



Doctorado MBIC  
Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica

# DISFUNCIÓN SEMÁNTICA Y SINTOMATOLOGÍA NEGATIVA EN LA ESQUIZOFRENIA

TESIS DOCTORAL

FRANCISCO GOTOR SÁNCHEZ-LUENGO



Enero, 2024

Código seguro de Verificación : GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7 | Puede verificar la integridad de este documento en la siguiente dirección : <https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7



Esta tesis doctoral está sujeta a la **licencia CC BY-NC-ND 4.0**.

Para consultar una copia de esta licencia visite  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

# DISFUNCIÓN SEMÁNTICA Y SINTOMATOLOGÍA NEGATIVA EN LA ESQUIZOFRENIA

Memoria para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla

presentada por

**Francisco Gotor Sánchez-Luengo**

Médico especialista en Psiquiatría

Alumno del Programa de doctorado en Biología Molecular, Biomedicina e  
Investigación Clínica de la Universidad de Sevilla

## Directores:

**Miguel Ruiz Veguilla**

Profesor Asociado CIS de la Universidad de Sevilla  
Doctor en Medicina, Especialista en Psiquiatría  
Instituto de Biomedicina de Sevilla

**Lucas Giner Jiménez**

Profesor Titular de la Universidad de Sevilla  
Doctor en Medicina, Especialista en Psiquiatría

## Tutor:

**Miguel Ruiz Veguilla**



Código seguro de Verificación : GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7 | Puede verificar la integridad de este documento en la siguiente dirección : <https://sede.administracionespolicas.gob.es/valida>

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespolicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

# A Inés

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespolicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



Código seguro de Verificación : GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7 | Puede verificar la integridad de este documento en la siguiente dirección : <https://sede.administracionespolicas.gob.es/valida>

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespolicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

## Agradecimientos

A todas las personas que han participado en esta tesis, con los que tanto he aprendido. Su generosidad y entrega aún me conmueven.

A mi tutor y directores, los Profesores Miguel Ruiz Veguilla y Lucas Giner Jiménez, por su apoyo para la realización de esta tesis. Quiero destacar el agradecimiento especial que reservo al Profesor Álvaro López Díaz, quien con gran generosidad y entusiasmo ha realizado la labor de un auténtico “intensivista” en los momentos más críticos de este trabajo.

A mis compañeros del Departamento de Psiquiatría de esta Universidad, por su confianza, comprensión y no menos paciencia.

A mis compañeras del Programa de Enlace y Urgencias de Salud Mental: Elena, Asun, Lucía y Vanesa, quienes no sólo han tolerado y cubierto mis ausencias, por mor de este proyecto, sino que me han ofrecido todo su apoyo sin reservas.

A todos los compañeros de profesión que me han ayudado a crecer: Fátima, Reyes, Olalla, Samuel, Bea, Mati...Especialmente al Dr. D. Manuel Trujillo Pérez-Lanzac, cuyas conversaciones siempre han acarreado provechosas revoluciones en mi mente y de quien aprendí que conformarse acriticamente con lo dado es un reflejo más de la pulsión de muerte.

A mi madre, que tanto me ha dado, y a mi padre, quien es para mí el septentrión que me guía, tanto en lo personal como en lo profesional. De él siempre he aprendido que la perspicacia clínica nunca está reñida con la bondad.

A Inés y mis hijas: Cristina, Reyes y Ana, quienes me han contagiado su alegría, han sobrellevado mi “anancasma” y no han dejado nunca de acompañarme. Sois vosotras mi verdadera vocación y de donde se nutre mi felicidad.



Y a Aquel sin cuya ayuda nada de lo que haga tendrá éxito...

Código seguro de Verificación : GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7 | Puede verificar la integridad de este documento en la siguiente dirección : <https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

LISTA DE ABREVIATURAS .....	11
RESUMEN .....	13
ABSTRACT .....	15
1. INTRODUCCIÓN .....	17
1.1 El problema de la esquizofrenia .....	17
1.2 La disfunción cognitiva en la esquizofrenia .....	25
1.3 La disfunción de la memoria semántica en la esquizofrenia.....	28
1.4 La sintomatología negativa en la esquizofrenia .....	35
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....	45
3. MATERIALES Y MÉTODO .....	47
3.1 Población de estudio y criterios de inclusión/ exclusión.....	47
3.2 Variables y métodos de medida.....	50
3.3 Diseño del estudio .....	57
4. RESULTADOS .....	61
4.1 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.....	61
4.2 Rendimientos de las pruebas semánticas y ejecutiva entre los diferentes grupos de la muestra.....	64
4.3 Modelos de regresión para cada prueba semántica.....	66
4.4 Análisis de regresión para explorar las variables que predicen la disfunción semántica en pacientes con esquizofrenia .....	70
4.5 Análisis de regresión para explorar las variables que predicen el funcionamiento social en pacientes con esquizofrenia .....	75
5. DISCUSIÓN .....	81
5.1 El perfil de disfunción semántica en la esquizofrenia .....	84
5.2 Disfunción semántica, ajuste premórbido y sintomatología positiva y negativa en la esquizofrenia.....	87
5.3 Variables implicadas en el funcionamiento social de la esquizofrenia y el rol de la disfunción semántica y la sintomatología negativa .....	92
5.4 Limitaciones.....	96
5.5 Aplicabilidad y líneas futuras .....	99
6. CONCLUSIONES .....	103



7. REFERENCIAS.....	105
8. ANEXOS.....	147
8.1 Test de Pirámides y Palmeras.....	147
8.2 Escala de Funcionamiento Social. Versión de 15 ítems.....	159

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AntiAch:** *Anticolinérgico.*

**AUC:** *Área bajo la curva.*

**BNT:** *Test de vocabulario de Boston.*

**CGI-SI:** *Escala de impresión clínica global. Subescala de gravedad del cuadro clínico.*

**CPZeq:** *Equivalentes de Clorpromazina.*

**DE:** *Desviación estándar*

**DSM-IV-TR:** *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ª edición.*

**Esq CONpsn:** *Esquizofrenia con predominio de síntomas negativos.*

**Esq SINpsn:** *Esquizofrenia sin predominio de síntomas negativos.*

**IC:** *Intervalo de confianza.*

**MCCB:** *Batería cognitiva de consenso MATRICS.*

**Mdna:** *Mediana.*

**NIMH:** *Instituto nacional de salud mental de Estados Unidos.*

**OMS:** *Organización mundial de la salud.*

**OR:** *Odds Ratio.*

**PANSS:** *Escala para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia.*

**PPT:** *Test de pirámides y palmeras.*

**PPVT:** *Test de vocabulario en imágenes Peabody.*

**PVF:** *Fluencia verbal fonológica.*

**RDoC:** *Criterios de investigación por dominios.*

**RIC:** *Rango intercuartílico.*



**ROC:** *Curva de características operativas del receptor.*

**SANS:** *Escala de evaluación de los síntomas negativos.*

**SFS:** *Escala de funcionamiento social.*

**SVF:** *Fluencia verbal semántica.*

**SVF-PVF:** *Eficiencia semántica.*

**TFP:** *Trastornos formales del pensamiento.*

**TMT-B:** *Test de trazado de senderos, parte B.*

**VIF:** *Factor de inflación de la varianza.*

**WAT:** *Test de acentuación de palabras.*

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

## RESUMEN

**Introducción:** La presencia de una disfunción en la memoria semántica de las personas con esquizofrenia está ampliamente aceptada, pero el perfil de la misma ha sido definido de una forma muy desigual y sin un claro consenso sobre qué pruebas serían más eficientes utilizar en la práctica clínica diaria. De la misma manera, su asociación con la sintomatología negativa y sus diferentes aproximaciones dimensionales han sido descritas escasa y heterogéneamente. La participación de estos dos constructos sobre el funcionamiento social, aunque reconocida y mejor definida para la clínica negativa, no acaba de ser perfilada para la disfunción semántica. Los objetivos de esta tesis son identificar la prueba semántica más eficiente para discriminar entre sujetos sanos y pacientes, con y sin predominio de síntomas negativos, explorar la relación de la disfunción semántica con otras manifestaciones psicopatológicas, sobre todo con las dimensiones sintomáticas negativas, así como perfilar su impacto en el funcionamiento social.

**Materiales y Método:** Se desarrolló un estudio observacional transversal, donde se reclutó una muestra de 30 personas con diagnóstico de esquizofrenia (según criterios DSM-IV-TR) y otra de controles sanos (n = 30). Todos los pacientes se encontraban en tratamiento y estabilizados clínicamente. Se diferenciaron en dos grupos: con predominio de síntomas negativos (n = 15) y sin predominio (n = 15), según su puntuación en la SANS. Se les administró una batería de pruebas semánticas, junto determinaciones de inteligencia premórbida, función ejecutiva y funcionamiento social. Se desarrollaron modelos de regresión y se calcularon curvas ROC y AUC, para determinar qué prueba semántica tenía mayor capacidad discriminativa. Tras determinar la mejor prueba, se amplió la muestra de pacientes (n =40) de acuerdo al calculo del tamaño muestral y se desarrollaron nuevos modelos de regresión para explorar las relaciones entre memoria semántica, síntomas negativos y funcionamiento social.



**Resultados:** Se encontró un perfil de disfunción semántica diferencial en los pacientes, pero sólo en aquellos con predominio de sintomatología negativa. Los resultados mostraron que la prueba de asociación semántica era la mejor para detectar las alteraciones en la memoria semántica en pacientes con predominio de síntomas negativos y con una buena capacidad para discriminar predominio de los mismos (AUC =0.883, IC 95 % = 0.779–0.987). El modelo de regresión mostró que las alteraciones semánticas se relacionaban de forma independiente con un pobre ajuste premórbido ( $\beta = - 2.719$ ; IC 95 % = - 4.594 –(-0.843);  $p = 0.006$ ), la PANSS positiva ( $\beta = - 0.259$ ; IC 95 % = - 0.419–(-0.1);  $p = 0.002$ ) y la dimensión expresiva ( $\beta = - 0.179$ ; IC 95 % = - 0.379–(-0.02);  $p = 0.076$ ). El funcionamiento social presentaba asociaciones independientes con el género masculino ( $\beta = - 4.873$ ; IC 95 % = - 8.297–(-1.449);  $p = 0.007$ ), la función ejecutiva ( $\beta = - 0.023$ ; IC 95 % = - 0.038–(-0.008);  $p = 0.004$ ) y la dimensión experiencial ( $\beta = - 0.779$ ; IC 95 % = - 1.359–(-0.194);  $p = 0.01$ ). La correlación con la disfunción semántica sólo se encontró en el análisis univariante ( $\rho = 0.571$ ;  $p < 0.001$ ).

**Conclusiones:** Los resultados de esta tesis muestran un perfil de disfunción semántica diferencial en las personas con esquizofrenia y predominio de síntomas negativos. El test de Pirámides y Palmeras demostró una buena capacidad discriminativa para identificar pacientes con predominio de síntomas negativos. Las asociaciones diferenciales encontradas entre los diferentes dominios de la sintomatología negativa, con la memoria semántica y el funcionamiento social, ayudan a perfilar mejor estos tres constructos, señalando su alta complejidad, su gran heterogeneidad, así como la necesidad de contar con más estudios que ayuden a una mejor definición y delimitación de los mismos.

**Palabras clave:** esquizofrenia, memoria semántica, síntomas negativos, dimensión expresiva, dimensión experiencial, funcionamiento social.



## ABSTRACT

**Background:** The presence of semantic memory dysfunction in people with schizophrenia is widely accepted, but its profile has been defined very unevenly, and without a clear consensus on which tests would be more efficient to use in daily clinical practice. Similarly, its association with negative symptoms, and its different dimensional approaches have been described sparsely and heterogeneously. The involvement of these constructs on social functioning, although recognized and better defined in the negative symptoms, has not yet been outlined for semantic dysfunction. The aim of this dissertation is to identify the most efficient semantic test to differentiate between healthy subjects and patients, with and without predominant negative symptoms, and explore its associations with different psychopathological manifestations, focusing on negative symptom dimensions, including its impact on social functioning.

**Methods:** This was a cross-sectional observational study. A sample of 30 people with a diagnosis of schizophrenia (according to DSM-IV-TR criteria) and another of healthy controls (n = 30) were recruited. All patients were under treatment and clinically stabilized. They were divided into two groups: with (n = 15) and without predominant negative symptoms (n = 15), according to SANS score. A battery of semantic tests was administered, with determinations of premorbid intelligence, executive function, and social functioning. Regression models were performed and ROC and AUC curves were obtained in order to identify which semantic test had the highest discriminative strength. After identifying the best test, the patient group was enlarged (n = 40), according to sample size estimation, and new regression models were developed to explore the relationships between semantic memory, negative symptoms, and social functioning.

**Results:** A differential semantic dysfunction profile was observed, only in patients with predominant negative symptoms. Our results showed that the



semantic association test was the best tool for detecting semantic memory impairment of patients with predominant negative symptoms, with a good discriminatory strength (AUC = 0.883, 95 % CI = 0.779–0.987). The regression model showed that semantic impairments were independently linked to poor premorbid adjustment ( $\beta = - 2.719$ ; IC 95 % = - 4.594 –(-0.843);  $p = 0.006$ ), PANSS Positive ( $\beta = - 0.259$ ; IC 95 % = - 0.419–(-0.1);  $p = 0.002$ ), and Expressive dimension ( $\beta = - 0.179$ ; IC 95 % = - 0.379–(-0.02);  $p = 0.076$ ). Social functioning was independently related to male gender ( $\beta = - 4.873$ ; IC 95 % = - 8.297–(-1.449);  $p = 0.007$ ), executive function ( $\beta = - 0.023$ ; IC 95 % = - 0.038–(-0.008);  $p = 0.004$ ), and Experiential dimension ( $\beta = - 0.779$ ; IC 95 % = - 1.359–(-0.194);  $p = 0.01$ ). Correlation with semantic dysfunction was only found in the univariate analysis ( $\rho = 0.571$ ;  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** The results of this dissertation showed a differential profile of semantic dysfunction in patients with predominant negative symptoms. The Pyramids and Palms Test showed good discriminatory strength for identifying patients with a predominant negative symptoms. The differential associations found between domains of negative symptoms, with semantic memory and social functioning, help to better profile these constructs, highlighting their high complexity, and heterogeneity. Further studies are still needed to improve the definition and delimitation of these constructs.

**Keywords:** Schizophrenia, Semantic Memory, Negative Symptoms, Expressive Dimension, Experiential Dimension, Social Functioning.



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 El problema de la esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad mental compleja y multidimensional, cuya conceptualización ha sufrido numerosos avatares al largo de la historia. Desde que Emil Kraepelin publicó su trabajo sobre la “*dementia praecox*” (Kraepelin, 1919), hasta la reciente aparición de las últimas revisiones nosológicas actuales (American Psychiatric Association, 2013; Organización Mundial de la Salud (OMS), 2019), hemos asistido a un esfuerzo titánico para tratar de estabilizar las bases fisiopatológicas de una enfermedad que, hoy por hoy, sigue siendo diagnosticada únicamente sobre la base de patrones de pensamiento y conducta.

Es considerada una de las enfermedades mentales más graves, estimándose que alrededor del 20% de las personas afectadas presentarán síntomas crónicos y discapacitantes, que afectarán a numerosas áreas de su vida diaria (Barbato, 1998). Las tasas de desempleo en esta población alcanza cifras muy elevadas, entre el 70% y el 90% en Europa, con cifras muy similares en EEUU (Marwaha et al., 2007; Marwaha and Johnson, 2004). Existe un exceso de mortalidad con respecto a la población general, con una esperanza de vida 20 años menor (Laursen et al., 2014). En un reciente metaanálisis se comprobó que el riesgo de mortalidad por cualquier causa es tres veces mayor que en la población general, siendo ya al inicio de la enfermedad 7,4 veces mayor. En el mismo estudio se encontró que la prevalencia a lo largo de la vida de suicidio consumado fue del 5,6%, acaeciendo la mayor parte de estos en los primeros años de la enfermedad (Correll et al., 2022).

La idea tradicional de que la esquizofrenia tenía una prevalencia a lo largo de la vida del 1% y de que ésta permanecía invariable independientemente del lugar, tiempo y sexo ha sido hoy por hoy rebatida. Lejos de existir una igualdad de



incidencia entre sexos, los datos actuales sugieren una frecuencia ligeramente mayor en hombres (razón hombre/mujer: 1.7) (Jongsma et al., 2019). Igualmente, los picos de incidencia entre sexos varían, existiendo en hombres uno en los primeros años de la segunda década, con un rápido y continuado descenso posterior. En mujeres este pico es más tardío y menos pronunciado, así como el descenso en la incidencia. Al final de la cuarta década de la vida, los nuevos casos en mujeres superan al de los hombres (Ochoa et al., 2012). Por otro lado, las tasas de incidencia pueden variar hasta en cinco puntos según el ámbito geográfico (McGrath et al., 2008), lo cual nos habla de la importancia de la exposición a determinados factores de riesgo.

Los factores de riesgo, tanto modificables como no modificables, que tradicionalmente se han asociado con la esquizofrenia los podemos agrupar en los siguientes grupos:

- a) **Alteraciones pre y perinatales.** El estrés materno, las infecciones maternas, los déficits nutricionales, el crecimiento intrauterino retardado y las complicaciones en el parto se han relacionado con la esquizofrenia, a través de insultos tempranos en el neurodesarrollo (Brown, 2011).
- b) **Edad paterna.** Los hijos de padres con más de 40 años, tienen más riesgo de presentar esquizofrenia. Una explicación plausible sería el mayor riesgo de presentar mutaciones de novo, debido a la acumulación de mitosis en las células progenitoras espermáticas, aunque también hay que tener en cuenta que las personas con esquizotipia podrían tardar más en llegar a la paternidad (Pedersen et al., 2014).
- c) **Urbanidad, migración y adversidad social.** Nacer y crecer en ambientes urbanos (Vassos et al., 2012) y la inmigración (tanto en la primera como en la segunda generación) (Cantor-Graae and Selten, 2005) son factores de riesgo conocidos para la esquizofrenia. Especial importancia adquieren las experiencias traumáticas en la infancia, donde se encuentra un riesgo casi tres veces mayor en las personas que han sufrido estos eventos. Sin embargo,



el uso de mediciones y diseños retrospectivos podría estar sobrevalorando el impacto de este factor de riesgo (Matheson et al., 2013).

**d) Uso de sustancias.** El consumo de cannabis en la adolescencia se ha asociado igualmente con un aumento en la incidencia de padecer esta enfermedad, encontrándose un efecto dosis dependiente. En un amplio estudio multicéntrico se encontró que el consumo esporádico de cannabis se asociaba con un riesgo modesto (*OR*: 1.3), mientras que un consumo diario aumentaba el riesgo significativamente (*OR*: 3.2). Cuando el consumo diario era a expensas de cannabis con alto contenido en tetrahidrocannabinol, el riesgo se incrementaba de forma aún más notable (*OR*: 4.8) (Di Forti et al., 2019).

La mayor parte de factores de riesgo estudiados oscilan en valores de *OR* de entre 1 y 3, pero debemos de ser cautos a la hora de inferir causalidad, debido al carácter observacional de muchos estudios, la dificultad para controlar los factores de confusión, la pleiotropía y la causalidad inversa de muchos de estos factores.

