agradables esperadas, independientemente del día en que espera que ocurrirán].

Ahora me gustaría que pensases en adelante, en la semana que viene (los 7 próximos días), pensando con quién vas a pasar el tiempo. Puedes incluir a las personas de las que ya has hablado o cualquier otra persona.

¿Qué crees que te gustaría hacer la próxima semana con estas personas?

PARA CADA RESPUESTA PROPORCIONADA:

- ¿Cuánto o qué esperas disfrutar?
- ¿Con qué frecuencia piensas que vas a disfrutar de estas actividades semana que viene?

SEGUIMIENTO

- ¿Existen otras experiencias con gente que crees que podrás disfrutar la semana que viene?

ÍTEM 4. Frecuencia esperada de actividades sociales agradables –Próxima semana

0=Sin deterioro: Espera experimentar muchas (7 o más) experiencias agradables.

1=Déficit leve: Espera experimentar de varias experiencias agradables (5-6).

2=Déficit moderado: Espera experimentar unas pocas (3-4) experiencias agradables.

3=Déficit moderadamente grave: Espera experimentar un par (1-2) actividades agradables.

4= Déficit severo: No espera tener experiencias agradables.

2. SUBESCALA DEL TRABAJO Y ESCUELA (MOTIVACIÓN Y PLACER)

ÍTEM 5. Motivación para actividades de trabajo y escuela

Ahora voy a hacerte algunas preguntas sobre el trabajo y la escuela, incluyendo el grado de motivación que has experimentado durante las actividades de trabajo o escuela y cómo te sentiste al hacerlas durante la semana pasada. ¿Asististe a la escuela durante la semana pasada? ¿Hiciste algún trabajo voluntario? ¿Estás en algún programa de tratamiento relacionado con el trabajo?

SI TIENE UN PAPEL RELEVANTE:

- Háblame sobre lo que haces en tu trabajo/escuela.
- ¿Cuánto tiempo estuviste involucrado en esta actividad la semana pasada?

Comportamiento:

- ¿Has sido capaz de completar tus tareas en la escuela/trabajo?
- Durante la semana pasada ¿alguien planteó dudas acerca de tu rendimiento en tus tareas?
- ¿Faltaste algún día de la semana pasada? ¿Por qué?
- ¿Es necesario que alguien te recuerde algo acerca de tus tareas? ¿Por qué?
- ¿Hubo cosas que querías hacer o se supone que debías hacer, pero simplemente nunca llegaste a hacerlo? ¿Por qué?

Motivación:

- ¿Cómo te sientes acerca de tu trabajo/escuela?
- ¿Te has sentido motivado para hacer tu [rol]?
- ¿Qué te motiva a hacer tu [rol]?
- ¿Hubo momentos durante la semana pasada en los que no tenía ganas de hacer tus funciones [rol]?
- ¿Cómo de importante es tu [rol] para ti? ¿Por qué?

SI NO TIENE UN PAPEL ACTUAL:

- ¿Hay alguna razón por la que no estés en el (trabajo / escuela / voluntariado)?
- ¿Hay algo que te haya impedido buscar (trabajo / escuela / voluntariado)?
- ¿Cómo te sientes acerca de trabajar o ir a la escuela o ser voluntario?
- ¿Has tenido mucho interés en el trabajo / escuela / voluntariado? Cuéntame.
- ¿Para ti es importante trabajar? ¿Por qué?
- ¿Echas de menos el trabajo / escuela / voluntariado?
- ¿Has tratado de dar hacer algo o dar algún paso para empezar a trabajar / ir a la escuela / o hacer algún voluntariado? ¿Qué has hecho? ¿Cuántas veces has estado buscando un trabajo / ir a la escuela / hacer de voluntario?

ÍTEM 5. Motivación para las actividades del trabajo y/o de la escuela

0=Sin deterioro: se encuentra MUY MOTIVADO para buscar trabajo, para ir a la escuela, o para buscar nuevas oportunidades en el trabajo, escuela o voluntariado. Inicia y mantiene las actividades en el trabajo, en la escuela o en la búsqueda de empleo regularmente. Dentro de los límites normales.