Las bases neurobiológicas de la esquizofrenia aún están pobremente definidas, fruto de una etiopatogenia muy compleja. Aunque el modelo etiopatogénico que entiende la enfermedad como una alteración en el neurodesarrollo sigue siendo el dominante (Rapoport et al., 2012), aún existen aspectos que no se resuelven con este modelo explicativo, como el envejecimiento acelerado, que se observa en las fases avanzadas de la enfermedad, y que señalaría la posible participación de procesos neurodegenerativos (Cropley et al., 2017; Kirkpatrick et al., 2008; Stone et al., 2022).

La heredabilidad familiar de la esquizofrenia se estima entre un 80% y un 85%. Existe un importante papel de los factores genéticos en la etiología de la esquizofrenia, pero a través de un complejo modelo poligénico. Los datos acumulados en los diferentes estudios de asociación del genoma completo (GWAS) realizados han identificado cerca de 150 locus genéticos, polimorfismos de



nucleótido único (SNPs) encontrados en genes implicados en diversos aspectos como la vía del complemento, el receptor D2 de dopamina, la transmisión glutamatérgica, la plasticidad sináptica, así como otros aspectos del funcionamiento neuronal. A pesar de ello, la heredabilidad explicada por estos SNPs es de sólo el 26% (Dennison et al., 2020).

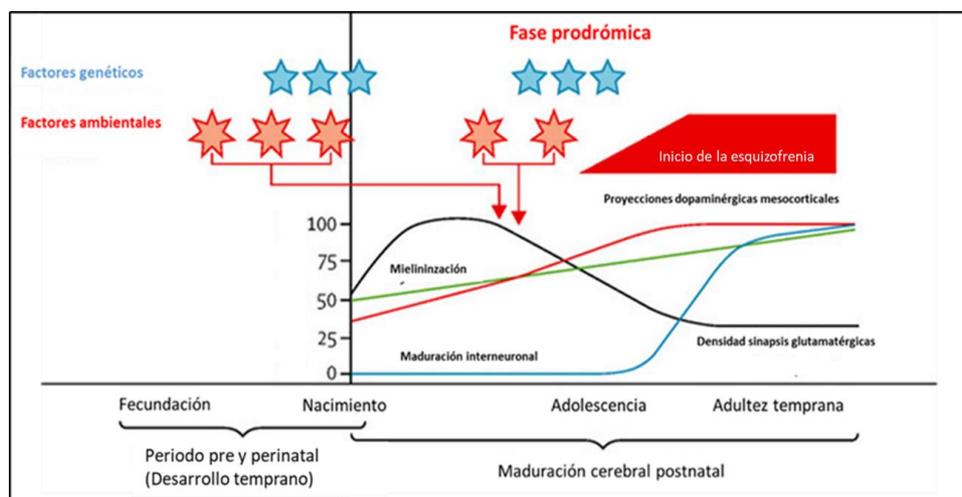
Junto a estas variantes comunes, pero pequeño efecto, se han identificado variaciones en número de copia (CNVs), así como variantes de codificaciones raras y variantes de proteína truncada, mucho más infrecuentes, pero con un tamaño de efecto mayor, que aparecen en genes implicados en la organización, diferenciación y funcionamiento neuronal (Dennison et al., 2020; Singh et al., 2022) (Fig. 1).

Desde los años 70 del siglo pasado se vienen identificando anomalías estructurales en los cerebros de personas con esquizofrenia. Los más replicados son las reducciones volumétricas, más acusadas en sustancia gris que en sustancia blanca, sobre todo en lóbulo frontal, lóbulo temporal e hipocampo (Haijma et al., 2013). Las reducciones de sustancia gris, sobre todo a nivel temporal, progresan con la enfermedad y podrían achacarse al tratamiento antipsicótico (Fusar-Poli et al., 2013), sin embargo, reducciones progresivas en tálamo y en núcleo caudado han sido objetivadas en pacientes naïve (Haijma et al., 2013). Ninguna de estas alteraciones neuroanatómicas son específicas de la enfermedad (Linden, 2012).

Existen alteraciones neuroquímicas que se correlacionan con diversos aspectos clínicos de la enfermedad. Las alteraciones neuroquímicas mejor posicionadas son las que conciernen al sistema dopaminérgico y glutamatérgico. Las alteraciones dopaminérgicas sobre todo dentro del estriado asociativo han sido relacionadas con la atribución de una significación emocional anormal a ciertos estímulos, lo cual es la base de los síntomas psicóticos positivos (Kesby et al., 2018). Otra aproximación teórica, que implicaría al sistema glutamatérgico, se centra en las interneuronas parvalbúmina de disparo rápido, que están presentes en la corteza y el hipocampo. Son neuronas gabaérgicas y por tanto inhibitorias. Una hipofunción del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) de estas interneuronas, a través de



mecanismos inflamatorios y por estrés oxidativo (ambos se influyen: estrés oxidativo provoca inflamación y viceversa), provoca la hiperpolarización de las mismas, haciéndolas menos sensibles al glutamato ambiental y bloqueando su inhibición sobre las neuronas piramidales. Esto provocaría una alteración de la sincronía de determinadas áreas cerebrales, que provocarían los síntomas psicóticos, sobre todo los negativos y cognitivos (Barron et al., 2017; Owen et al., 2016). (Fig. 1)



**Figura 1.** Modelo etiopatogénico de la esquizofrenia (adaptado de Owen et al., 2016).

El curso de la esquizofrenia es muy variable. Aproximadamente, un 73% de los casos presentarán síntomas prodrómicos (Häfner et al., 1998), con una duración media de alrededor de 12 meses. Este periodo prodrómico se caracteriza por un deterioro de las capacidades sociales y cognitivas, síntomas psicóticos atenuados y manifestaciones no psicóticas como depresión, ansiedad y consumo de sustancias (Dondé et al., 2021; Yung et al., 2005). Este periodo prodrómico, denominado *"alto riesgo clínico de psicosis"* (*Clinical High Risk for psychosis*), se divide en una fase temprana y otra tardía. La fase temprana se define por los "síntomas básicos", que son alteraciones sensitivo-cognitivas subjetivas, discretas y fluctuantes



(Klosterkötter et al., 2001; Schultze-Lutter et al., 2012). La fase tardía denominada “Riesgo ultra alto de psicosis” (*Ultra High Risk for Psychosis*) se caracteriza por síntomas psicóticos que no son suficientemente graves, persistentes o frecuentes como para cumplir los criterios de una psicosis franca (McGorry et al., 2003). En esta fase podemos encontrar las siguientes presentaciones sindrómicas: “Síntomas psicóticos atenuados” (*Attenuated Psychotic Symptoms*), “síntomas psicóticos intermitentes breves y limitados” (*Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms*), “Riesgo genético” o trastorno esquizotípico asociado a una alteración funcional (Fusar-Poli et al., 2016). Aproximadamente entre un 20% y un 30% de las personas con alto riesgo clínico de psicosis desarrollaran una psicosis entre los 6 meses y los 3 años desde la aparición de este pródromo (Salazar de Pablo et al., 2021; Schultze-Lutter et al., 2015).

Cuando los síntomas psicóticos francos aparecen, estos suelen ser episódicos, para posteriormente cursar de forma persistente o continuar en brotes. Entre un 40% y un 42% de los pacientes muestran buenos resultados a largo plazo (Menezes et al., 2006), pero sólo una minoría (13,5%) logrará una recuperación completa (Jääskeläinen et al., 2013).

La patoplastia de la esquizofrenia es muy variable, pero en líneas generales podemos encontrar tres grupos de síntomas:

- a) **Síntomas positivos.** Se refiere a las ideas delirantes, las alucinaciones y las alteraciones formales del pensamiento. Dentro de ellos podemos encontrar los llamado síntomas de primer rango, que fueron definidos por Kurt Schneider como patognomónicos de la esquizofrenia (Schneider, 1997). Estos son la percepción delirante, los fenómenos de robo, inserción y transmisión del pensamiento, las alucinaciones auditivas en forma de voces dialogantes o comentadoras de la actividad, así como las vivencias de influencia. Hoy en día se sabe que no son específicos de la esquizofrenia, sin embargo, en una revisión Cochrane de 2015 se encontró que su presencia



permitía diagnosticar la enfermedad en un 75–95% de las ocasiones (Soares-Weiser et al., 2015).

**b) Síntomas negativos.** Inicialmente definidos como un grupo heterogéneo de síntomas (abulia/apatía, anhedonia, alogia, aislamiento social, y embotamiento afectivo), con muchos solapamientos con alteraciones afectivas, alteraciones cognitivas y efectos secundarios de la medicación antipsicótica. Recientemente, mediante una aproximación dimensional, se han podido definir dos factores: experiencial/motivacional (abulia/apatía, anhedonia y aislamiento social) y expresivo (embotamiento afectivo y alogia), que sí presentan una mayor estabilidad, una mayor resistencia a los diferentes abordajes terapéuticos y una mayor correlación con alteraciones en el funcionamiento psicosocial (Galderisi et al., 2013a).

**c) Síntomas cognitivos.** Las personas con esquizofrenia presentan un deterioro cognitivo que oscila entre 1 y 2.5 desviaciones estándar por debajo del registrado en la población general (Keefe, 2014). Un amplio abanico de alteraciones cognitivas ha sido definido en la esquizofrenia, fundamentalmente alteraciones en la función ejecutiva, en la memoria a largo plazo y en la atención sostenida (Palmer et al., 2009; Schaefer et al., 2013). Existen importantes variaciones individuales en su presentación y curso. Podemos encontrar personas mínimamente afectadas en esta área, así como otras con un llamativo deterioro. Estos déficits suelen ser relativamente estables, aunque existe un grupo de pacientes, que a partir de los 65 años desarrollan alteraciones cognitivas graves en mayor proporción que la población general (Stroup et al., 2021).

La catatonía, tan paradigmática de la esquizofrenia en siglos pasados, es ahora sólo identificable en un 10% de los casos (Solmi et al., 2018), siendo objetivada también en los trastornos afectivos mayores, el autismo y en determinadas enfermedades médicas y neurológicas.



Como decíamos en un principio, el diagnóstico de esquizofrenia, como la mayoría de trastornos mentales, se basa en la detección de patrones de pensamiento y conducta, conformando así un constructo sindrómico. Ningún biomarcador, hasta la fecha, ha demostrado su utilidad diagnóstica en la práctica clínica (de Jesus et al., 2023). Es por ello por lo que nos seguimos basando en clasificaciones nosológicas como la reflejada en la 5ª edición de Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, 2013) o la 11ª Clasificación Internacional de las Enfermedades propuesta por la OMS (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2019). El problema de dichas clasificaciones nosológicas es que desarrollan constructos sindrómicos muy heterogéneos, basados en consensos de expertos más o menos arbitrarios. Las enfermedades mentales representan heterogéneos y complejos fenotipos conductuales, con numerosos solapamientos entre las diferentes entidades sindrómicas. Como hemos visto, en la esquizofrenia se producen complejas interacciones entre genes, proteínas y metabolitos, que están influidas por factores ambientales, con impredecibles e incontrolables efectos fenotípicos conductuales. A pesar de ello, la estabilidad diagnóstica de la esquizofrenia es mayor que la de otros trastornos mentales. Dicha estabilidad aumenta con el tiempo y se relaciona con factores como el sexo masculino, la edad avanzada al inicio del estudio, la edad avanzada al inicio del trastorno y la presencia de antecedentes familiares de enfermedad mental, entre otros (Palomar-Ciria et al., 2019).

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular



## 1.2 La disfunción cognitiva en la esquizofrenia

Tanto Eugen Bleuler primero como Emil Kraepelin posteriormente, en sus obras capitales sobre la esquizofrenia: “*Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*” (Bleuler, 1911) y “*Demetia Praecox and Paraphrenia*” (Kraepelin, 1919), señalaron los problemas cognitivos de las personas con esquizofrenia, aunque no llegaron a enfatizar su importancia como elementos nucleares de esta patología. El estudio de dichas alteraciones no se sistematizó hasta mediados del siglo XX, cuando diversos autores empezaron a profundizar en el estudio de esta disfunción (Braff, 1993; Cancro et al., 1971; Goldberg et al., 1987; Nuechterlein et al., 1994; Nuechterlein and Dawson, 1984; Rodnick and Shakow, 1940; Sutton et al., 1965; Zubin, 1950). Es a partir de mediados de la década de los setenta del pasado siglo, cuando los estudios de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia se vieron impulsados por los avances en las técnicas neurofisiológicas y de neuroimagen (Andreasen et al., 1992; Berman et al., 1986; Gur and Pearlson, 1993; Johnstone et al., 1976; Raz and Raz, 1990; Weinberger et al., 1986, 1979).

Sobre la base de este desarrollo, es hoy ampliamente aceptada la existencia de una disfunción cognitiva generalizada que, en comparación con los controles sanos, se caracteriza por déficits significativos en dominios como la atención, la velocidad de procesamiento, la memoria, el funcionamiento ejecutivo, la resolución de problemas, la memoria de trabajo y el lenguaje (Fioravanti et al., 2012; Heinrichs and Zakzanis, 1998; Palmer et al., 2009; Schaefer et al., 2013; Sheffield et al., 2018). Estas alteraciones estarían presentes ya en el inicio de la enfermedad, incluso en el estadio premórbido de “alto riesgo clínico de psicosis” (Catalan et al., 2021; Fioravanti et al., 2012; Tschentscher et al., 2023).

Estos déficits cognitivos son relativamente estables en el tiempo, aunque algunas dimensiones sintomáticas parecen mejorar (Fioravanti et al., 2012; Meshulam-Gately et al., 2009; Tschentscher et al., 2023). A pesar de esta relativa estabilidad, sí es cierto que se pueden objetivar pequeñas variaciones en el perfil



cognitivo de la enfermedad a lo largo de su evolución. Tschentscher et al. (2023) encontraron en un reciente metaanálisis ligeras diferencias entre las alteraciones cognitivas de un primer episodio, con respecto a las encontradas en los pacientes más crónicos. Detectaron que el análisis visual y la construcción, así como el vocabulario, se veían afectados con mayor frecuencia en las personas con una esquizofrenia crónica, mientras que la planificación, el razonamiento y la resolución de problemas se veían afectados en una menor proporción. Los autores ven en estas variaciones un ejemplo de la hipótesis actual, ya comentada previamente, sobre la disfunción cognitiva en la esquizofrenia, según la cual ésta no podría sólo explicarse por una alteración en el neurodesarrollo, especialmente caracterizada por alteraciones disejecutivas (Rapoport et al., 2012), sino por procesos de envejecimiento acelerado. De esta manera, funciones cognitivas relacionadas con la “*inteligencia cristalizada*” (Kurtz et al., 2011), como el vocabulario, evolucionan continuamente a lo largo de la edad adulta (Hartshorne and Germine, 2015) y, por lo tanto, podrían mostrar un mayor declive en el transcurso de la enfermedad en comparación con el mostrado en la población general (Douaud et al., 2014; Kirkpatrick et al., 2008; Koutsouleris et al., 2014; Ohi et al., 2019; Stroup et al., 2021; Zanelli et al., 2019).

En esta misma línea, Cropley et al. (2017) examinaron los cambios relacionados con la edad en el volumen cortical y la anisotropía fraccional de una cohorte de pacientes con esquizofrenia en comparación con otra de sujetos sanos. Objetivaron que la cohorte de pacientes presentaba una pérdida temprana de sustancia gris, seguida de una reducción volumétrica en la sustancia blanca, que se ampliaba con la edad a un ritmo constante. Aunque era un estudio transversal, los autores sugerían que los cambios corticales podrían preceder a los subcorticales en aproximadamente una década. Igualmente, se encontró una interesante direccionalidad con el aumento de la edad en estos cambios, pues el patrón regional de pérdida de volumen cortical siguió una dirección anteroposterior, afectando primero a las regiones frontales y temporales, antes de extenderse a las áreas parietales y después a las occipitales y cerebelosas. Curiosamente, en la enfermedad de Parkinson, esta direccionalidad se ha objetivado en el sentido contrario (Pereira et al., 2020).



Durante muchos años ha existido una gran heterogeneidad en las herramientas psicométricas utilizadas en los diferentes estudios que analizaban la disfunción cognitiva presente en la esquizofrenia. Con el creciente interés de la comunidad científica en profundizar en este tema, desde el *National Institute of Mental Health (NIMH)* de EE. UU. surgió la iniciativa *MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)*, cuyo objetivo era facilitar el desarrollo de intervenciones terapéuticas que pudiesen mejorar la disfunción cognitiva de las personas con esquizofrenia (Marder and Fenton, 2004). En primer lugar, se llegó a un consenso para elegir aquellos dominios cognitivos más relevantes entre todos los objetivados en la esquizofrenia. Se identificaron ocho dominios: la velocidad de procesamiento, la atención/vigilancia, la memoria de trabajo, el aprendizaje y memoria verbal, el aprendizaje y memoria visual, el razonamiento y resolución de problemas, la comprensión verbal y la cognición social (Nuechterlein et al., 2004). Posteriormente, se desarrolló una herramienta: la batería cognitiva de consenso MATRICS (MCCB), consistente en un conjunto unificado de diez pruebas, que permite, en alrededor de una hora, evaluar las ocho áreas antes descritas (Nuechterlein et al., 2008).

Entre las ocho áreas cognitivas antes señaladas podemos establecer dos dominios diferenciados. El primero sería el **dominio neurocognitivo**, representado por la velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbales, aprendizaje y memoria visuales, razonamiento y resolución de problemas, y la comprensión verbal. El segundo dominio lo representaría la **cognición social**. Esta área conceptual se refiere a las operaciones mentales que subyacen al comportamiento social, como la interpretación de las intenciones o emociones de otras personas. Éste es un constructo multidimensional, que comprende funciones como el procesamiento emocional, la percepción y el conocimiento social, la teoría de la mente y el sesgo atribucional (Harvey and Penn, 2010). El impacto que sobre la funcionalidad pueden tener las alteraciones en la cognición social, parece mayor que el que pueden ejercer las deficiencias en las áreas del dominio neurocognitivo (Fett et al., 2011).



### 1.3 La disfunción de la memoria semántica en la esquizofrenia

La **memoria declarativa o explícita** son términos que definen aquella memoria a largo plazo de la cual la persona es consciente, es decir, que sabe que la información que recibe ya ha sido procesada previamente y la reconoce como tal. Se encuentra en contraposición con la **memoria procedimental o implícita**, que contiene de forma no consciente las habilidades motoras, perceptivas y cognitivas necesarias para operar en el día a día. La memoria declarativa o explícita se divide a su vez en **memoria episódica**, aquella referida a todos los sucesos autobiográficos de un individuo y la **memoria semántica**, que se correspondería con el almacenamiento de la información objetiva e impersonal, datos que conformarían la “*enciclopedia o diccionario mental*” de una persona (Tulving, 1983). La memoria semántica comprende de esta forma el conocimiento general (p. ej., saber cuáles son los países de Europa), el conocimiento del uso del lenguaje (p. ej., conocer el significado de la palabra “amigo”), el de los conceptos abstractos (p.ej. entender el significado de “amistad”), e incluso el conocimiento de las normas y usos sociales (p. ej., saber que no es apropiado salir a la calle en pijama). Hay que señalar que existe un solapamiento entre ambas formas de memoria, pues podría participar la memoria semántica en la evocación de recuerdos experimentados personalmente, pero sin la participación directa de la información almacenada de dicha experiencia (Mayes, 2003). De esta forma se podrían recordar experiencias personales, accediendo a la información de la que se habría dispuesto si se hubiese experimentado el episodio, con la participación de la memoria semántica (p. ej., recordar que no pude viajar en la Semana Santa de 2020 , porque el confinamiento por la pandemia COVID-19 se inició a en marzo 2020), pero también es posible recordar hechos históricos accediendo a las experiencias personales almacenadas, activando así la memoria episódica (p.ej., saber que existió un confinamiento durante la pandemia COVID-19 recordando las experiencias personales del mismo).

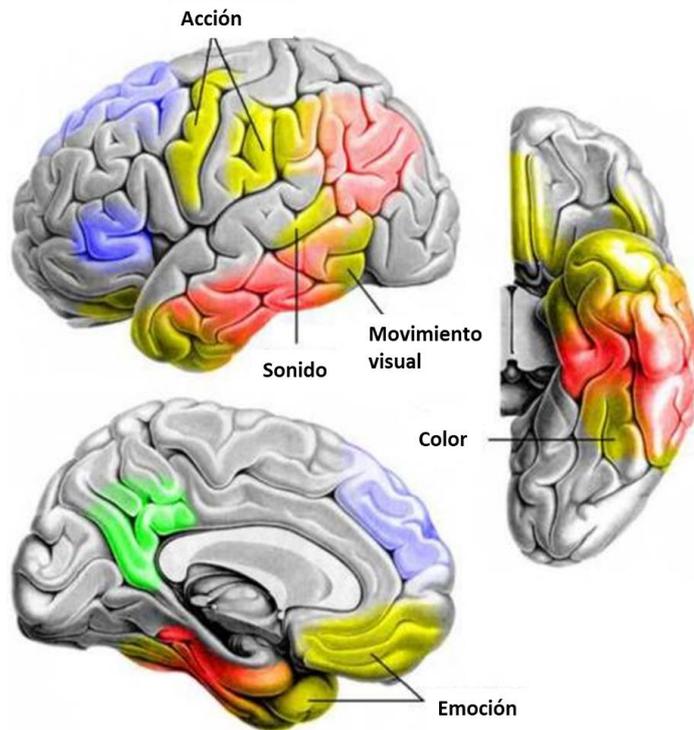
Tradicionalmente estos dos tipos de memoria declarativa se ha estudiado de forma separada, de tal manera que se han investigado las bases neurobiológicas de



ambas de forma paralela. Con respecto a la memoria semántica, se ha objetivado la participación de redes modales sensorio-motoras y emocionales, fundamentales en el procesamiento de los elementos sensoriales, motores y emocionales de los conceptos representados en el **espacio semántico**. Sin embargo, es fundamental la participación de áreas de alto nivel, representadas por zonas de convergencia localizadas en las cortezas parietal inferior, temporal lateral y temporal ventral. Estas regiones están alejadas de las cortezas sensorio-motoras primarias y parecen estar implicadas en el procesamiento de información semántica general, más que de una específica de alguna modalidad en particular (Binder et al., 2009; Jackson, 2021). La participación de estas áreas corticales concuerda con la localización de los daños objetivados en pacientes con demencias semánticas y las lesiones vasculares de pacientes con alteraciones semánticas tras un ictus (Dronkers et al., 2004; Lambon Ralph et al., 2007).

Se han propuesto varios modelos neurobiológicos, con la participación de las áreas antes descritas. Unos de los más replicados es el propuesto por Binder y Desai (2011) (Fig. 2). En donde las áreas sensoriales, de acción y emocionales específicas de cada modalidad conceptual (regiones amarillas), proporcionarían la información experiencial a las zonas de convergencia de alto nivel temporal y parietal inferior (regiones rojas), que a su vez almacenarían representaciones cada vez más abstractas del conocimiento de los diferentes elementos y eventos. Las cortezas prefrontales dorso-medial e inferior (regiones azules) controlarían la activación dirigida a objetivos y la selección de la información almacenada en las cortezas tèmpero-parietales. El giro cingulado posterior y el precúneo adyacente (región verde) funcionarían, en cambio, como interfaz entre la red semántica y el sistema de memoria del hipocampo, ayudando a codificar acontecimientos significativos en la memoria episódica (Binder and Desai, 2011).





**Figura 2.** Modelo neuroanatómico del procesamiento semántico (adaptado de Binder y Desai, 2011)

Sin embargo, los hallazgos actuales sugieren que la dicotomía entre la memoria semántica y episódica no está tan clara, pues existen muchos solapamientos entre ellas, como ya señalamos anteriormente. Uno de estos solapamientos se refiere a la existencia de áreas neuroanatómicas comunes, que participan en ambos procesos mnésicos (regiones frontal medial, temporal medial, parahipocampal, parietal ventral y parietal pósteromedial) (Renoult et al., 2019). Otro de ellos se refiere al concepto de la “*Semántica personal*” (Grilli and Verfaellie, 2014), que incluye el conocimiento almacenado de los hechos personales, como por ejemplo, los hechos autobiográficos (p. ej., soy médico psiquiatra), y el conocimiento de sucesos repetidos experimentados personalmente, incluyendo los detalles contextuales que se han abstraído progresivamente (p. ej., mi rutina de trabajo cuando voy al hospital).



La memoria semántica, la episódica y la semántica personal parecen compartir bases neuronales comunes. Todos los tipos de recuerdos dependerían de una red similar de regiones cerebrales, pero con diferente peso de determinados nodos de dicha red (Tanguay et al., 2023). Por ejemplo, La memoria episódica contendría, en mayor medida que la semántica, una información más rica en imágenes sensoriales y perceptivas, así como modelos o escenas situacionales complejas. Se postula que, en lugar de activar diferentes redes de regiones cerebrales, los procesos semánticos y episódicos pueden activar una red similar, pero con diferentes grados de magnitud o reclutar estas regiones cerebrales de forma diferenciada y complementaria (Sherman et al., 2023).

Las alteraciones de la memoria de las personas con esquizofrenia no fueron en un principio señaladas como significativas ni por Emil Kraepelin ni por Eugen Bleuler (Bleuler, 1911; Kraepelin, 1919). De hecho, el cambio de nombre de “dementia praecox” por esquizofrenia fue propuesto por este último autor, dado que creía que el declive intelectual de estos pacientes era engañoso y cualitativamente diferente del observado en las “psicosis orgánicas” (Bleuler, 1911). Sin embargo, a mediados del siglo XX se empezaron a sistematizar estudios, que orientaban hacia un patrón definido en las alteraciones de la memoria (Cutting, 1985) y que estas no se circunscribían a las fases más tardías de la enfermedad (Tamlyn et al., 1992). En este patrón, no sólo se veía afectada la memoria episódica, sino también la semántica (Duffy and O’Carroll, 1994; Tamlyn et al., 1992).

Las alteraciones en la memoria semántica se han achacado a un acceso, tanto restringido como ampliado, a la información contenida en el espacio semántico, a un deterioro de dicho espacio o bien a una combinación de ambos (Doughty et al., 2008; Laws et al., 2000, 1998; Matsumoto et al., 2023; Paulsen et al., 1996; Rossell and David, 2006). Estas alteraciones son identificables, tanto en el inicio de la enfermedad, como en las fases más tardías (Doughty et al., 2008; Hui et al., 2012; Sklar et al., 2023; Tan et al., 2020). Incluso se han podido objetivar disfunciones significativas en familiares de primer grado, cuando se comparan con controles sanos sin historia familiar de psicosis (Sitskoorn et al., 2004; Tan et al., 2020).



También se han llegado a identificar alteraciones semánticas de diferente grado en población no esquizofrénica, pero con alto grado de esquizotipia (Minor et al., 2011; Neill et al., 2014b; Tan and Rossell, 2017a), aunque en otros estudios no se han replicado estos hallazgos (Rodríguez-Ferreiro et al., 2020; Tan et al., 2020).

La disfunción semántica en la esquizofrenia también se ha explorado con aproximaciones neurofisiológicas como el **componente N400**, que es un potencial relacionado con eventos de voltaje negativo. Éste se provoca por palabras, imágenes u otros estímulos significativos, que transgreden el contexto semántico. Estímulos verbales que han sido facilitados en un contexto coherente previo provocan un componente N400 reducido (menos negativo), lo cual se conoce como “*efecto N400*”. Este fenómeno se ha atribuido a la activación de redes semánticas relacionadas con el contexto del estímulo facilitador (Lau et al., 2008). Los pacientes con psicosis presentan una amplitud del componente N400 reducida ante palabras semánticamente incongruentes, en comparación con los controles, así como efectos de facilitación más pequeños. También se encontraron déficits similares en el componente N400 en individuos con “alto riesgo clínico de psicosis”, pero no en familiares no afectados de pacientes, lo que indica que el “efecto N400” podría ser un marcador de estado de la psicosis en lugar de un endofenotipo de predisposición genética (Wang et al., 2022).

Existen diferentes pruebas para explorar la memoria semántica como son los tests de **denominación**, los de **asociación**, los de **emparejamiento palabra-imagen**, los de **fluencia verbal**, los de **categorización** y los de **facilitación (priming) semántica**. Todos ellos dependen, en mayor o menor grado, de procesos tales como el procesamiento general de la información, el funcionamiento ejecutivo, los procesos visoperceptivos y fonológicos, etc. En este sentido, en la realización de los test de fluencia verbal hay una mayor participación de las funciones ejecutivas (Price, 1998; Vinogradov et al., 2003), mientras que en las pruebas de nominación existe una mayor implicación de los procesos fonológicos (Price, 1998). En un metaanálisis ya clásico, Doughty y Done (2009) observaron que los mayores tamaños del efecto se obtenían en las pruebas de nominación y fluencia verbal,



tamaños de efecto medianos para los test de emparejamiento palabra-imagen y los de asociación, y pequeños para los de categorización y priming. Ya se señala en este trabajo la importancia de controlar en las valoraciones de la memoria semántica de las personas con esquizofrenia el coeficiente intelectual, tanto el actual como el premórbido, pues en muchas de las pruebas semánticas se incluyen mediciones de vocabulario (Doughty and Done, 2009).

Las relaciones de las alteraciones en la memoria semántica, con otras manifestaciones psicopatológicas presentes en la esquizofrenia han sido exploradas en diferentes trabajos; sobre todo en referencia a los trastornos formales del pensamiento (TFP) (Barrera et al., 2005; Bora et al., 2019; Cavelti et al., 2018; Doughty and Done, 2009; Horn et al., 2012; Little et al., 2019; Matsumoto et al., 2023; Pomarol-Clotet et al., 2008; Stirling et al., 2006; Tan and Rossell, 2017b, 2014), los delirios (Rossell et al., 1999), las alucinaciones auditivas (DeFreitas et al., 2009; Spironelli et al., 2023) y los síntomas negativos (Allen et al., 1993; Docherty et al., 2011; Egeland et al., 2018; Joyce et al., 1996; Laws and Al-Uzri, 2012; Sumiyoshi et al., 2005). Aunque el mayor número de estudios que muestran una relación significativa son los que se relacionaban con la presencia de TFP moderados o graves, esta relación parece estar condicionada por el tipo de prueba realizada para explorar la memoria semántica (Doughty and Done, 2009; Tan and Rossell, 2017b).

El impacto de la memoria semántica sobre la funcionalidad de las personas con esquizofrenia ha sido estudiado de forma muy heterogénea e irregular. Estudios previos encontraron un impacto de las alteraciones de varias áreas del dominio neurocognitivo (memoria, atención, función ejecutiva y velocidad de procesamiento) en la funcionalidad (Bowie and Harvey, 2006; Green, 2006; Milev et al., 2005). Por el contrario, en otros trabajos no se objetivó este impacto sobre la funcionalidad social, atribuyendo un papel mucho mayor sobre los resultados funcionales a la sintomatología; sobre todo a los síntomas negativos y a la desorganización (Ertuğrul and Uluğ, 2002; Harvey et al., 2019; Norman et al., 1999; Tominaga et al., 2018; Ventura et al., 2013) e incluso a la cognición social (Fett et al., 2011). Trabajos recientes han vuelto nuevamente a señalar la influencia de



determinadas variables neurocognitivas, como la fluencia verbal, la memoria verbal y la función ejecutiva, en varios dominios funcionales (Shimada et al., 2022; Veleva et al., 2023). La incoherencia entre estos resultados puede explicarse por la gran heterogeneidad de estos estudios, los cuales presentan importantes diferencias en el diseño de los mismos, con muestras poblacionales de tamaños y características diferentes, con gran variabilidad en las pruebas psicométricas elegidas; especialmente aquéllas que evalúan la función cognitiva y la funcionalidad.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular



## 1.4 La sintomatología negativa en la esquizofrenia

La primera distinción entre síntomas positivos y negativos viene de una disciplina hermana como es la neurología, siendo John R. Reynolds (1828-1896), quien los aplicó, pero en el contexto de la epilepsia. Definía los síntomas negativos como aquéllos en los que existía una negación propiedades vitales, como las parálisis o la hipoestesis/anestesia; mientras que los positivos vendrían a representar el exceso o alteración de propiedades vitales. De este último tipo serían las convulsiones o el dolor (Berrios, 1998, 1985).

Aunque Emil Kraepelin señaló la existencia de un deterioro afectivo en la “*dementia praecox*” (Kraepelin, 1919) y Eugen Bleuler posicionó como cardinales los síntomas que ahora conocemos con negativos (Bleuler, 1911), esta concepción dicotómica aplicada a la esquizofrenia vino de la mano de Gaëtan G. de Clerambault (1872-1934). Para este autor los síntomas positivos representaban fenómenos intrusivos, como las alucinaciones o los delirios, mientras que los negativos vendrían a corresponderse con fenómenos inhibitorios, como el deterioro del pensamiento, la inatención o la perplejidad (Clérambault, 2022). Paulatinamente, el interés sobre la sintomatología negativa va perdiendo intensidad en favor de la clínica positiva. Esta tendencia llega a su máxima expresión con los estudios de Kurt Schneider (1887-1967) en la década de los 50 del siglo XX, quien posiciona algunos de sus síntomas (síntomas de primer rango), como los de mayor valor pronóstico para establecer el diagnóstico de esta enfermedad (Schneider, 1997).

A finales de la década de los 70 del pasado siglo resurge el interés por la distinción entre estos dos grupos de síntomas, siendo el punto de inflexión el trabajo de Timothy J. Crow, quién dividió la esquizofrenia en dos subtipos sindrómicos: el **tipo I**, en donde predominarían los síntomas positivos: delirios, alucinaciones y trastornos formales positivos del pensamiento; y el **tipo II**, caracterizado por la predominancia de síntomas negativos: afecto aplanado y pobreza del discurso. Esta clasificación va más allá de lo sindrómico, con una propuesta de base fisiopatológica, que atribuye a cada subtipo un diferente sustrato anatomoclínico (Crow, 1980). A



partir de ese momento comienzan a surgir múltiples trabajos que tratan de desarrollar diferentes modelos de clasificación y que giran en torno a la distinción entre lo negativo y lo positivo.

Nancy Andreasen desarrolla en 1981 dos escalas para el diagnóstico de síntomas negativos y positivos en la esquizofrenia: la *SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms)* y la *SAPS (Scale for Assessment of Positive Symptoms)*, respectivamente. En relación con ellas establece tres subtipos de esquizofrenia: la esquizofrenia positiva (alucinaciones, delirios, trastornos formales positivos del pensamiento, como incoherencia, tangencialidad o incomprendibilidad, y conductas extrañas o desorganizadas), esquizofrenia negativa (aplanamiento afectivo, pobreza del discurso, anhedonia, retraimiento social, apatía y disminución de la atención) y mixta (cumplen ambos criterios o no cumplen ninguno). Señala que los pacientes con esquizofrenia negativa presentan un peor ajuste premórbido, menor nivel educativo, menores tasas de empleo y peor funcionamiento global (Andreasen, 1989, 1982).

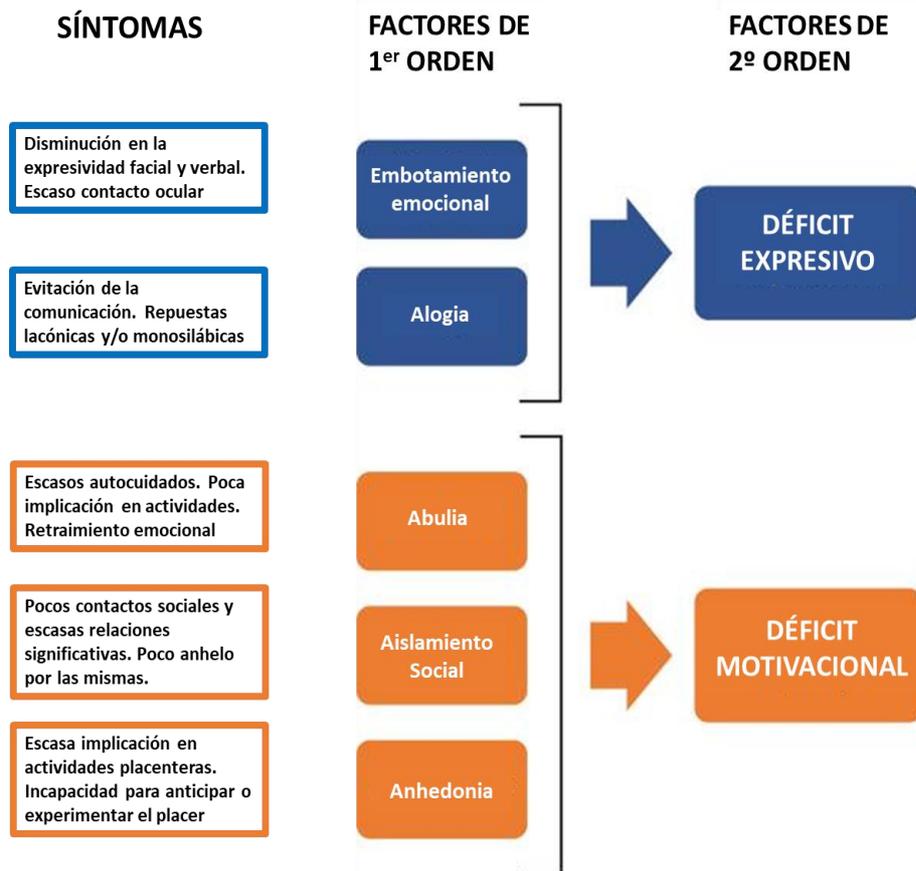
William T. Carpenter en 1988 analizó en profundidad los síntomas negativos y propuso la necesidad de establecer una distinción entre los auténticos síntomas negativos de la enfermedad o **primarios** y los **secundarios** a otros factores: la sintomatología extrapiramidal, la sedación farmacológica, la presencia de síntomas depresivos, el aislamiento consecuencia de síntomas positivos como, por ejemplo, un delirio de perjuicio; y la hipoestimulación ambiental, resultante de la estigmatización social o de la institucionalización. Estos síntomas secundarios se caracterizarían por ser menos persistentes y responder mejor a la modificación de los factores que los condicionan. De esta manera, identificaría a los síntomas negativos primarios como aquellos causados por la fisiopatología de la esquizofrenia. En base a estos síntomas “carenciales originales”, propuso una nueva dicotomización en la esquizofrenia, definiendo una forma **deficitaria**, donde predominarían los síntomas negativos primarios y otra **no deficitaria**, en la que estos no estarían presentes o lo harían sólo mínimamente (Carpenter et al., 1988). Sin embargo, en la práctica esta diferenciación puede ser difícil de realizar, pues



tanto los síntomas primarios como secundarios pueden presentarse tanto de una forma transitoria como permanente (Buchanan, 2007; Mucci et al., 2016).