1=Déficit leve: está GENERALMENTE MOTIVADO para buscar trabajo, ir a la escuela o para buscar nuevas oportunidades en el trabajo/escuela/voluntariado. Presenta un déficit leve en iniciar y mantener dichas actividades; puede iniciar las actividades pero presenta una persistencia moderada.

2=Déficit moderado: la persona está ALGO MOTIVADA para buscar trabajo o ir a la escuela o buscar nuevas oportunidades en el trabajo, escuela, voluntariado. Presenta un déficit notable en el inicio de dichas oportunidades: puede haber iniciado alguna actividad, pero necesita recordatorios en múltiples ocasiones, y/o no inicia ninguna actividad nueva, y/o no las mantiene durante mucho tiempo.

3=Déficit moderadamente grave: la persona está LIGERAMENTE MOTIVADA para buscar trabajo, ir a la escuela o para buscar nuevas oportunidades en el trabajo, escuela, voluntariado. Presenta un déficit significativo en la iniciación: puede haber necesitado constantes recordatorios para iniciar alguna actividad. Dichas actividades no las mantiene por mucho tiempo.

4=Déficit severo: la persona está ABSOLUTAMENTE DESMOTIVADA para buscar trabajo o ir a la escuela. Prácticamente falta total de iniciación y persistencia en el trabajo, en la escuela o en la búsqueda de trabajo.

ÍTEM 6. Frecuencia esperada de actividades placenteras relacionadas con el trabajo y la escuela:

[NOTA: La puntuación se basa en el número total de actividades agradables esperadas, independientemente del día en que espera que ocurrirán].

Ahora me gustaría que pensases en adelante, semana que viene (próximos 7 días); piensa en el trabajo / voluntariado / escuela.

SI TIENE UN PAPEL RELEVANTE:

- ¿Crees que te gustará algo que tengas que hacer la próxima semana en el trabajo / voluntariado / escuela, etc.?

SI NO TIENE UN PAPEL RELEVANTE:

- ¿Crees que podrás disfrutar en todo lo relacionado con la búsqueda de trabajo remunerado o voluntariado, o en la escuela?

Para cada respuesta SUMINISTRADA:

- ¿Y qué o sobre qué esperas disfrutar?
- ¿Cuánto piensas que disfrutarás de esto en la semana que viene?

SEGUIMIENTO:

- ¿Hay alguna otra actividad del trabajo/escuela en la que pienses que vas a disfrutar la semana que viene?

ÍTEM 6. Frecuencia esperada de actividades agradables (placenteras) relacionadas con el trabajo o la escuela – Semana que viene

0=Sin deterioro: espera tener MUCHAS (7 o más) experiencias agradables.

1=Déficit leve: espera experimentar VARIAS (5-6) experiencias agradables.

2=Déficit moderado: espera disfrutar de UNAS POCAS (3-4) experiencias agradables.

3=Déficit moderadamente grave: espera disfrutar de UN PAR (1-2) de experiencias agradables.

4=Déficit severo: no espera disfrutar de NINGUNA experiencia agradable.

3. SUBESCALA DE RECREACIÓN, ENTRETENIMIENTO (MOTIVACIÓN Y PLACER)

ÍTEM 7. Motivación para realizar actividades de entretenimiento:

En el siguiente apartado, voy a hacerte algunas preguntas acerca de lo que haces en tu tiempo libre, aficiones o hobbies. Te preguntaré acerca de tu motivación y sentimiento hacia estas actividades que hiciste en tu tiempo libre durante la semana pasada.

- ¿Qué hiciste en tu tiempo libre la semana pasada?
- ¿Participaste en algún hobby o actividad de ocio como hacer deporte, jugar a algún juego, ir a la iglesia, ver la TV, escuchar música, leer, navegar por Internet, caminar u otras actividades de este tipo la semana pasada?