El interés por determinar si el constructo de la sintomatología negativa se define mejor con una aproximación categorial o dimensional, ha motivado numerosos trabajos en los que se han desarrollado diferentes análisis factoriales. En ellos se ha visto que un modelo unidimensional sería insuficiente para explicar dicho constructo (Blanchard and Cohen, 2006), proponiéndose modelos de dos, tres y hasta cinco factores (Blanchard and Cohen, 2006; Galderisi et al., 2013a; Peralta and Cuesta, 1995). En un primer momento, el modelo bidimensional basado en un dominio caracterizado como **Déficit Motivacional o Experiencial** (abulia/apatía, anhedonia y aislamiento social) y otro como **Déficit Expresivo** (alogia y embotamiento afectivo) fue el más replicado en la mayoría de las aproximaciones psicométricas (Galderisi et al., 2013a; Horan et al., 2011; Kring et al., 2013; Nakaya and Ohmori, 2008; Strauss et al., 2012, 2013). Estudios posteriores, con mayores muestras, han reorientado la conceptualización hacia un modelo que comprendería cinco factores. Éstas dimensiones se corresponderían con cada síntoma negativo individual. De esta forma se establecería un modelo jerárquico en el que los cinco síntomas constituirían factores de primer orden y los dos dominios motivacional y expresivo se resituarian como factores de segundo orden (Ahmed et al., 2022, 2019; Mucci et al., 2019; Strauss et al., 2019, 2018a, 2018b) (Fig. 3).





**Figura 3.** Presentación clínica de los síntomas negativos y su constructo dimensional, con los cinco factores de primer orden y los dos factores de segundo orden.

Los síntomas negativos con frecuencia aparecen incluso antes que los síntomas psicóticos atenuados en individuos con “alto riesgo clínico de psicosis” (Piskulic et al., 2012; Velthorst et al., 2009), lo cual se asocia a un mayor riesgo de transición hacia la psicosis y un peor rendimiento funcional (Demjaha et al., 2012b; Strauss et al., 2020; Üçok et al., 2021; Velthorst et al., 2009). Su prevalencia en primeros episodios psicóticos oscila entre un 3.8% y un 31.5% (Galderisi et al., 2013b; Hovington et al., 2012; Üçok and Ergül, 2014) y su gravedad se relaciona con una peor calidad de vida, peor recuperación funcional, pero adherencia al tratamiento y un mayor riesgo de conductas autolíticas (Challis et al., 2013; Salazar de Pablo et al., 2023; Santesteban-Echarri et al., 2017; Watson et al., 2018). Alrededor de un tercio de los pacientes con esquizofrenia presentarían síntomas



negativos primarios y duraderos (López-Díaz et al., 2018), siendo los predictores de esta presentación una gravedad moderada de los mismos, la presencia de síntomas de desorganización al inicio de la enfermedad, el diagnóstico de esquizofrenia, el sexo masculino y un mal ajuste premórbido (Austin et al., 2015; Evensen et al., 2012).

Las bases fisiopatológicas de la sintomatología negativa son complejas y aún no se ha podido ofrecer una visión unificada de las mismas. Según la clásica hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, la sintomatología positiva se relacionaría con una hiperactividad de la neurotransmisión dopaminérgica en las vías mesolímbicas, mientras que los síntomas negativos y cognitivos sería secundarios a una hipoactividad de la misma a nivel del lóbulo frontal y algunas zonas mesolímbicas. Estudios recientes tienden a localizar las disfunciones dopaminérgicas más bien en el estriado dorsal que en el estriado límbico, donde tradicionalmente se habían localizado (McCutcheon et al., 2019). Existen evidencias que sugieren la existencia de una importante interacción entre los receptores de dopamina y los receptores NMDA de regiones críticas, como el hipocampo, y entre los aferentes glutamatérgicos y los núcleos dopaminérgicos subcorticales. Además, en la esquizofrenia se ha planteado la hipótesis de una relación entre una deficiencia cortical de glutamato/NMDA y la hiperactividad dopaminérgica subcortical, sobre todo en la vía mesolímbica (Correll and Schooler, 2020).

La presencia de estos hallazgos, muchas veces contradictorios, no nos habla sólo de una heterogeneidad entre los diferentes estudios (diseños, muestras, instrumentos de medida, etc.), sino de los propios síntomas negativos en sí mismos. Es por ello, por lo que varios estudios han abordado este problema desde la perspectiva dimensional antes referida (Galderisi et al., 2018; Mørch-Johnsen et al., 2018; Takeda et al., 2018). En este sentido, el dominio motivacional/experiencial se ha relacionado con déficits en la anticipación del placer, de la valoración y predicción de la recompensa, en el cálculo del esfuerzo y en los procesos cognitivos implicados en la toma de decisiones que subyacen en las personas con esquizofrenia (Bègue et al., 2020; Kaiser et al., 2017; Kring and Barch, 2014; Strauss et al., 2014).



Alteraciones tanto neuroanatómicas como funcionales han sido descritas en las diferentes áreas que componen el sistema de recompensa de pacientes con predominio de abulia/apatía (Bègue et al., 2020; Harvey et al., 2010; Kring and Barch, 2014; Mørch-Johnsen et al., 2015; Roth et al., 2004; Strauss et al., 2014; Takeda et al., 2018; Walton et al., 2018).

Los sustratos neuronales subyacentes a la dimensión expresiva han sido menos estudiados. El embotamiento emocional se ha asociado tanto a reducciones volumétricas como a una disfunción de la amígdala, al igual que a alteraciones de la corteza cingulada anterior, corteza prefrontal ventro-medial y regiones corticales temporales (Bègue et al., 2020; Lepage et al., 2011; Lindner et al., 2016; Rahm et al., 2015). Peralta et al. (2014) en una muestra de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia deficitaria, naïve para el tratamiento con antipsicóticos, encontraron una asociación entre los déficits expresivos y la presencia de signos neurológicos menores, lo cual apuntaría hacia una relación de este dominio con anomalías sutiles, pero difusas del neurodesarrollo (Peralta et al., 2014), y apoyaría la hipótesis de un perfil neurocognitivo diferente para esta dimensión (Kirkpatrick and Fischer, 2006).

En un reciente trabajo Canal-Rivero et al. (2023) estudiaron la trayectoria a 10 años de un grupo de 357 personas con un primer episodio psicótico. Realizaron un análisis de modelado mixto de curvas latentes de crecimiento, que permitió identificar las trayectorias evolutivas del grosor cortical en relación a tres dimensiones de la escala SANS (expresiva, experiencial y atencional). Identificaron que aquellas personas con una mayor carga sintomática de la dimensión expresiva presentaban un mayor adelgazamiento cortical a partir del tercer año del inicio del trastorno psicótico. Este cambio se objetivó en cuatro regiones concretas del lóbulo frontal (giro frontal medio caudal, pars triangularis, giro frontal medio rostral y giro frontal superior). Adicionalmente, en estas áreas detectaron una menor densidad receptorial (dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina, glutamato, GABA, histamina, cannabinoide y opioide) (Canal-Rivero et al., 2023).



Varios estudios han señalado la relación de los síntomas negativos con la alteración en diferentes áreas cognitivas: función ejecutiva, fluencia verbal, aprendizaje y memoria verbal, atención/ vigilancia, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento (Austin et al., 2015; Giordano et al., 2022; Krukow et al., 2017; Rek-Owodziń et al., 2022). De una forma más específica, el dominio experiencial ha sido relacionado con disfunciones en la memoria de trabajo, la fluencia verbal y el aprendizaje y la memoria, tanto visual como verbal (Faerden et al., 2009; Konstantakopoulos et al., 2011). El dominio expresivo, en cambio, se ha correlacionado con la función ejecutiva, fluencia verbal, memoria y la codificación de símbolos (Chang et al., 2014; Roth et al., 2004). En un reciente trabajo, Paul et al. (2023) encontraron que las dos dimensiones se correlacionaban negativamente con la velocidad de procesamiento, la atención, la memoria de trabajo, la cognición social y la puntuación total de la MCCB. Dichas correlaciones se mantenían al deconstruir los dos factores en los cinco de primer orden. Sin embargo, al realizar la transformación Z de Fisher, las magnitudes de estas correlaciones variaban, encontrando que la atención se correlacionaba más intensamente con el embotamiento afectivo que con la alogia (Paul et al., 2023).

En el último metaanálisis realizado hasta la fecha sobre la correlación entre neurocognición y sintomatología negativa, que incluyó el trabajo anterior, Au-Yeung et al. (2023) detectaron correlaciones significativas entre los diferentes dominios de la MCCB y la sintomatología negativa, aunque con un pequeño tamaño del efecto. La dimensión expresiva presentó en dicho trabajo correlaciones cuantitativamente más intensas con todos los dominios de la MCCB que la experiencial/motivacional. Sin embargo, los autores advierten que no se cuantificaron en diferentes trabajos analizados los procesos cognitivos implicados en el sistema de recompensa (Au-Yeung et al., 2023).

Melillo et al. (2023) realizaron una revisión sistemática de trabajos en los que se estudiaban estas correlaciones, tanto en pacientes con un primer episodio psicótico como en personas con “alto riesgo clínico de psicosis”. En primeros episodios encontraron una correlación con alteraciones en la función ejecutiva y en



la teoría de la mente, pero en personas con “alto riesgo clínico de psicosis” la relación fue con la memoria de trabajo, la atención/ vigilancia y la velocidad de procesamiento. En cambio, no se encontró una correlación con el aprendizaje y memoria, tanto verbal como visual, que en otro metaanálisis anterior se relacionó con la alogia y la anhedonia (Pillny et al., 2022). Los autores advierten sobre la inconsistencia de muchos de los resultados obtenidos, dada la gran heterogeneidad en las muestras, en los diseño de los mismos, en las herramientas psicométricas utilizadas, etc. (Melillo et al., 2023).

Es importante señalar la existencia de un solapamiento entre el constructo de los síntomas negativos primarios y la disfunción en los diferentes dominios cognitivos de la esquizofrenia, pues parecen compartir una serie de características comunes (Giuliani et al., 2021; Glenthøj et al., 2020; Preda et al., 2011):

1. Ambos son relativamente independientes de los síntomas positivos, afectivos y negativos secundarios.
2. Presentan una gran estabilidad a largo plazo.
3. Su presencia está muy relacionada con el pronóstico de la enfermedad.
4. Tienen un gran impacto en la funcionalidad.
5. Repoden pobremente a los abordajes psicofarmacológicos.

Este solapamiento puede ser debido a la existencia de mecanismos comunes subyacentes. Por ejemplo, una alteración en la cognición social puede ser la causa o el resultado de un aislamiento social. Igualmente, la alogia podría ser el resultado de una fluidez verbal deficiente, derivada de un déficit en la capacidad de recuperar información del espacio semántico o de un deterioro del mismo (Galderisi et al., 2018; Kaiser et al., 2017). Estudios de regresión realizados, en los que se ha analizado la relación entre estas dos áreas psicopatológicas, han encontrado interacciones complejas, tanto lineales como cuadráticas, lo cual nos habla nuevamente de la intrincada interacción entre los mismos, pero ahondando en la independencia de los dos constructos (Bagney et al., 2015; Kravariti et al., 2012).



No hay que perder de vista un aspecto que llevamos señalando a lo largo de este apartado: los datos obtenidos provienen de los resultados de estudios muy heterogéneos, lo cual favorece estos solapamientos. Por ejemplo, la utilización de escalas para valorar psicopatología, en donde se incluyan ítems propios de las áreas cognitivas o afectivas, o bien la utilización de herramientas cognitivas no estandarizadas (Galderisi et al., 2018). Igualmente, podemos encontrar inconsistencias derivadas de un escaso control de potenciales factores de confusión: efecto a largo plazo de los antipsicóticos, institucionalización, cronicidad y severidad sintomática de otras áreas psicopatológicas, salud física, etc. (Mezquida et al., 2018; Monteleone et al., 2021).

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



Código seguro de Verificación : GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7 | Puede verificar la integridad de este documento en la siguiente dirección : <https://sede.administracionespolicas.gob.es/valida>

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespolicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

A tenor de lo comentado anteriormente, existe una gran variabilidad a la hora de medir las alteraciones de la memoria semántica de las personas con esquizofrenia, sin un claro consenso sobre el perfil de las mismas ni sobre qué pruebas serían más eficientes para su utilización en la práctica clínica diaria.

De la misma manera, aunque ha sido exhaustivamente estudiada la disfunción semántica en los TFP, la investigación de su relación con otras áreas psicopatológicas ha sido irregular. En particular con los síntomas negativos, donde encontramos una escasez de estudios, más patente en los últimos años.

El estudio del impacto de las alteraciones en la memoria semántica de las personas con esquizofrenia sobre el funcionamiento social, como hemos visto, ha sido muy heterogéneo e insuficientemente a día de hoy.

En la presente tesis nos marcamos tres **objetivos primarios**:

1. Determinar qué prueba semántica sería la más eficiente para discriminar en la práctica clínica entre controles y pacientes con o sin síntomas negativos de esquizofrenia.
2. Analizar qué factores predicen las alteraciones en la memoria semántica y estudiar su relación con otras áreas psicopatológicas presentes en la esquizofrenia, especialmente con la sintomatología negativa.
3. Determinar a qué obedecen las alteraciones en el funcionamiento social de las personas con esquizofrenia y qué relación podrían guardar con las alteraciones semánticas y con la sintomatología negativa.



A estos objetivos primarios, sumamos un **objetivo secundario**:

- Explorar el perfil de alteraciones en la memoria semántica de las personas con diagnóstico de esquizofrenia y examinar sus diferencias con un grupo de sujetos control.

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



### 3. MATERIALES Y MÉTODO

#### 3.1 Población de estudio y criterios de inclusión/ exclusión

Se realizó un estudio observacional transversal, en donde se reclutaron personas con diagnóstico de esquizofrenia, según los criterios del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), que estaban en tratamiento ambulatorio en alguno de los dispositivos de Salud Mental Comunitaria de la Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

Los controles sanos fueron reclutados entre pacientes ingresados por procesos somáticos, que no afectaban de forma significativa ni al estado general ni al estado mental, en otras plantas del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme de Sevilla. Igualmente, se incluyeron familiares o acompañantes de los mismos. Se excluyeron específicamente a las personas ingresadas en la Unidad de Neurología, así como a sus familiares. Los controles fueron emparejados a los sujetos con esquizofrenia en base a edad y género.

Todos los pacientes y los controles sanos firmaron un consentimiento informado por escrito. En ninguno de ellos se objetivó una limitación de su capacidad para decidir sobre su participación en el estudio. Ésta fue evaluada de acuerdo a los criterios definidos por Grisso y Appelbaum (Grisso and Appelbaum, 1998).

Este estudio siguió en todo momento los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, recogidos en la Declaración de Helsinki de la 64ª asamblea general de la Asociación Médica Mundial de octubre de 2013. Igualmente, este trabajo se adhirió a declaración de Taipéi de la 67ª asamblea



general de la Asociación Médica Mundial de octubre de 2016, sobre las consideraciones éticas de las bases de datos de salud y los biobancos.

Se notificó su realización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), para su clasificación (según la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre), siendo aprobado posteriormente por el Comité Ético de Investigación Clínica Sevilla Sur del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme el 29 de enero de 2013.

#### a) Criterios de inclusión

- Pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años, con diagnóstico de esquizofrenia, siguiendo los criterios del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). Este diagnóstico fue realizado por un psiquiatra con más de diez años de experiencia clínica en Sistema Sanitario Público de Andalucía. Todos los pacientes estaban en tratamiento con antipsicóticos atípicos y no podían haber presentado cambios significativos en su pauta antipsicótica en los tres meses anteriores a su inclusión en el estudio. Todos se encontraban estabilizados clínicamente. La estabilidad clínica fue definida por la ausencia de una recaída grave (un cambio de  $\geq 25\%$  de la puntuación total de la PANSS) en los tres meses anteriores a la entrada en el estudio.

#### b) Criterios de exclusión

- Presencia de enfermedades neurológicas o de otras enfermedades que pudiesen afectar a la función cerebral.
- Presencia de dependencia o abuso de alcohol u otras sustancias (excluidas nicotina y cafeína) en los últimos doce meses anteriores a su inclusión en el estudio.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular



- Presencia de sintomatología afectiva mayor, ideación autolítica persistente o sintomatología catatoniforme en el momento del reclutamiento.
- Presencia de alteraciones o limitaciones sensoriales no corregidas.
- Analfabetismo.
- No tener el español como lengua materna.
- Fue un criterio de exclusión para los controles la presencia de familiares de primer grado con diagnóstico de enfermedad mental, además de la presencia de alguno de los anteriores.



## 3.2 Variables y métodos de medida

### a) Variables sociodemográficas y clínicas:

1. **Edad.**
2. **Género.**
3. **Nivel educativo.** Se midió contabilizando los años de educación formal.
4. **Nivel de ajuste premórbido.** Se obtuvo utilizando la metodología propuesta por López-Díaz et al. (2022), según la cual la suma de unas determinadas variables sociodemográficas (estar soltero, desempleado y tener una educación secundaria o elemental) fue considerada como un indicador de *pobre ajuste premórbido* (López-Díaz et al., 2022).
5. **Nivel de inteligencia premórbido.** Este se estimó a través del *Test de acentuación de palabras o Word Accentuation Test (WAT)* (Del Ser et al., 1997), que es la versión para hispanohablantes del *National Adult Reading Test (NART)* (Nelson, 1982). Esta prueba consiste en un listado de treinta palabras de uso infrecuente en español, que se presentan al sujeto por escrito y sin acentuar. Se pide que se lean sin preocuparse por su significado. La puntuación total consiste en el número de palabras correctamente acentuadas. Este tipo de test ha demostrado ser útil para la estimación de la inteligencia premórbida de personas con diagnóstico de esquizofrenia (Gomar et al., 2011).
6. **Diagnóstico.** Los diferentes subtipos de esquizofrenia, según DSM-IV-TR, se agruparon en *esquizofrenia paranoide* y *esquizofrenia no paranoide*.
7. **Años desde el primer contacto con los servicios asistenciales de Salud Mental.**
8. **Edad de inicio de la enfermedad.**



**9. Dosis media de medicación antipsicótica.** Ésta se expresó como *Equivalentes de clorpromazina (CPZeq)*, que se calcularon según bioequivalencias estandarizadas (Andreasen et al., 2010).

**10. Uso de medicación anticolinérgica (*antiAch*).** En este apartado incluimos aquellas medicaciones sistémicas que presentan una alta actividad antiAch (Durán et al., 2013). Especial atención pusimos en la identificación de la toma de biperideno y trihexifenidilo, utilizados aún como correctores de los efectos secundarios extrapiramidales de los tratamientos antipsicóticos, pero cuya contribución aumentando la carga antiAch tiene un marcado impacto en el rendimiento de múltiples áreas cognitivas (Georgiou et al., 2021; Joshi et al., 2021). Excluimos de esta consideración a la clozapina pues, a pesar de contar con una alta actividad antiAch, su impacto sobre la cognición no es el mismo que el presentado por otras medicaciones con parecida actividad antiAch (Georgiou et al., 2021). Este efecto procognitivo parece ser independiente de la mejoría en otras área psicopatológicas y podría ser secundario al perfil farmacodinámico diferencial de la clozapina (Manschreck et al., 1999; McGurk, 1999).

**11. Nivel de funcionamiento social.** Fue evaluado a través de la versión corta de 15 ítems de la *Escala de funcionamiento social (SFS)* (Alonso et al., 2008; Birchwood et al., 1990). Diseñada para evaluar el nivel de funcionamiento social de las personas con diagnósticos de esquizofrenia. Se evalúan siete áreas de funcionamiento social: aislamiento/actividades sociales, comunicación interpersonal, conducta prosocial, independencia/ejecución, independencia/competencia, actividades del tiempo libre y empleo/ocupación. Cada ítem se puntúa con una escala Likert de tres grados, oscilando entre 0 y 3 puntos. Los ítems 14 y 15 se puntúan dicotómicamente mediante "Sí/ No". La puntuación total oscila entre 0 y 41 puntos. No existen puntos de corte. A mayor puntuación mejor nivel de funcionamiento.



## b) Variables psicopatológicas:

Para la clasificación de los pacientes, según la sintomatología negativa presentada, se administró la **Escala de evaluación de los síntomas negativos (SANS)** (Andreasen, 1989, 1983). Se trata de una escala heteroaplicada de 25 ítems agrupados en 5 subescalas. En cada una ellas se evalúa un síntoma específico: **pobreza afectiva** (8 ítems), **alogia** (5 ítems), **abulia/apatía** (4 ítems), **anhedonia/insociabilidad** (5 ítems) y **atención** (3 ítems). Cada ítem se puntúa según una escala tipo Likert de seis grados de gravedad, en donde 0 corresponde con ausencia de síntomas y 5 con la presencia de síntomas de gravedad extrema. La puntuación global, suma de las puntuaciones globales de cada síntoma, oscila entre 0 y 25. A mayor puntuación, mayor gravedad. No existe punto de corte. Esta escala fue administrada por un psiquiatra entrenado formalmente para la aplicación de la misma y con experiencia en su uso.

A través de la SANS se establecieron dos grupos de pacientes: uno con **predominio de síntomas negativos (Esq CONpsn)** (si en al menos dos de las puntuaciones globales de las subescalas aplanamiento/embotamiento afectivo, abulia/apatía, alogia y anhedonia/insociabilidad puntuaban > 2) y otro **sin predominio de síntomas negativos (Esq SINpsn)** (si en menos de dos de las subescalas antes descritas puntuaban ≤ 2). Se excluyó de esta consideración la subescala de atención, dado su cuestionamiento actual como síntoma negativo, ya que se entiende más bien como un dominio cognitivo (Galderisi et al., 2021; Marder and Fenton, 2004).

Igualmente se utilizó la **Escala para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS)** (Kay et al., 1987; Peralta Martín and Cuesta Zorita, 1994) Escala heteroaplicada de 30 ítems, agrupados en cuatro subescalas: **positiva** (7 ítems: P1-P7), **negativa** (7 ítems: N1-N7), **compuesta** (diferencia entre las puntuaciones de las dos anteriores) y **psicopatología general** (16 ítems: G1-G16).



Cada ítem se puntúa según una escala tipo Likert de siete grados de gravedad, en donde 1 corresponde con la ausencia del síntoma y 7 con su presencia en una gravedad extrema. Al igual que la SANS, esta escala fue pasada por el mismo psiquiatra antes referido, quien estaba entrenado para la administración de la misma.

La gravedad clínica de los pacientes fue determinada mediante la **Escala de impresión clínica global. Subescala de gravedad del cuadro clínico (CGI-SI)** (Guy, 1976). Se trata de una escala heteroaplicada de un solo ítem, aunque se dispone también de una versión autoaplicada. Su objetivo es traducir cuantitativamente el juicio clínico de una manera breve y sencilla. El evaluador, basándose en su experiencia clínica, puntúa la gravedad de la enfermedad utilizando una escala tipo Likert de ocho ítems, en donde 0 corresponde con la ausencia de evaluación y 7 con enfermedad extremadamente grave. El mismo psiquiatra que confirmó el diagnóstico de esquizofrenia fue el que administró esta escala.

### c) Variables cognitivas semánticas:

Para explorar el acceso al espacio semánticos, se escogieron diferentes test, que permitieron analizar el mismo desde diferentes entradas: fluencia verbal, denominación, asociación, emparejamiento palabra-imagen. Estas se seleccionaron por presentar el mayor tamaño del efecto, según el metaanálisis de Doughty y Done (2009). No se escogieron pruebas de categorización y facilitación (priming) semántica, ya que presentaron un pequeño tamaño del efecto para detectar alteraciones semánticas en dicho estudio (Doughty and Done, 2009).

Como prueba de **denominación** se utilizó el **Test de vocabulario de Boston o Boston Naming Test (BNT)**. Esta prueba proporciona datos sobre la capacidad de denominación mediante la confrontación visual de dibujos en blanco y negro. Consta de 60 láminas que representan objetos designados por palabras de distinta frecuencia y familiaridad. Para su administración se siguieron las normativas dadas



por Arancivia et al. (2012), para población adulta española. Se mostraron las láminas a los sujetos una a una y se les pidió que las denominaran. Si no se daba una respuesta al cabo de 20 segundos, o se recibía una respuesta errónea de forma espontánea, se ofrecían pistas. Si el error se debía a un problema de reconocimiento del objeto se daba la pista semántica. Si el objeto se reconocía, pero no se podía evocar la palabra o esta era incorrecta, se daba una pista fonológica. Si no había respuesta tras las pistas, se ofrecía la posibilidad de escoger la palabra diana mediante elección múltiple al final del test. La puntuación máxima posible, computada como la suma de láminas denominadas correctamente de forma espontánea o tras una pista semántica, era de 60 puntos (Arancivia et al., 2012).

Fue escogido como prueba de **asociación** el **Test de pirámides y palmeras (PPT)** (Howard and Patterson, 1992), donde se muestra a los sujetos un dibujo sencillo o una palabra oral, que deben emparejar semánticamente con uno o dos dibujos o palabras de prueba. Las páginas del cuadernillo del examen PPT están divididas en dos partes: la parte superior, que contiene el estímulo que se presenta presentarse como palabra hablada, palabra escrita o imagen, y la mitad inferior, que contiene dos ítems: el objetivo y un distractor, presentado mediante palabras escritas o imágenes. Los sujetos debían elegir, de la mitad inferior, el elemento que está semánticamente relacionado con el de la mitad superior. Combinando las modalidades de palabra e imagen, se pueden administrar hasta seis versiones diferentes de la prueba. Nosotros utilizamos la misma versión original de tres dibujos, de acuerdo con un estudio normativo en población española (Gudayol-Ferré et al., 2008). En total, se administran 52 tríadas. La puntuación máxima es de 52 puntos.

Como prueba de **emparejamiento palabra-imagen** se utilizó el **Test de vocabulario en imágenes Peabody (PPVT)** (Dunn et al., 2010). Se trata de una prueba de comprensión de palabras sueltas, que se asocian a cosas o acciones. Se compone de 192 láminas precedidas por cinco ítems de práctica, que se agrupan en 16 conjuntos. Cada lámina cuenta con cuatro ilustraciones sencillas en blanco y negro organizadas, en forma de selección múltiple, en una serie de 12 por cada



conjunto. La tarea de la persona examinada es la de seleccionar la imagen que represente el mejor significado de la palabra presentada de forma verbal por el examinador (por ejemplo, “niño”). Según la edad del participante se inicia por un determinado conjunto. En sujetos de más de 18 años se empieza en el conjunto 12 (lámina 133) y si comete uno o ningún error al finalizar el conjunto, ese será el “conjunto base”. Todas las láminas que estén por debajo del “conjunto base” se consideran que pueden ser respondidas correctamente. Una vez determinado el “conjunto base”, se pasa al conjunto 13 (lámina 145), recorriendo los siguientes conjuntos hasta que se encuentre un conjunto en que se comentan ocho o más errores. Ese será el “conjunto techo”. La última lámina de ese conjunto será el “elemento techo” y la prueba habrá finalizado, pues se considera que por encima de ésta el sujeto no puede responder con éxito. Al aplicar la prueba se obtiene una puntuación directa restando al “elemento techo” el número de errores cometidos en todos los conjuntos explorados. La máxima puntuación directa que se podría obtener es de 192.

Las pruebas de **fluencia verbal** se realizaron, tanto en su variante **semántica (SVF)** como **fonológica (PVF)**. Se realizó test SVF para “animales”, donde se pedía que dijieran el mayor número de palabras de esta categoría en un tiempo limitado a un minuto y, a continuación, el de PVF para la letra “S”, solicitando el mayor número de palabras que empezasen por esta letra en un minuto. Fueron escogidos estas dos categorías, al identificarse en un estudio realizado en una población adulta española que eran con las que más palabras se producían (Villodre et al., 2006). En la aplicación se siguieron las indicaciones del manual de Muriel D. Lezak (Lezak, 2004). La traducción de las mismas se contrastó con personal sanitario proveniente de la misma zona geográfica de dónde se obtuvo la muestra de pacientes y controles, quienes confirmaron la comprensibilidad y adecuación de dichas instrucciones al nivel socio-cultural de la zona. En ambas pruebas se cuantificó el número total de palabras. Al igual que Villodré et al. (2006), se consideraron como nulas todas aquellas palabras no registradas en el Diccionario de la lengua española (Asociación de Academias de la Lengua Española and Real Academia Española de la Lengua, 2014), así como jergas y neologismos. Igualmente, fueron considerados como nulos los nombres propios, los derivados de una misma palabra, los tiempos verbales de



un mismo verbo y los números en la prueba de fluencia fonológica. La diferencia entre las puntuaciones de la SVF menos la PVF se utilizó como medida dependiente, en un esfuerzo por controlar los factores de recuperación y atención comunes a ambas tareas. Esto nos permite medir la recuperación de conocimientos del espacio semántico, depurando los elementos más ejecutivos que participan en la tarea de la PVF. Es lo que se conoce como **“Eficiencia semántica” (SVF-PVF)** (Goldberg et al., 1998). La medición de este parámetro viene justificada desde el trabajo de Gourovitch et al. (1996), quienes, en un estudio ya clásico, observaron que en pacientes con esquizofrenia la fluidez semántica estaba alterada de forma diferencial en comparación con la fluidez fonológica (Gourovitch et al., 1996).

#### **d) Variables cognitivas ejecutivas:**

Como prueba para valorar la función ejecutiva se utilizó la **parte B del Test de trazado de senderos o Trail Making Test (TMT-B)**. El TMT es una medida de velocidad visomotora, rastreo visual, atención, función motora, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y función ejecutiva. El test originalmente consta de dos partes: la A y la B. En la primera se deben enlazar números, sin levantar el lápiz del papel, por orden de menor a mayor. En la segunda se añaden letras del abecedario, que se deben intercalar, en orden alfabético, con los números. Se mide el tiempo en que tarda en realizar estas tareas. En la parte A se obtiene información adicional sobre la atención sostenida y la velocidad de coordinación ojo-mano; en la parte B se evalúa con más precisión la memoria de trabajo y el control inhibitorio (Reitan, 1992; Tamayo et al., 2012). Es por ello por lo que se eligió la parte B como prueba de función ejecutiva.



### 3.3 Diseño del estudio

#### a) Análisis de los datos.

La normalidad de la distribución de las variables cuantitativas se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk, según correspondiese. Se calcularon medias o medianas y desviaciones estándar (*DE*) o rangos intercuartílicos (*RIC*) para las variables cuantitativas y se emplearon frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas. En el análisis de la varianza entre los grupos se realizó, para datos categóricos mediante el examen de tablas de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado (con corrección de continuidad de Yates), la prueba exacta de Fisher (cuando las frecuencias esperadas fueran menores de 5) o la extensión de Freeman-Halton de la prueba exacta de Fisher (cuando la tabla de contingencia fuese mayor de 2 x 2). Para los valores continuos de distribución paramétrica este análisis se realizó mediante la *t* de Student para muestras independientes o el ANOVA de un factor ajustado con el test post hoc de Bonferroni. Para los valores continuos con distribución no paramétricas se realizó mediante la prueba *U* de Mann-Withney o la prueba de Kruskal-Wallis ajustada mediante la corrección de Dunn-Bonferroni. Para el análisis univariante se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson, (cuando las variables fuesen paramétricas), Spearman (cuando fuesen no paramétricas) o biserial-puntual (cuando las variables paramétricas comparadas, una fuese dicotómica y la otra continua). Se diseñaron correlogramas, a partir de la fuerza de la correlación encontradas entre las variables analizadas. Se llevaron a cabo análisis de regresión lineales múltiples, utilizando el método de pasos sucesivos con dirección “*Backward*”, para construir los modelos de regresión. Se obtuvieron coeficientes  $\beta$ , tanto estandarizados como no estandarizados, así como los intervalos de confianza (*IC*) al 95 %. Se utilizaron matrices de correlación para verificar la colinealidad entre las variables explicativas, que se evaluaron por el factor de inflación de la varianza (*VIF*), donde un valor mayor de 5 se consideró indicativo de un nivel crítico de multicolinealidad. Se utilizó el  $R^2$  ajustado para determinar la proporción de la varianza explicada en cada modelo. La curva de características operativas del receptor (*ROC*), el área bajo la curva (*AUC*) y



el índice de Youden se calcularon para medir los rendimientos discriminatorios de los modelos predictivos realizados (Steyerberg and Vergouwe, 2014). El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ . Todos los datos se gestionaron y analizaron utilizando el paquete estadístico SSPS versión 29.0 para Windows (IBM Corp., 2022).

### **b) Fases del proceso estadístico.**

Se realizó un análisis de la varianza para detectar diferencias significativas entre los grupos control y de pacientes, con y sin predominio de síntomas negativos, en aras de poder identificar un perfil diferencial de disfunción semántica entre los mismos. Para determinar qué test semántico discriminaba mejor, con un menor tamaño muestral, entre controles y pacientes, con o sin predominio de sintomatología negativa, se realizaron modelos de regresión, utilizando como variables dependientes el resultado de los diferentes tests semánticos. Las variables explicativas se identificaron de acuerdo a un conocimiento apriorístico sobre la materia (Binder and Desai, 2011; Doughty and Done, 2009; Hui et al., 2012; Jamadar et al., 2013; Tan et al., 2020; Tanguay et al., 2023). Éstas fueron: edad, género, años de educación formal, inteligencia premórbida (WAT), función ejecutiva (TMT-B) y dos variables construidas como “dummies”: esquizofrenia con predominio de síntomas negativos (*Esq CONpsn*) y esquizofrenia sin predominio de síntomas negativos (*Esq SINpsn*).

Una vez identificado el instrumento psicométrico que mejor evaluaba la disfunción semántica en nuestra muestra, se realizó un segundo análisis mediante el desarrollo de nuevos modelos de regresión lineal múltiple, para determinar qué variables predecían mejor la disfunción semántica en el grupo de personas con diagnóstico de esquizofrenia de nuestra muestra. La variable dependiente fue el resultado de dicho test semántico. Las variables predictoras se seleccionaron en base a un modelo mixto, en donde a las variables apriorísticas del análisis anterior, se les sumaron las obtenidas de un cribado univariante previo. Las variables cribadas fueron: ajuste premórbido (pobre vs bueno), edad al inicio de la



enfermedad, años desde el primer contacto con Salud Mental, tipo de esquizofrenia (paranoide vs no paranoide), equivalentes de clorpromazina (*CPZeq*), uso de medicación anticolinérgica (*antiACh*), puntuación de la subescala positiva de la PANSS, de la subescala negativa de la PANSS y la subescala de psicopatología general de las PANSS. Ante la posibilidad de encontrar a la sintomatología negativa entre los predictores del modelo, se contempló la posibilidad de desarrollar un análisis post hoc adicional, realizando un segundo análisis de regresión lineal múltiple, pero introduciendo las dimensiones experiencial y expresiva en sustitución de la subescala negativa de la PANSS. Siguiendo la propuesta de Khan et al. (2017), a partir de las subescalas PANSS negativa y PANSS psicopatología general, se calcularon las puntuaciones de las **dimensiones expresiva** (N1, N3, N6, G7) y **experiencial** (N2, N4, G16) (Khan et al., 2017).

En un tercer análisis se volvió a repetir la metodología del segundo análisis, realizando un cribado univariante exploratorio inicial y diseñando, con aquellas variables que correlacionase significativamente con la puntuación total de la versión corta de la SFS, un modelo de regresión con esta escala como variable dependiente. Igualmente, ante la posibilidad de encontrar a la puntuación de la subescala PANSS negativa como predictor, se contempló la posibilidad de realizar un segundo modelo de regresión incluyendo las dimensiones expresiva y experiencial en sustitución de ésta.

### c) Cálculo del tamaño muestral.

Para el primer análisis se estimó, mediante el programa G\*Power versión 3.1.9.7 (Faul et al., 2007), que un tamaño muestral de 64 participantes proporcionaría suficiente potencia estadística (0.8;  $B = 0.2$ ), basada en un tamaño del efecto mediano-grande ( $F = 0.4$ ) y un nivel  $\alpha$  del 0.05, para detectar con una prueba de análisis de la varianza (ANOVA) diferencias significativas entre los grupos control, Esq CONpsn y Esq SINpsn. Para el segundo y tercer análisis, mediante el mismo software estadístico, se calculó que un tamaño muestral de 36 participantes con diagnóstico de esquizofrenia proporcionaría poder estadístico suficiente (0.8;  $B$



= 0.2), con un nivel  $\alpha$  del 0.05, para detectar correlaciones moderadas ( $r = 0.45-0.5$ ) o mayores entre las variables dependientes (prueba semántica y SFS) y el resto de las variables explicativas.

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

Se reclutaron un total de 30 personas con diagnóstico de esquizofrenia (según criterios DSM-IV-TR), de las cuales 15 presentaban un predominio de síntomas negativos (13 hombres y 2 mujeres), con una media de edad de 39.87 años ( $DE \pm 8.72$ ), y 15 sin predominio de los mismos (8 hombres y 7 mujeres), con una edad media de 33.73 años ( $DE \pm 5.52$ ). Igualmente, se parearon por edad y sexo 30 personas sin antecedentes ni padecimiento de enfermedad mental como grupo control (20 hombres y 10 mujeres), con una edad media de 37.07 años ( $DE \pm 12.52$ ). Controles y ambos grupos de pacientes diferían en años de educación formal (*Kruskal-Wallis*  $\chi^2 = 9.72$ ;  $gl = 2$ ;  $p = 0.008$ ), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Esq CONpsn y Esq SINpsn ( $p = 0.767$ ). El grupo control con el grupo Esq CONpsn diferían en el nivel de inteligencia premórbido medido por el WAT (*Kruskal-Wallis*  $\chi^2 = 15.68$ ;  $gl = 2$ ;  $p < 0.001$ ) (ver Tabla 1).