SI ES AFIRMATIVO:

Comportamiento:

- Háblame de tu actividad. ¿Cuánto tiempo te involucraste en la actividad la semana pasada? ¿Quisiste hacer (actividad) más que la que ya hacías? ¿La actividad duró más de lo que esperabas? ¿Por qué hiciste la actividad sólo durante (xx) tiempo?
- ¿Se interpuso algo en tu camino para hacer estas actividades -la semana pasada-? ¿Qué pasó?
- ¿Quién inició estas actividades? ¿Necesitaste que alguien te recordase que participases en las actividades?

Motivación:

- ¿Cómo fue tu motivación para participar en estas actividades -la semana pasada-?
- ¿Alguna vez te has sentido como si no estuvieses interesado en estas actividades?
- ¿Este tipo de actividades son importantes para ti? ¿Por qué? ¿Has estado interesado en realizar estas actividades?
- ¿Has sentido alguna vez que preferías no hacer nada en lugar de involucrarte en este tipo de actividades?

ÍTEM 7. Motivación para realizar actividades de entretenimiento/hobbies

0=Sin deterioro: se encuentra MUY MOTIVADO para buscar y realizar actividades de entretenimiento y hobbies. Inicia y mantiene dichas actividades. Dentro de los límites normales.

1=Déficit leve: está GENERALMENTE MOTIVADO para buscar y realizar actividades de entretenimiento y hobbies. Presenta un déficit leve en iniciar y mantener dichas actividades; puede iniciar las actividades pero presenta una persistencia moderada.

2=Déficit moderado: la persona está ALGO MOTIVADA para buscar y realizar actividades de entretenimiento y hobbies. Presenta un déficit notable en el inicio de dichas actividades: puede haber iniciado alguna actividad, pero necesita recordatorios en múltiples ocasiones, y/o no inicia ninguna actividad nueva, y/o no las mantiene durante mucho tiempo.

3=Déficit moderadamente grave: la persona está LIGERAMENTE MOTIVADA para buscar y realizar actividades de entretenimiento y hobbies. Presenta un déficit significativo en la iniciación de dichas actividades: puede haber necesitado constantes recordatorios para iniciar alguna actividad. Estas actividades no las mantiene por mucho tiempo.

4=Déficit severo: la persona está ABSOLUTAMENTE DESMOTIVADA para buscar y realizar actividades de entretenimiento y hobbies. Prácticamente falta total de iniciación y persistencia en estas actividades.

ÍTEM 8. Frecuencia de actividades placenteras de entretenimiento – SEMANA PASADA

[NOTA: La clasificación se basa tanto en la variedad de actividades agradables de entretenimiento como en la frecuencia diaria en que las realiza. Si realiza diferentes actividades, debe aclarar si éstas las hace el mismo día o en días diferentes.]

¿Tuviste alguna experiencia agradable (placentera) con alguna actividad o con algo que hiciste en tu tiempo libre la semana pasada? Puedes incluir cualquiera de las actividades que hemos hablado hasta ahora o cualquier otra actividad de ocio, incluyendo ver la TV, realizar algún deporte o juego, ir a la iglesia, escuchar música, leer, navegar por Internet, caminar u otras actividades.

- ¿Qué hizo que la [actividad aquí] fuese agradable?
- ¿Cuántos días disfrutaste de estas experiencias-actividades?
- SI ES NECESARIO: Pregunte acerca de las actividades planteadas en otras secciones que se han descrito como agradables.

SEGUIMIENTO: ¿Tienes alguna otra experiencia agradable por cosas que hagas en tu tiempo libre o con tus hobbies?

ÍTEM 8. Frecuencia de actividades agradables de entretenimiento – Semana pasada

0=Sin deterioro: por lo menos UNAS CUANTAS (3) experiencias agradables de diferentes tipos; experiencias agradables diarias.

1=Déficit leve: al menos UNAS CUANTAS (3) experiencias agradables de diferentes tipos; experiencias agradables más días que días en que no tenga ninguna experiencia agradable.

2=Déficit moderado: 1 o 2 tipos diferentes de experiencias agradables. Presenta estas experiencias agradables más días que los que no.

3=Déficit moderadamente grave: 1 tipo de experiencia agradable; sólo experimentada algunos días.