Entre ambos grupos de pacientes no se encontraron diferencias significativas con respecto a la edad de inicio de la enfermedad, con una mediana para el grupo Esq CONpsn de 21 años (RIC = 16-32) y para el Esq SINpsn de 25 años (RIC = 20-26) ni con respecto a un pobre ajuste premórbido [Esq CONpsn = 7 (9.96 %) y Esq SINpsn = 3 (20 %)] ni con el tipo de esquizofrenia [paranoide Esq CONpsn = 12 (80 %) y Esq SINpsn = 14 (93.3 %)]. Si diferían con respecto a los años desde el primer contacto con los servicios asistenciales de Salud Mental ( $t = 2.41$ ;  $gl = 28$ ;  $p = 0.023$ ) (ver Tabla 1).

Con respecto a las variables clínicas ambos grupos de pacientes diferían en cuanto a su gravedad medida por la escala CGI-SI ( $U = 35000$ ;  $Z = -3.38$ ;  $p < 0.001$ ) y



con respecto a todos los valores de la SANS: Puntuación compuesta sin contar el dominio de la atención ( $U = 19500$ ;  $Z = -3.88$ ;  $p < 0.001$ ), pobreza afectiva ( $U = 35000$ ;  $Z = -3.34$ ;  $p < 0.001$ ), alergia ( $U = 52000$ ;  $Z = -2.91$ ;  $p < 0.004$ ), abulia/apatía ( $U = 15500$ ;  $Z = -4.1$ ;  $p < 0.001$ ) y anhedonia/insociabilidad ( $t = 4.03$ ;  $gl = 28$ ;  $p < 0.001$ ) (ver Tabla 1).

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular



**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas del grupo control, de pacientes con predominio de síntomas negativos (*Esq CONpsn*) y de pacientes sin predominio de síntomas negativos (*Esq SINpsn*).

	CONTROLES	PACIENTES		ANÁLISIS ESTADÍSTICO <sup>a</sup>
	N= 30	<i>Esq CONpsn</i> N= 15	<i>Esq SINpsn</i> N= 15	
<b>Edad</b> (años), media (DE)	37.07 (12.52)	39.87 (8.72)	33.73 (5.52)	<i>N.S</i> <sup>b</sup>
<b>Género</b> n (%)				<i>N.S</i> <sup>c</sup>
<i>Hombres</i>	20 (86.6%)	13 (86.6%)	8 (53.33%)	
<i>Mujeres</i>	10 (15.34%)	2 (13.33%)	7 (46.66%)	
<b>Educación formal</b> (años), Mdna (RIC)	15.50 (10-17)	8 (8-12)	10 (9-12)	<i>Controles &gt; Esq CONpsn</i> <sup>*d</sup> <i>Controles &gt; Esq SINpsn</i> <sup>*d</sup>
<b>WAT</b> (nº palabras), Mdna (RIC)	25 (22.75-28)	16 (12-22)	17 (13-25)	<i>Controles &gt; Esq CONpsn</i> <sup>*d</sup>
<b>Edad al inicio de la enfermedad</b> (años), Mdna (RIC)		21 (16-32)	25 (20-26)	<i>N.S</i> <sup>e</sup>
<b>Primer contacto con Salud Mental</b> (años), media (DE)		16.8 (9.96)	9.20 (7.07)	<i>Esq CONpsn &gt; Esq SINpsn</i> <sup>*f</sup>
<b>Pobre ajuste premórbido</b> n (%)		7 (46.7%)	3 (20%)	<i>N.S</i> <sup>g</sup>
<b>Diagnóstico de Esquizofrenia</b> n (%)				<i>N.S</i> <sup>h</sup>
<i>Paranoide</i>		12 (80%)	14 (93.3%)	
<i>No Paranoide</i>		3 (20%)	1 (6.7%)	
<b>CGI-SI</b> Mdna (RIC)		4 (3-5)	2 (2-3)	<i>Esq CONpsn &gt; Esq SINpsn</i> <sup>*e</sup>
<b>SANS puntuación compuesta SIN atención</b> Mdna (RIC)		6 (4-10)	2 (1-3)	<i>Esq CONpsn &gt; Esq SINpsn</i> <sup>*e</sup>
<b>SANS pobreza afectiva</b> Mdna (RIC)		16 (4-21)	0 (0-3)	<i>Esq CONpsn &gt; Esq SINpsn</i> <sup>*e</sup>
<b>SANS alogia</b> Mdna (RIC)		3 (0-10)	0 (0-0)	<i>Esq CONpsn &gt; Esq SINpsn</i> <sup>*e</sup>
<b>SANS abulia/apatía</b> Mdna (RIC)		6 (4-10)	0 (0-2)	<i>Esq CONpsn &gt; Esq SINpsn</i> <sup>*e</sup>
<b>SANS anhedonia/insociabilidad</b> Media (DE)		11.67 (5.28)	4 (3.73)	<i>Esq CONpsn &gt; Esq SINpsn</i> <sup>*f</sup>

<sup>a</sup> Sólo las comparaciones significativas entre *Controles*, *Esq CONpsn* y *Esq SINpsn* son mostradas. \**p* < 0.005. *N.S*: no significación estadística.

<sup>b</sup> ANOVA de un factor ajustada mediante la corrección de Bonferroni. <sup>c</sup> Extensión de Freeman-Halton de la prueba exacta de Fisher. <sup>d</sup> Prueba de Kruskal-Wallis ajustada mediante la corrección de Dunn-Bonferroni. <sup>e</sup> Prueba U de Mann-Withney. <sup>f</sup> t-Student. <sup>g</sup> Chi-Cuadrado. <sup>h</sup> Prueba exacta de Fisher.



## 4.2 Rendimientos de las pruebas semánticas y ejecutiva entre los diferentes grupos de la muestra

En nuestro estudio encontramos que los tres grupos diferían en su rendimiento ejecutivo, medido por el TMT-B (*Kruskal-Wallis*  $\chi^2 = 23.72$ ;  $gl = 2$ ;  $p < 0.001$ ). Tras la corrección de Dunn-Bonferroni estas diferencias no sólo se observaron entre el grupo control con respecto a Esq CONpsn ( $p = 0.000$ ) y Esq SINpsn ( $p = 0.009$ ), sino entre ambos grupos de pacientes ( $p = 0.032$ ), con unos peores resultados en el grupo con predominio de síntomas negativos (ver Tabla 2).

El resultado de los diferentes test semánticos administrados en los tres grupos fue muy variado. Con respecto a la eficiencia semántica (SVF-PVF), no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los mismos (*Kruskal-Wallis*  $\chi^2 = 0.62$ ;  $gl = 2$ ;  $p < 0.734$ ). En el desarrollo de la prueba de denominación (BNT), tras la corrección de Dunn-Bonferroni, sólo se encontraron diferencias entre el grupo control y el Esq CONpsn ( $p = 0.034$ ). Igualmente, en la prueba de emparejamiento palabra-imagen (PPVT), pudimos observar un comportamiento similar al descrito anteriormente, donde la única significación encontrada en el análisis post hoc fue entre los mismos grupos antes referidos ( $p = 0.002$ ) (ver Tabla 2).

Hay que señalar que el rendimiento en las pruebas de asociación (PPT) sí difirió con respecto al patrón arriba señalado, en donde observamos que, tras la corrección de Dunn-Bonferroni, el grupo de pacientes con predominio de síntomas negativos mostraba de una forma significativa peores puntuaciones que los controles ( $p < 0.000$ ) y que los pacientes sin predominio de sintomatología negativa ( $p = 0.03$ ) (ver Tabla 2).



**Tabla 2.** Resultados de las pruebas semánticas y ejecutivas del grupo control, de pacientes con predominio de síntomas negativos (*Esq CONpsn*) y de pacientes sin predominio de síntomas negativos (*Esq SINpsn*).

	CONTROLES	PACIENTES		ANÁLISIS ESTADÍSTICO <sup>a</sup>
	N= 30	<i>Esq CONpsn</i> N= 15	<i>Esq SINpsn</i> N= 15	
<b>Test de vocabulario de Boston (BNT)</b> Mdna (RIC)	55 (50.75-28)	49 (45-53)	53 (49-55)	<i>Controles &gt; Esq CONpsn</i> <sup>*b</sup>
<b>Test de vocabulario en imágenes Peabody (PPVT)</b> Mdna (RIC)	176 (160.75-181)	142 (122-159)	160 (137-176)	<i>Controles &gt; Esq CONpsn</i> <sup>*b</sup>
<b>Test de Pirámides y Palmeras (PPT)</b> Mdna (RIC)	50 (49-51)	46 (43-48)	50 (48-51)	<i>Controles &gt; Esq CONpsn</i> <sup>*b</sup> <i>Esq SINpsn &gt; Esq CONpsn</i> <sup>*b</sup>
<b>Eficiencia Semántica (SVF-PVF)</b> Mdna (RIC)	7 (3.75-12.25)	8 (4-13)	8 (3-12)	N.S <sup>b</sup>
<b>Test de trazado de senderos, parte B (TMT-B)</b> (segundos), Mdna (RIC)	69 (53.5-82.75)	276 (109-300)	112 (85-145)	<i>Esq CONpsn &gt; Controles</i> <sup>*b</sup> <i>Esq SINpsn &gt; Controles</i> <sup>*b</sup> <i>Esq CONpsn &gt; Esq SINpsn</i> <sup>*b</sup>

<sup>a</sup> Sólo las comparaciones significativas entre *Controles*, *Esq CONpsn* y *Esq SINpsn* son mostradas. \* $p < 0.005$ . N.S: sin significación estadística.

<sup>b</sup> Prueba de Kruskal-Wallis ajustada mediante la corrección de Dunn-Bonferroni.



### 4.3 Modelos de regresión para cada prueba semántica

El primer modelo de regresión fue creado según el método de pasos sucesivos y dirección “Backward”, utilizando el BNT como variable dependiente, y como covariables la edad, el género, la educación formal, la puntuación total del WAT (inteligencia premórbida), el TMT-B (función ejecutiva) y dos variables “dummies”: esquizofrenia sin predominio de síntomas negativos (Esq SINpsn) y esquizofrenia con predominio de síntomas negativos (Esq CONpsn). Todas las covariables se seleccionaron en base a conocimiento previo (Binder and Desai, 2011; Doughty and Done, 2009; Hui et al., 2012; Jamadar et al., 2013; Tan et al., 2020; Tanguay et al., 2023). En este primer modelo se encontró que en nuestra muestra existía una asociación lineal entre el BNT y la educación formal ( $\beta = 0.366$ ; IC 95 % = 0.042–0.69;  $p = 0.028$ ) y el TMT-B ( $\beta = -0.27$ ; IC 95 % = -0.038–(-0.016);  $p < 0.001$ ) (ver Tabla 3).

**Tabla 3.** Modelo de regresión considerando el Test de vocabulario de Boston (BNT) como variable dependiente.

	$\beta$	$\beta$ estand	$p$ -valor	IC 95%	VIF
<b>Educación formal</b>	0.366	0.246	0.028	0.042–0.69	1.290
<b>TMT-B</b>	-0.27	-0.541	< 0.001	-0.038–(-0.016)	1.290

Medida de bondad de ajuste: ( $R^2$  ajustado = 0.461;  $F = 26.20$ ;  $p < 0.001$ )

$\beta$  = coeficiente de regresión lineal no estandarizado.  $\beta$  estand = coeficiente de regresión lineal estandarizado. IC 95% = intervalo de confianza al 95 %. VIF = factor de inflación de la varianza.

El siguiente modelo de regresión fue realizado con el PPVT como variable dependiente y seleccionado los mismos predictores utilizados en el modelo anterior. Encontramos que en nuestra muestra la puntuación total de PPVT se asociaba de forma lineal a la edad ( $\beta = 0.352$ ; IC 95 % = 0.070–0.633;  $p = 0.015$ ), los años de educación formal ( $\beta = 0.352$ ; IC 95 % = 0.070–0.633;  $p = 0.015$ ), el WAT ( $\beta = 1.024$ ;



IC 95 % = 0.390–1.659;  $p = 0.002$ ) y el TMT-B ( $\beta = - 0.101$ ; IC 95 % = -0.133-(-0.069);  $p < 0.001$ ) (ver Tabla 4).

**Tabla 4.** Modelo de regresión considerando el Test de vocabulario en imágenes Peabody (PPVT) como variable dependiente.

	$\beta$	$\beta$ estand	$p$ -valor	IC 95%	VIF
<b>Edad</b>	0.352	0.177	0.015	0.070–0.633	1.119
<b>Educación formal</b>	1.393	0.246	0.008	0.378–2.407	1.794
<b>WAT</b>	1.024	0.294	0.002	0.390–1.659	1.858
<b>TMT-B</b>	-0.101	-0.525	< 0.001	-0.133-(-0.069)	1.563

Medida de bondad de ajuste: ( $R^2$  ajustado = 0.738;  $F = 42.48$ ;  $p < 0.001$ )

$\beta$  = coeficiente de regresión lineal no estandarizado.  $\beta$  estand = coeficiente de regresión lineal estandarizado. IC 95% = intervalo de confianza al 95 %. VIF = factor de inflación de la varianza.

El siguiente modelo de regresión fue diseñado con la puntuación total del PPT, volviendo a utilizar las covariables ya definidas para los anteriores modelos. En este caso encontramos asociaciones lineales e independientes con el WAT ( $\beta = 0.129$ ; IC 95 % = 0.015–0.243;  $p = 0.027$ ) y con la variable “dummy” Esq CONpsn ( $\beta = - 3.788$ ; IC 95 % = -5.328-(-2.247);  $p < 0.001$ ) (ver Tabla 5).



**Tabla 5.** Modelo de regresión considerando el Test de Pirámides y Palmeras (PPT) como variable dependiente.

	$\beta$	$\beta$ estand	<i>p</i> -valor	IC 95%	VIF
<b>WAT</b>	0.129	0.246	0.027	0.015–0.243	1.240
<b>Esq CONpsn</b>	-3.788	-0.533	< 0.001	-5.328-(-2.247)	1.240

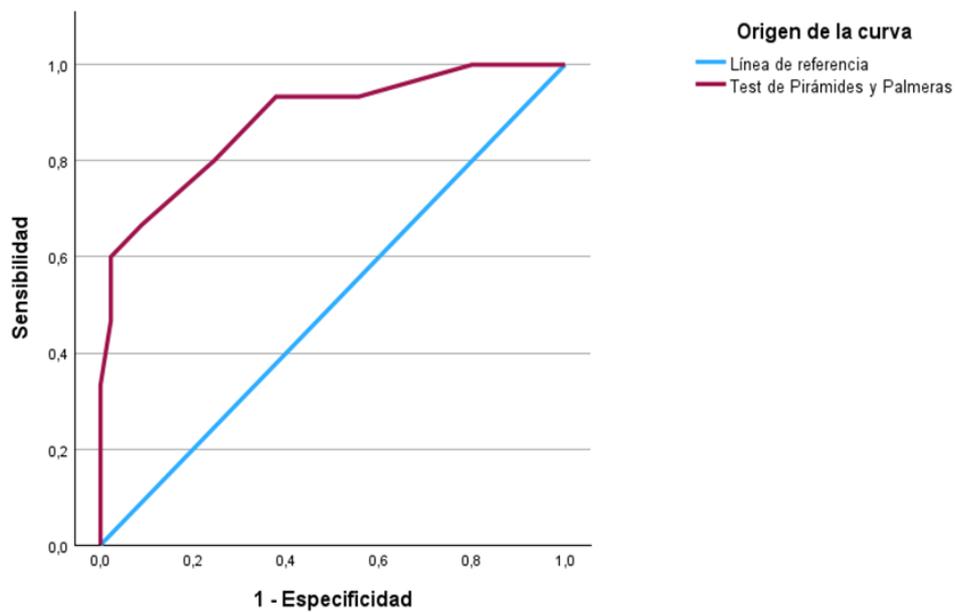
Medida de bondad de ajuste: ( $R^2$  ajustado = 0.441;  $F$  = 24.32;  $p$  < 0.001)

$\beta$  = coeficiente de regresión lineal no estandarizado.  $\beta$  estand = coeficiente de regresión lineal estandarizado. IC 95% = intervalo de confianza al 95 %. VIF = factor de inflación de la varianza.

El análisis de regresión lineal múltiple no arrojó ninguna asociación estadísticamente significativa entre la eficiencia semántica (SVF-PVF), como variable dependiente, y el resto de los predictores elegidos, no existiendo en nuestra muestra, por tanto, ninguna relación lineal entre ellas.

A tenor de estos resultados, encontramos que en nuestra muestra el PPT era el test semántico que mejor discriminaba las alteraciones semánticas entre controles y pacientes y entre ambos grupos de personas con esquizofrenia, siendo sensible al predominio de sintomatología negativa. En esta línea profundizamos sobre la capacidad predictiva del modelo de regresión realizado con el PPT, llevando a cabo un análisis ROC del mismo. Donde el AUC obtenida fue de un 0.883 (IC 95 % = 0.779–0.987), lo cual nos indicaba la buena capacidad discriminativa del PPT para identificar pacientes con predominio de síntomas negativos en nuestra muestra. El mayor valor en el índice de Youden (0.578) se obtuvo para una puntuación total de 47 (46.50) en el PPT, que representa el punto de la curva donde la sensibilidad y la especificidad son conjuntamente más altas. Así, una puntuación en el PPT de 47 puntos o menos sería indicativa de una esquizofrenia con predominio de síntomas negativos (ver Figura 4).





**Figura 4.** Curva ROC. Capacidad discriminativa del Test de Pirámides y Palmeras (PPT) para identificar pacientes con predominio de sintomatología negativa.



#### 4.4 Análisis de regresión para explorar las variables que predicen la disfunción semántica en pacientes con esquizofrenia

Para este segundo análisis, utilizamos como variable dependiente la puntuación total del PPT, una vez comprobada en el análisis anterior que era el test que mejor discriminaba las alteraciones semánticas entre controles y pacientes y entre ambos grupos de personas con esquizofrenia. Como escala ejecutiva seguimos manteniendo el TMT-B, pero ya no se dividió la muestra según su predominio o no de sintomatología negativa. Las variables independientes que se examinaron: edad, género, años de educación formal, inteligencia premórbida (WAT), función ejecutiva (TMT-B), ajuste premórbido (pobre vs bueno), edad al inicio de la enfermedad, años desde el primer contacto con Salud Mental, tipo de esquizofrenia (paranoide vs no paranoide), CPZeq, uso de medicación antiAch, puntuación de la subescala positiva de la PANSS, de la subescala negativa de la PANSS y la subescala de psicopatología general de las PANSS. Aquellas que mostraron asociación en el cribado univariante fueron las que se incluyeron en el modelo de predicción.

Las características sociodemográficas, clínicas y psicopatológicas pueden encontrarse en la Tabla 6. Salvo la edad, todas las variables cuantitativas presentaban una distribución no paramétrica. El cribado univariante inicial ( $\rho$  = coeficiente de correlación de Spearman) mostró correlaciones significativas entre el número de aciertos del PPT y el género ( $\rho = -0.422$ ;  $p = 0.007$ ), los años de educación formal ( $\rho = 0.502$ ;  $p < 0.001$ ), el ajuste premórbido ( $\rho = -0.514$ ;  $p < 0.001$ ), los CPZeq ( $\rho = -0.385$ ;  $p = 0.014$ ), la PANSS positiva ( $\rho = -0.368$ ;  $p < 0.019$ ), la PANSS negativa ( $\rho = -0.592$ ;  $p < 0.001$ ), la PANSS psicopatología general ( $\rho = -0.425$ ;  $p = 0.006$ ) y el TMT-B ( $\rho = -0.603$ ;  $p < 0.001$ ) (ver Tabla 7).