4=Déficit severo: El sujeto no tiene experiencias agradables.

ÍTEM 9. Frecuencia esperada de actividades agradables/placenteras de entretenimiento – SEMANA QUE VIENE

[NOTA: Las clasificaciones se basan en el número total de actividades placenteras esperadas, independientemente del día en que se espera que ocurran]

Ahora me gustaría que pensases en adelante, en la semana que viene (próximos 7 días), pensando en tu tiempo libre/hobbies/ocio. Puedes incluir cualquiera de las actividades de las que ya hemos hablado o bien cualquier otra nueva. ¿Qué crees que te gustará hacer la semana que viene para disfrutar durante tu tiempo libre?

Para cada respuesta SUMINISTRADA:

- ¿Con qué esperas disfrutar?
- ¿Con qué frecuencia piensas que vas a disfrutar [de la actividad] la semana que viene?

SEGUIMIENTO:

- ¿Crees que hay otras cosas/hobbies de los que podrás disfrutar en tu tiempo libre la semana que viene?

ÍTEM 9. Frecuencia esperada de actividades agradables/placenteras de entretenimiento –Semana que viene

0=Sin deterioro: espera tener MUCHAS (7 o más) experiencias agradables.

1=Déficit leve: espera experimentar VARIAS (5-6) experiencias agradables.

2=Déficit moderado: espera disfrutar de UNAS POCAS (3-4) experiencias agradables.

3=Déficit moderadamente grave: espera disfrutar de UN PAR (1-2) de experiencias agradables.

4=Déficit severo: el sujeto no espera disfrutar de NINGUNA experiencia agradable.

4. SUBESCALA DE EXPRESIÓN

ÍTEM 10. Expresión facial

Para evaluar la expresión facial, tenemos en cuenta los movimientos de todas las partes de la cara, incluyendo: los ojos (por ejemplo, levanta las cejas cuando se sorprende), la boca (sonriendo o haciendo muecas), y la zona media de la cara (por ejemplo, arruga la nariz cuando siente asco).

ÍTEM 10. Expresión facial

0=Sin deterioro: DENTRO DE LOS LÍMITES NORMALES. Expresiones frecuentes durante toda la entrevista.

1=Déficit leve: LEVE DISMINUCIÓN en la frecuencia de las expresiones faciales, con algunas expresiones faciales limitadas algunos pocos momentos de la entrevista.

2=Déficit moderado: DÉFICIT NOTABLE en la frecuencia de las expresiones faciales, con una disminución de las expresiones en varios momentos de la entrevista.

3=Déficit moderadamente grave: FALTA SIGNIFICATIVA de las expresiones faciales. Realiza sólo unos pocos cambios en la expresión facial en la mayor parte de la entrevista.

4=Déficit severo: CASI FALTA TOTAL de expresiones faciales durante la entrevista.

ÍTEM 11. Expresión vocal

Este ítem se refiere a las características prosódicas del discurso. Este apartado refleja los cambios en el tono durante todo el discurso. La velocidad, la cantidad o el contenido del discurso no se evalúan en este apartado.

ÍTEM 11. Expresión vocal

0=Sin deterioro: DENTRO DE LOS LÍMITES NORMALES. Variación normal en la entonación vocal durante la entrevista. El lenguaje es expresivo y animado.

1=Déficit leve: LEVE DISMINUCIÓN en la entonación vocal. La variación en la entonación se produce de una manera limitada durante unos pocos momentos de la entrevista.

2=Déficit moderado: DISMINUCIÓN NOTABLE en la entonación vocal. Disminución de la entonación en varios momentos de la entrevista. Gran parte del discurso carece de variabilidad en la entonación, pero sí se producen cambios prosódicos en varios momentos de la entrevista.

3=Déficit moderadamente grave: FALTA SIGNIFICATIVA de entonación vocal con sólo unos pocos cambios en la entonación en la mayor parte de la entrevista. La mayor parte del discurso es plano con falta de variabilidad, con algún cambio prosódico aislado.

4=Déficit severo: CASI FALTA TOTAL de cambio en la entonación vocal, con un discurso monótono y plano a lo largo de la entrevista.

ÍTEM 12. Expresión gestual

La expresión gestual se utiliza para enfatizar lo que se comunica verbalmente a través de gestos hechos con las manos, la cabeza (asintiendo), hombros (encogiéndose de hombros) y el tronco (inclinándose hacia delante o hacia atrás).

ÍTEM 12. Expresión gestual

0=Sin deterioro: DENTRO DE LOS LÍMITES NORMALES. Durante toda la entrevista realiza gestos frecuentemente.

1=Déficit leve: LEVE DISMINUCIÓN en la expresión gestual, con alguna limitación gestual en algunos pocos momentos de la entrevista.

2=Déficit moderado: DISMINUCIÓN NOTABLE en la frecuencia de gestos expresivos, con una disminución de la expresión gestual en varios momentos de la entrevista.

3=Déficit moderadamente grave: FALTA SIGNIFICATIVA de expresión gestual. Realiza sólo unos pocos gestos expresivos a lo largo de la entrevista.

4=Déficit severo: CASI FALTA TOTAL de expresión gestual.

ÍTEM 13. Cantidad del discurso

Este punto se refiere a la cantidad de palabras en el discurso del sujeto. Otras anomalías del discurso, como la desorganización, neologismos o contenido psicótico no se evalúan en este apartado. Por ejemplo, una persona desorganizada puede producir una gran cantidad de palabras en el discurso y obtener una puntuación baja (normal) en este ítem.

ÍTEM 13. Cantidad del discurso

0=Sin deterioro: CANTIDAD NORMAL en la expresión del discurso a lo largo de la entrevista. Las respuestas que proporciona el sujeto dan la información necesaria y frecuentemente elabora respuestas espontáneas.

1=Déficit leve: LEVE DISMINUCIÓN en la cantidad del discurso, con algunas respuestas breves en algunos momentos de la entrevista.

2=Déficit moderado: DISMINUCIÓN NOTABLE en la producción del habla, con respuestas breves en varios momentos de la entrevista.

3=Déficit moderadamente grave: FALTA SIGNIFICATIVA de expresión en el discurso, con respuestas muy breves (una o dos palabras) en la mayoría de respuestas de la entrevista.

4=Déficit severo: Todas o casi todas las respuestas de la entrevista son de una o dos palabras.

CAINS

Subescala social (motivación y placer) (MAP)					
	A	D	L	M	MS
1. Motivación para tener una relación de mayor proximidad (más vínculo) con la familia/cónyuge/pareja.	0	1	2	3	4
2. Motivación para tener más vínculo con los amigos e interés en tener relaciones sentimentales	0	1	2	3	4
3. Frecuencia de actividades sociales agradables/de placer – SEMANA PASADA	0	1	2	3	4
4. Frecuencia esperada de actividades agradables/ de placer – PRÓXIMA SEMANA	0	1	2	3	4
Subescala del trabajo y escuela (MAP)					
	A	D	L	M	MS
5. Motivación para realizar actividades de trabajo y/o de la escuela	0	1	2	3	4
6. Frecuencia esperada de actividades agradables o de placer relacionadas con el trabajo y la escuela	0	1	2	3	4
Subescala de recreación, entretenimiento (MAP)					
	A	D	L	M	MS
7. Motivación para realizar actividades de entretenimiento/ de ocio	0	1	2	3	4
8. Frecuencia de actividades agradables/de placer en actividades de entretenimiento/ocio durante la SEMANA PASADA	0	1	2	3	4
9. Frecuencia esperada de actividades agradables/de placer en actividades de ocio/entretenimiento – PRÓXIMA SEMANA	0	1	2	3	4
Anhedonia-insociabilidad (EXP)					
	0	1	2	3	4
10. Expresión facial	0	1	2	3	4
11. Expresión vocal	0	1	2	3	4
12. Expresión gestual	0	1	2	3	4
13. Cantidad del discurso	0	1	2	3	4

Puntuación Total MAP: _____

Puntuación Total EXP: _____



UNIVERSITAT DE
BARCELONA