**Tabla 6.** Características sociodemográficas, clínicas y psicopatológicas de la muestra ampliada, con resultados del PPT y el TMT-B.

	<b>N = 40</b>
<b>Edad</b> (años), media (DE)	39.03 (8.1)
<b>Género</b> n (%)	
<i>Hombres</i>	27 (67.5 %)
<i>Mujeres</i>	13 (32.5 %)
<b>Educación formal</b> (años), Mdn (RIC)	10 (8-12)
<b>WAT</b> (nº palabras), Mdn (RIC)	20 (14-24)
<b>Edad al inicio de la enfermedad</b> (años), Mdn (RIC)	22 (18-26)
<b>Primer contacto con Salud Mental</b> (años), Mdn (RIC)	19 (6-21.5)
<b>Pobre ajuste premórbido</b> n (%)	12 (30 %)
<b>Diagnóstico de Esquizofrenia</b> n (%)	
<i>Paranoide</i>	35 (87.5 %)
<i>No Paranoide</i>	5 (12.5 %)
<b>CPZeq</b> (mg/d), Mdn (RIC)	631.56 (454.53-743.41)
<b>Uso de medicación AntiAch</b> n (%)	5 (12.5 %)
<b>PANSS Positiva</b> Mdn (RIC)	14 (10-17)
<b>PANSS Negativa</b> Mdn (RIC)	12 (10-18.5)
<b>PANSS Psicopatología general</b> Mdn (RIC)	26 (23-31.75)
<b>PANSS Dimensión Expresiva</b> (N1, N3, N6, G7), Mdn (RIC)	6 (4.25-9)
<b>PANSS Dimensión Experiencial</b> (N2, N4, G16), Mdn (RIC)	6.5 (5-9)
<b>PPT</b> Mdn (RIC)	48 (46-50)
<b>TMT-B</b> (segundos) Mdn (RIC)	127.5 (101-225.75)



**Tabla 7.** Correlograma entre la puntuación total del Test de Pirámides y Palmeras (PPT) y el resto de variables seleccionadas.

Rho de Spearman	Nº correct answer Pyramids & Palm Trees Task	age	Male gender	Formal education years	Ajuste premorbido	Age at onset (age - duration of illness)	Duration of illness (years from 1st contact with psychiatry services)	Paranoid vs Nonparanoid	Clorpromazine equivalents (mg/d)	AntiAch med	PANSS positive score	PANSS negative score	PANSS general psychopathology	Nº of correct words (Word Accentuation Test)	seconds TMT part B
	1.000	-.138	-.422**	.502**	-.514**	.193	-.204	.050	-.385*	.010	-.368*	-.592**	-.425**	.276	-.603*
age	-.138	1.000	-.069	.159	.078	.021	-.694**	.062	.238	-.072	.267	.336*	.385*	.176	.300
Male gender	-.422**	-.069	1.000	-.166	.105	-.141	-.058	.222	.167	.101	.305	.253	.081	-.181	.197
Formal education years	.502**	.159	-.166	1.000	-.504**	.073	.065	-.109	-.074	.003	-.398*	-.377*	-.081	.676**	-.522**
Ajuste premorbido	-.514**	.078	.105	-.504**	1.000	.057	-.021	-.082	.031	.082	.223	.422**	.348*	-.187	.520**
Age at onset (age - duration of illness)	.193	.021	-.141	.073	.057	1.000	-.638**	.223	.014	-.026	-.062	-.210	-.242	-.062	-.077
Duration of illness (years from 1st contact with psychiatry services)	-.204	.694**	-.058	.065	-.021	-.638**	1.000	-.102	.179	-.082	.275	.351*	.454**	.187	.226
Paranoid vs Nonparanoid	.050	.062	.222	-.109	-.082	.223	-.102	1.000	.125	.143	-.056	-.122	-.102	-.240	-.118
Clorpromazine equivalents (mg/d)	-.385*	.238	.167	-.074	.031	.014	.179	.125	1.000	-.115	.188	.321*	.079	.008	.226
AntiAch med	.010	-.072	.101	.003	.082	-.026	-.082	.143	-.115	1.000	-.036	-.122	-.151	-.118	.066
PANSS positive score	-.368*	.267	.305	-.398*	.223	-.062	.275	-.056	.188	-.036	1.000	.476**	.467**	-.332*	.589**
PANSS negative score	-.592**	.336*	.253	-.377*	.422**	-.210	.351*	-.122	.321*	-.122	.476**	1.000	.685**	-.247	.720**
PANSS general psychopathology	-.425**	.385*	.081	-.081	.348*	-.242	.454**	-.102	.079	-.151	.467**	.685**	1.000	-.033	.563**
Nº of correct words (Word Accentuation Test)	.276	.176	-.181	.676**	-.187	-.062	.187	-.240	.008	-.118	-.332*	-.247	-.033	1.000	-.383*
seconds TMT part B	-.603*	.300	.197	-.522**	.520**	-.077	.226	-.118	.226	.066	.589**	.720**	.563**	-.383*	1.000

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0.01 (bilateral).

\* La correlación es significativa en el nivel 0.05 (bilateral).



En el análisis de regresión múltiple, una vez introducidas las variables que mostraron correlación significativa con la puntuación total del PPT, se obtuvo un modelo de regresión en el que se detectaron asociaciones lineales e independientes con el ajuste premórbido ( $\beta = - 3.163$ ; IC 95 % =  $- 5.067$ - $(-1.259)$ ;  $p = 0.002$ ), la puntuación de la PANSS positiva ( $\beta = - 0.264$ ; IC 95 % =  $- 0.443$ - $(-0.084)$ ;  $p = 0.005$ ), de la PANSS negativa ( $\beta = - 0.198$ ; IC 95 % =  $- 0.341$ - $(-0.056)$ ;  $p = 0.008$ ) y el TMT-B ( $\beta = 0.01$ ; IC 95 % =  $0.000$ - $0.02$ ;  $p = 0.052$ ). Este modelo explicaba alrededor de un 55% de la varianza del resultado del PPT en nuestra muestra. No se encontró colinealidad entre la puntuación del PPT con el resto de variables explicativas del modelo (ver Tabla 8).

**Tabla 8.** Modelo de regresión considerando el Test de Pirámides y Palmeras (PPT) como variable dependiente.

	$\beta$	$\beta$ estand	$p$ -valor	IC 95%	VIF
<b>Ajuste premórbido</b>	- 3.163	- 0.434	0.002	- 5.067- $(-1.259)$	1.428
<b>PANSS positiva</b>	- 0.264	- 0.399	0.005	- 0.443- $(-0.084)$	1.542
<b>PANSS negativa</b>	- 0.198	- 0.445	0.008	- 0.341- $(-0.056)$	2.145
<b>TMT-B</b>	0.01	0.355	0.052	0.000- $0.020$	2.530

Medida de bondad de ajuste: ( $R^2$  ajustado = 0.548;  $F = 12.81$ ;  $p < 0.001$ )

$\beta$  = coeficiente de regresión lineal no estandarizado.  $\beta$  estand = coeficiente de regresión lineal estandarizado. IC 95% = intervalo de confianza al 95 %. VIF = factor de inflación de la varianza.

De esta manera encontramos inicialmente que, en nuestra muestra, un peor rendimiento en la PPT se asociaba con un pobre ajuste premórbido, una mayor gravedad en la clínica positiva y negativa medida por la PANSS y un peor funcionamiento ejecutivo medido por el TMT-B. Ninguna de las otras variables



incluidas en el modelo resultaron ser predictores independientes significativos de la disfunción semántica medida por el PPT.

En aras de investigar qué factores de la sintomatología negativa tenían más peso en la disfunción semántica, introdujimos en el modelo las dimensiones expresiva (N1, N3, N6, G7) y experiencial (N2, N4, G16) de la PANSS, en sustitución de la escala negativa de la PANSS. En este nuevo modelo permanecieron las asociaciones con el ajuste premórbido ( $\beta = - 2.719$ ; IC 95 % = - 4.594 -(-0.843);  $p = 0.006$ ) y con la PANSS positiva ( $\beta = - 0.259$ ; IC 95 % = - 0.419-(-0.1);  $p = 0.002$ ), pero el TMT-B dejó de ser un predictor. Fue la dimensión expresiva la que presentó una asociación lineal e independientemente con la puntuación total del PPT ( $\beta = - 0.179$ ; IC 95 % = - 0.379-(-0.02);  $p = 0.076$ ). Este modelo explicaba un 50% de la varianza, aproximadamente y no se encontró colinealidad entre las variables del mismo (ver Tabla 9).

**Tabla 9.** Modelo de regresión considerando el Test de Pirámides y Palmeras (PPT) como variable dependiente, introduciendo las dimensiones expresiva y experiencial de la PANSS.

	$\beta$	$\beta$ estand	$p$ -valor	IC 95%	VIF
<b>Ajuste premórbido</b>	- 2.719	- 0.373	0.006	- 4.594-(-0.843)	1.258
<b>PANSS positiva</b>	- 0.259	- 0.393	0.002	- 0.419-(-0.1)	1.107
<b>Dimensión expresiva</b>	- 0.179	- 0.228	0.076	- 0.379-(-0.02)	1.219

Medida de bondad de ajuste: ( $R^2$  ajustado = 0.501;  $F = 14.05$ ;  $p < 0.001$ )

$\beta$  = coeficiente de regresión lineal no estandarizado.  $\beta$  estand = coeficiente de regresión lineal estandarizado. IC 95% = intervalo de confianza al 95 %. VIF = factor de inflación de la varianza.



## 4.5 Análisis de regresión para explorar las variables que predicen el funcionamiento social en pacientes con esquizofrenia

En la línea con el tercer objetivo primario que nos marcamos al inicio de esta tesis, exploramos en la muestra de 40 personas con diagnóstico de esquizofrenia la alteración en el funcionamiento social detectada y estudiamos si ésta guardaba alguna relación con la disfunción semántica y/o la clínica negativa presente en la misma. La media de la puntuación obtenida en la versión abreviada de 15 ítems de fue de 23.6 (DE = 6.9). Dicha variable siguió una distribución normal. Se siguió una metodología similar a la del apartado anterior, realizando un cribado univariante exploratorio inicial y diseñando, con aquellas variables que correlacionasen significativamente con la puntuación total de la versión corta de la SFS, un modelo de regresión con esta escala como variable dependiente.

Tras el análisis univariante ( $\rho$  = coeficiente de correlación de Spearman) se encontraron correlaciones significativas entre la puntuación total de la SFS y el género ( $\rho$  = - 0.415;  $p$  = 0.008), el ajuste premórbido ( $\rho$  = - 0.339;  $p$  = 0.033) los años de educación formal ( $\rho$  = 0.357;  $p$  = 0.024), puntuación de la subescala positiva de la PANSS ( $\rho$  = - 0.542;  $p$  < 0.001), la puntuación de la subescala negativa de la PANSS ( $\rho$  = - 0.599;  $p$  < 0.001), la puntuación de la subescala de psicopatología general de la PANSS ( $\rho$  = - 0.421;  $p$  = 0.007), la puntuación total del PPT ( $\rho$  = 0.571;  $p$  < 0.001) y el tiempo total de desarrollo del TMT-B ( $\rho$  = - 0.592;  $p$  < 0.001) (ver Tabla 10).



**Tabla 10.** Correlograma entre la puntuación total de la versión de 15 ítems de la Escala de Funcionamiento Social (SFS) y el resto de variables seleccionadas.

Rho de Spearman	Social Function Scale short version	Male gender	Formal education years	Ajuste premorbido	Age at onset (age - duration of illness)	Duration of illness (years from 1st contact with psychiatry services)	Paranoid vs Nonparanoid	Clorpromazine equivalents (mg/d)	AntiAch med	PANSS positive score	PANSS negative score	PANSS general psychopathology	Nº of correct words (Word Accentuation Test)	seconds TMT part B	Nº correct answer Pyramids & Palm Trees Task	
	Social Function Scale short version	1,000	-.415**	.357	-.339*	-.013	-.151	-.043	-.273	-.069	-.542**	-.599**	-.421**	.300	-.595**	.567**
	Male gender	-.415**	1,000	-.166	.105	-.141	-.058	.222	.167	.101	.305	.253	.081	-.181	.197	-.422**
	Formal education years	.357*	-.166	1,000	-.504**	.073	.065	-.109	-.074	.003	-.398*	-.377*	-.081	.676**	-.522**	.502**
	Ajuste premorbido	-.339*	.105	-.504**	1,000	.057	-.021	-.082	.031	.082	.223	.422**	.348*	-.187	.520**	-.514**
	Age at onset (age - duration of illness)	-.013	-.141	.073	.057	1,000	-.638**	.223	.014	-.026	-.062	-.210	-.242	-.062	-.077	.193
	Duration of illness (years from 1st contact with psychiatry services)	-.151	-.058	.065	-.021	-.638**	1,000	-.102	.179	-.082	.275	.351*	.454**	.187	.226	-.204
	Paranoid vs Nonparanoid	-.043	.222	-.109	-.082	.223	-.102	1,000	.125	.143	-.056	-.122	-.102	-.240	-.118	.050
	Clorpromazine equivalents (mg/d)	-.273	.167	-.074	.031	.014	.179	.125	1,000	-.115	.188	.321*	.079	.008	.226	-.385*
	AntiAch med	-.069	.101	.003	.082	-.026	-.082	.143	-.115	1,000	-.036	-.122	-.151	-.118	.066	.010
	PANSS positive score	-.542**	.305	-.398*	.223	-.062	.275	-.056	.188	-.036	1,000	.476**	.467**	-.332*	.589**	-.368**
	PANSS negative score	-.599**	.253	-.377*	.422**	-.210	.351*	-.122	.321*	-.122	.476**	1,000	.685**	-.247	.720**	-.592**
	PANSS general psychopathology	-.421**	.081	-.081	.348*	-.242	.454**	-.102	.079	-.151	.467**	.685**	1,000	-.033	.563**	-.425**
	Nº of correct words (Word Accentuation Test)	.300	-.181	.676**	-.187	-.062	.187	-.240	.008	-.118	-.332*	-.247	-.033	1,000	-.383*	.276
	seconds TMT part B	-.595**	.197	-.522**	.520**	-.077	.226	-.118	.226	.066	.589**	.720**	.563**	-.383*	1,000	-.603**
	Nº correct answer Pyramids & Palm Trees Task	.567**	-.422**	.502**	-.514**	.193	-.204	.050	-.385*	.010	-.368**	-.592**	-.425**	.276	-.603**	1,000

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).  
\* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

No se encontró una correlación ( $r$  = coeficiente de correlación de Pearson) estadísticamente significativa entre la puntuación total de la SFS y la edad ( $r$  = - 0.269;  $p$  = 0.094).



Realizamos un análisis de regresión lineal múltiple incluyendo como covariables las variables arriba señaladas. En el modelo obtenido encontramos como predictoras de la puntuación total de la SFS al género ( $\beta = - 4.873$ ; IC 95 % = - 8.297-(-1.449);  $p = 0.007$ ), la PANSS negativa ( $\beta = - 0.318$ ; IC 95 % = - 0.621-(-0.014);  $p = 0.041$ ) y el TMT-B ( $\beta = - 0.019$ ; IC 95 % = - 0.039-0.000;  $p = 0.049$ ). Ninguna de las otras variables incluidas en el modelo demostraron una asociación lineal e independiente con el funcionamiento social medido por la SFS. Este modelo explicaba un 52% de la varianza, aproximadamente. No se encontraron problemas de colinealidad entre la variable dependientes y las variables predictoras del modelo (ver Tabla 11).

**Tabla 11.** Modelo de regresión considerando la versión reducida de la Escala de Funcionamiento Social (SFS) como variable dependiente.

	$\beta$	$\beta$ estand	$p$ -valor	IC 95%	VIF
<b>Género</b>	- 4.873	- 0.335	0.007	- 8.297-(-1.449)	1.094
<b>PANSS negativa</b>	- 0.318	- 0.349	0.041	- 0.621-(-0.014)	2.203
<b>TMT-B</b>	- 0.019	- 0.327	0.049	- 0.039-0.000	2.098

Medida de bondad de ajuste: ( $R^2$  ajustado = 0.521;  $F = 15.11$ ;  $p < 0.001$ )

$\beta$  = coeficiente de regresión lineal no estandarizado.  $\beta$  estand = coeficiente de regresión lineal estandarizado. IC 95% = intervalo de confianza al 95 %. VIF = factor de inflación de la varianza.



Siguiendo la misma metodología del apartado anterior, ante el hallazgo de la asociación de la PANSS negativa como predictora del funcionamiento social, se realizó un segundo análisis de regresión lineal múltiple, para explorar qué dimensión de la sintomatología negativa medida por la PANSS explicaba la asociación significativa encontrada en el modelo anterior. Así se encontró que las asociaciones lineales seguían siendo significativas para el género ( $\beta = - 5.009$ ; IC 95 % =  $- 8.249-(-01.769)$ ;  $p = 0.003$ ) y el TMT-B ( $\beta = - 0.023$ ; IC 95 % =  $- 0.038-(-0.008)$ ;  $p = 0.004$ ), siendo la dimensión experiencial la que explicaba la asociación entre la sintomatología negativa y la funcionalidad social ( $\beta = - 0.779$ ; IC 95 % =  $- 1.359-(-0.194)$ ;  $p = 0.01$ ). Este modelo explicaba alrededor del 55% de la varianza de la puntuación total de la versión corta de la SFS. No se encontró colinealidad entre la variable dependiente y las variables explicativas del modelo (ver Tabla 12).

**Tabla 12.** Modelo de regresión considerando la versión reducida de la Escala de Funcionamiento Social (SFS) como variable dependiente, introduciendo las dimensiones expresiva y experiencial de la PANSS.

	$\beta$	$\beta$ estand	$p$ -valor	IC 95%	VIF
<b>Género</b>	- 5.009	- 0.3136	0.003	- 8.249-(-1.769)	1.047
<b>TMT-B</b>	- 0.023	- 0.388	0.004	- 0.038-(-0.008)	1.408
<b>Dimensión experiencial</b>	- 0.779	- 0.350	0.01	- 1.359-0.194	1.459

Medida de bondad de ajuste: ( $R^2$  ajustado = 0.552;  $F = 16.98$ ;  $p < 0.001$ )

$\beta$  = coeficiente de regresión lineal no estandarizado.  $\beta$  estand = coeficiente de regresión lineal estandarizado. IC 95% = intervalo de confianza al 95 %. VIF = factor de inflación de la varianza.

Encontramos en nuestra muestra que un peor funcionamiento social, medido por la versión corta de la SFS, se asociaba de una manera lineal e independiente con



el género masculino, un peor rendimiento ejecutivo medido por el TMT-B y una mayor gravedad de la dimensión experiencial de la sintomatología negativa medida mediante la PANSS.

---

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



Código seguro de Verificación : GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7 | Puede verificar la integridad de este documento en la siguiente dirección : <https://sede.administracionespolicas.gob.es/valida>

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespolicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

## 5. DISCUSIÓN

Como comentamos en otros apartados de esta tesis doctoral, existe una gran heterogeneidad a la hora de valorar las alteraciones en la memoria semántica de las personas con esquizofrenia. De la misma manera, no existe un consenso sobre qué pruebas son las más eficientes para ello. La investigación de la relación de las alteraciones en la memoria semántica con otras áreas psicopatológicas, en particular con los síntomas negativos, ha sido muy irregular. Igualmente, el estudio del impacto de la disfunción semántica en el funcionamiento social ha arrojado resultados mixtos. En este contexto nos marcamos tres objetivos principales: identificar la prueba semántica más eficiente para discriminar entre controles y pacientes, con o sin predominio de síntomas negativos, estudiar la relación entre la disfunción semántica con otras áreas psicopatológicas presentes en la esquizofrenia, especialmente con la sintomatología negativa, y determinar a qué obedecen las alteraciones en el funcionamiento social de las personas con esquizofrenia y qué relación podrían guardar con las alteraciones semánticas y con la sintomatología negativa.

En el desarrollo de esta tesis doctoral encontramos que existe una disfunción semántica en las personas con diagnóstico de esquizofrenia y predominio de síntomas negativos en comparación tanto con los controles sanos como con los pacientes sin predominio de síntomas negativos. Las alteraciones en la memoria semántica entre pacientes con y sin predominio de síntomas negativos fue principalmente detectada en las pruebas de asociación semántica (PPT). No se encontraron diferencias significativas en términos de disfunción semántica entre controles y pacientes sin predominio de síntomas negativos.

Se identificó el PPT como la prueba con mayor potencia para detectar diferencias semánticas entre controles y personas con diagnósticos de esquizofrenia con y sin predominio de síntomas negativos. Se encontró que las alteraciones en el



desarrollo de esta tarea se relacionaban de forma lineal e independiente con la inteligencia premórbida (WAT) y con el predominio de síntomas negativos, de tal manera que una menor inteligencia premórbida y un predominio de clínica negativa determinan una peor puntuación en la prueba de asociación semántica. En la misma línea, comprobamos que el PPT mostraba una buena capacidad para discriminar entre pacientes con y sin predominio de síntomas negativos (AUC = 0.883), obteniendo un punto de corte en la curva ROC de 46.5. Así, una puntuación en el PPT de 47 puntos o menos sería indicativa de una esquizofrenia con predominio de síntomas negativos.

Las alteraciones semánticas medidas a través del PPT mostraban correlaciones estadísticamente significativas y de intensidad moderada con el género masculino ( $\rho = -0.422$ ;  $p = 0.007$ ) y un pobre ajuste premórbido ( $\rho = -0.514$ ;  $p < 0.001$ ), moderadas y directas con los años de educación formal ( $\rho = 0.502$ ;  $p < 0.001$ ), moderadas e inversa con la puntuación de la PANSS negativa ( $\rho = -0.592$ ;  $p < 0.001$ ), la PANSS psicopatología general ( $\rho = -0.425$ ;  $p = 0.006$ ) y el tiempo de ejecución del TMT-B ( $\rho = -0.603$ ;  $p < 0.001$ ). En cambio, las correlaciones con los CPZeq ( $\rho = -0.385$ ;  $p = 0.014$ ) y la puntuación total de la PANSS positiva ( $\rho = -0.368$ ;  $p < 0.019$ ), aunque estadísticamente significativas, fueron de intensidad débil-moderadas e inversas. En el modelo de regresión sólo se encontraron asociaciones lineales e independientes con el ajuste premórbido ( $\beta = -3.163$ ; IC 95 % = -5.067-(-1.259);  $p = 0.002$ ), la puntuación de la PANSS positiva ( $\beta = -0.264$ ; IC 95 % = -0.443-(-0.084);  $p = 0.005$ ), de la PANSS negativa ( $\beta = -0.198$ ; IC 95 % = -0.341-(-0.056);  $p = 0.008$ ) y el TMT-B ( $\beta = 0.01$ ; IC 95 % = 0.000-0.02;  $p = 0.052$ ). Al desglosar la puntuación total de la PANSS negativa en sus dos dimensiones, la función ejecutiva perdió su asociación independiente en nuestro modelo, manteniéndose el ajuste premórbido ( $\beta = -2.719$ ; IC 95 % = -4.594-(-0.843);  $p = 0.006$ ), con la PANSS positiva ( $\beta = -0.259$ ; IC 95 % = -0.419-(-0.1);  $p = 0.002$ ) y la dimensión expresiva de la sintomatología negativa ( $\beta = -0.179$ ; IC 95 % = -0.379-(-0.02);  $p = 0.076$ ).



Con respecto al funcionamiento social, en el análisis univariante inicial encontramos correlaciones de intensidad moderada con el género masculino ( $\rho = -0.415$ ;  $p = 0.008$ ), directas y moderadas con la puntuación total del PPT ( $\rho = 0.571$ ;  $p < 0.001$ ) e inversas y moderadas con la puntuación total de la PANSS negativa ( $\rho = -0.599$ ;  $p < 0.001$ ), la PANSS psicopatología general ( $\rho = -0.421$ ;  $p = 0.007$ ) y el tiempo de ejecución del TMT-B ( $\rho = -0.592$ ;  $p < 0.001$ ). La correlación con un pobre ajuste premórbido fue débil-moderada ( $\rho = -0.339$ ;  $p = 0.033$ ) y con los años de educación formal fue directa, pero igualmente de intensidad débil-moderada ( $\rho = 0.357$ ;  $p = 0.024$ ). En el modelo de regresión sólo se mantuvo la independencia de la asociación con el género masculino género ( $\beta = -4.873$ ; IC 95 % =  $-8.297$ - $(-1.449)$ ;  $p = 0.007$ ), un peor rendimiento ejecutivo (TMT-B) ( $\beta = -0.019$ ; IC 95 % =  $-0.039$ - $0.000$ ;  $p = 0.049$ ) y una mayor gravedad clínica en la sintomatología negativa ( $\beta = -0.318$ ; IC 95 % =  $-0.621$ - $(-0.014)$ ;  $p = 0.041$ ). Al explorar qué dimensión tenía mayor impacto en el funcionamiento social de nuestra muestra, sólo encontramos una asociación independiente con la dimensión experiencial/motivacional de la sintomatología negativa ( $\beta = -0.779$ ; IC 95 % =  $-1.359$ - $(-0.194)$ ;  $p = 0.01$ ). La correlación encontrada entre el funcionamiento social con la disfunción semántica en el análisis univariante, no se observó en el modelo de regresión multivariante, no pudiendo establecerse una asociación independiente entre las mismas.



## 5.1 El perfil de disfunción semántica en la esquizofrenia

La presencia de un perfil de afectación semántica diferencial en las personas con diagnóstico de esquizofrenia ha sido ampliamente descrita (Doughty et al., 2008; Doughty and Done, 2009; Hui et al., 2012; Laws et al., 2000, 1998; Matsumoto et al., 2023; Paulsen et al., 1996; Rossell and David, 2006; Sklar et al., 2023; Tan et al., 2020), aunque de acuerdo con lo que ya señalaban Doughty y Done (2009) este perfil de afectación semántica sigue siendo descrito de una forma muy desigual en los diferentes estudios realizados (Doughty and Done, 2009). Debemos señalar que en nuestro trabajo sólo son los pacientes con predominio de síntomas negativos los que tienen rendimientos marcadamente peores que los controles y que sólo es el test de asociación el que diferencie ambos grupos de pacientes. En esta línea, Pomarol-Clotet et al. (2008) obtuvieron resultados parecidos, cuando realizaron un metaanálisis sobre las alteraciones de la facilitación (priming) semántica en pacientes con esquizofrenia, en donde encontraron que sólo aquéllos con trastornos formales del pensamiento presentaban un incremento en el priming semántico, pero sin hallar una alteración generalizada en este área en todos los pacientes (Pomarol-Clotet et al., 2008).

Una explicación sobre estos hallazgos viene dada por el hecho de que sea precisamente en estas pruebas semánticas, las menos contaminadas por procesos ejecutivos y cuyo rendimiento está más influido por la desorganización en las representaciones semánticas y la atención (Doughty and Done, 2009; Price, 1998; Vinogradov et al., 2003), en las que se encuentren los peores resultados. Lawrence et al. (2007) estudiaron un grupo de pacientes con esquizofrenia, que fueron emparejados, en base al coeficiente intelectual y al grado de disfunción ejecutiva, con un grupo de pacientes con daño cerebral adquirido y deterioro ejecutivo. Encontraron que el grupo de pacientes con esquizofrenia tuvo peores rendimientos precisamente en las pruebas de asociación y de categorización semántica, pero no en otras. Curiosamente, en el grupo de pacientes neurológicos se obtuvieron puntuaciones máximas en todas las pruebas semánticas, a pesar de su disfunción



ejecutiva (Lawrence et al., 2007). Este dato, en línea con los hallazgos de este trabajo, donde los modelos de regresión mostraban asociaciones entre BNT y PPVT con el TMT-B, pero no con el PPT; posiciona a las pruebas de asociación como las pruebas semánticas en las que los procesos ejecutivos posiblemente tengan un menor papel para su desempeño y, por tanto, las que reflejen de una manera más depurada la desorganización del espacio semántico de las personas con diagnóstico de esquizofrenia. Hay que tener en cuenta que en los tests de asociación se desempeñan tareas de “orden superior”, donde no se mide el conocimiento léxico per se, es decir, el significado de las palabras, sino las asociaciones semánticas entre ellas.

También es importante destacar que, tanto en las pruebas de denominación como en las de emparejamiento palabra-imagen y en las de asociación, el peso del vocabulario es muy grande y que es precisamente en la inteligencia premórbida medida por el WAT, donde en nuestro estudio diferían sólo controles y pacientes con predominio de síntomas negativos. La inteligencia premórbida y la memoria semántica participan del concepto global de “inteligencia cristalizada” (Kurtz et al., 2011), por tanto es coherente que el rendimiento de ambas pruebas corran paralelos y que a mayor nivel de inteligencia premórbida, mejor capacidad para la establecer asociaciones semánticas. Esta es la razón por la que encontramos que la puntuación del WAT es una variable explicativa significativa e independiente de la puntuación del PPT.

En nuestro trabajo no encontramos diferencias entre los tres grupos con respecto a las pruebas de fluencia verbal, a pesar de haber depurado la mayor parte de la participación ejecutiva de esta tarea con el cálculo de la “eficiencia semántica” (Goldberg et al., 1998; Gourovitch et al., 1996). Stirling et al (2006) utilizaron la “eficiencia semántica”, junto otras con otras pruebas ejecutivas y semánticas, pero no encontraron diferencias significativas en su rendimiento entre controles y pacientes ni entre pacientes con y sin predominio de trastornos formales del pensamiento (Stirling et al., 2006). Otros trabajos sí detectaron alteraciones en la “eficiencia semántica”, pero asociadas las mismas a las alucinaciones auditivas (DeFreitas et al., 2009) y a los trastornos formales del pensamiento (Barrera et al.,



2005), sin poner el foco en distinguir grupos de pacientes con y sin predominio de síntomas negativos. Aunque aparentemente, sobre todo la prueba de fluencia categorial, es una prueba semántica (Neill et al., 2014a), la limitación temporal hace que otras habilidades cognitivas influyan más en su rendimiento que la propia memoria semántica. De hecho, la prueba de fluencia semántica es considerada en la batería MCCB como una prueba de velocidad de procesamiento (Nuechterlein et al., 2008). Posiblemente, la utilización de la “eficiencia semántica” habría podido restar a esta prueba de otros componentes cognitivos con los que se hubiesen podido encontrar diferencias entre los grupos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que lo limitado de la muestra también ha podido afectar a la potencia estadística de dicho test en nuestro estudio.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular



## 5.2 Disfunción semántica, ajuste premórbido y sintomatología positiva y negativa en la esquizofrenia

Nuestro modelo predictivo mostró varias asociaciones que predecían un peor rendimiento semántico. Una de ellas fue la relación inversa con un pobre ajuste premórbido. El impacto de esta variable en la neurocognición ha sido descrito en varios estudios y para varias áreas de esta dimensión: memoria de trabajo (Bucci et al., 2018; Stefanatou et al., 2018), aprendizaje verbal, función ejecutiva (Stefanatou et al., 2018), memoria verbal (Addington and Addington, 2005; Setién-Suero et al., 2024) memoria visual, velocidad de procesamiento, destreza motora y atención (Setién-Suero et al., 2024). Sólo en un estudio se encontró relación con una prueba semántica, que en este caso fue la fluencia verbal categorial (Addington and Addington, 2005). En otros trabajos no se ha encontrado ninguna diferencia en el rendimiento cognitivo entre pacientes con pobre y buen ajuste premórbido (Norman et al., 2005).

Con respecto al papel de la medicación en nuestro estudio debemos de señalar que, aunque no se encontró una asociación independiente en nuestra muestra con la disfunción semántica asociativa, el análisis univariante sí mostró una correlación inversa, pero débil, con la dosis de medicación antipsicótica. Este hallazgo sí va en la línea de la evidencia acumulada sobre el efecto de la misma en la neurocognición, tanto de pacientes con un primer episodio como de pacientes crónicos (Ballesteros et al., 2021, 2018; Cuesta et al., 2022; Haddad et al., 2023; Keefe et al., 2007). En un reciente estudio Frota et al. (2023) estudiaron las relaciones entre varias dimensiones neurocognitivas, la dosis de medicación antipsicótica y varios marcadores inflamatorios plasmáticos. Encontraron que una mayor dosis de medicación antipsicótica correlacionaba de una forma inversa con la memoria semántica y la memoria de trabajo, pero sólo en mujeres, donde también se encontraron más elevados los marcadores inflamatorios. Los autores señalan el impacto diferencial que las hormonas sexuales pueden tener, tanto en la fisiopatología de la esquizofrenia como en la modulación de los efectos de la



medicación (Frota et al., 2023). En este sentido, nuestra muestra ampliada tenía una baja proporción de mujeres (32.5 %) y las dosis de medicación antipsicótica no eran excesivamente altas (CPZeq = 631.56 mg/d), lo cual podría explicar el limitado impacto de la misma sobre la memoria semántica encontrado en nuestro estudio.

Se objetivó también que la sintomatología positiva medida por la PANSS predecía un peor rendimiento en la tarea de asociación semántica. Sin embargo, no pudimos precisar qué elementos psicopatológicos medidos en esta subescala pudieron estar influyendo. Aunque era una muestra de pacientes estabilizados, no es descartable la presencia de ideación delirante y/o de alucinaciones en un segundo plano. Fenómenos ambos que han sido señalados como predictores de alteraciones en la memoria semántica (DeFreitas et al., 2009; Rossell et al., 1999; Spironelli et al., 2023). Igualmente, la presencia de trastornos formales del pensamiento, sobre todo positivos, que hubiesen podido ser recogidos en esta subescala, también podrían explicar este hallazgo, dada las abundantes referencias sobre el impacto de los mismos en la memoria semántica (Barrera et al., 2005; Bora et al., 2019; Cavelti et al., 2018; Doughty and Done, 2009; Horn et al., 2012; Little et al., 2019; Matsumoto et al., 2023; Pomarol-Clotet et al., 2008; Stirling et al., 2006; Tan and Rossell, 2017b, 2014). Otro dato que podría señalar la participación indirecta de elementos relativos a la desorganización formal del pensamiento viene derivado del trabajo de Egeland et al. (2018), quienes observaron que la puntuación en las dimensiones negativa y desorganizada se correlacionaba inversamente con el rendimiento en la prueba de fluencia verbal semántica. Sin embargo, cuando se controlaba la sintomatología desorganizada, la puntuación en la dimensión positiva de la PANSS correlacionaba positivamente con la puntuación de la fluencia verbal semántica (Egeland et al., 2018). Hay de añadir también la participación diferencial que el elemento alucinatorio, también es recogido por esta subescala de la PANSS, puede estar desempeñando en estos resultados. En este sentido, DeFreitas et al. (2009) encontraron que las alucinaciones auditivas correlacionaban inversamente con las pruebas de fluencia verbal y que afectaban a su rendimiento más que los trastornos formales del pensamiento (DeFreitas et al., 2009).



Finalmente, tras repetir el modelo de regresión, introduciendo las dimensiones experiencial y expresiva, en sustitución del factor negativo, observamos que sólo esta última dimensión predecía un peor rendimiento semántico. La mayor parte de trabajos que han explorado esta asociación ha sido precisamente con síntomas de la dimensión expresiva, concretamente con la alogia, aunque utilizando las pruebas de fluencia verbal (Docherty et al., 2011; Joyce et al., 1996; Sumiyoshi et al., 2005). A pesar de que el modelo neurobiológico de la dimensión expresiva no está tan desarrollado como el la experiencial/motivacional, los hallazgos actuales señalan la presencia de alteraciones en tres áreas principalmente: alteraciones en la expresión, alteración en la percepción de emociones, así como recursos cognitivos insuficientes para la producción del habla (Bègue et al., 2020). En esta última área se localizaría una posible explicación de la asociación entre las alteraciones semánticas con esta dimensión sintomática.

Un puente neuroanatómico entre la memoria semántica y la sintomatología negativa podría venir también representado por las zonas de convergencia de alto nivel, como la corteza parietal inferior, implicada en el procesamiento semántico (Binder et al., 2009; Binder and Desai, 2011). En un reciente estudio Fuentes-Claramonte et al. (2022) estudiaron, mediante neuroimagen funcional, si una muestra de pacientes con alto predominio de síntomas negativos presentaba un patrón de activación cerebral diferente, con respecto a un grupo de pacientes sin síntomas negativos, durante el desempeño de una tarea de ejecutiva que medía el comportamiento volitivo. En contra de lo esperado, junto con una activación reducida de la corteza frontal anterior izquierda, encontraron una hipoactivación de ambas cortezas parietales inferiores (Fuentes-Claramonte et al., 2022). Aunque los autores integran estos resultados dentro de la hipótesis de la implicación de la red frontoparietal en el control ejecutivo y de su disfunción en diversos trastornos mentales, incluida la esquizofrenia (Marek and Dosenbach, 2018), estas áreas son posiblemente zonas multimodales de alto nivel, implicadas en el procesamiento de varios procesos cognitivos (Sherman et al., 2023; Tanguay et al., 2023) y cuya disfunción podría explicar por qué la clínica negativa está asociada a un rendimiento alterado en diferentes tareas cognitivas, entre ellas las semánticas.



En esta misma línea, el trabajo de Canal-Rivero et al. (2023) aporta otro sugestivo hallazgo para establecer un nuevo puente entre las alteraciones semánticas y la clínica negativa expresiva. En este estudio longitudinal de 10 años se encontró que aquellos pacientes con mayor carga sintomática de la dimensión expresiva presentaban un mayor adelgazamiento cortical a partir del tercer año del inicio de la enfermedad (Canal-Rivero et al., 2023). Entre las áreas más afectadas se encontraba la pars triangularis del lóbulo frontal, la cual se ha relacionado con el procesamiento semántico (la pars opercularis lo haría con el procesamiento sintáctico), así como con los aspectos no verbales de la comunicación (Konstantopoulos and Giakoumettis, 2023). La disfunción de esta zona podría venir a representar una interfaz neurobiológica entre las alteraciones en el procesamiento semántico y la sintomatología negativa en su dimensión expresiva.

Las relaciones entre la disfunción semántica con un pobre ajuste premórbido y la sintomatología expresiva negativa, ambos factores relacionados con alteraciones en el neurodesarrollo (Demjaha et al., 2012a; Ferraro et al., 2021; Peralta et al., 2014; Rund et al., 2004), nos apuntaría hacia la participación de esta dimensión cognitiva como un reflejo más tanto del modelo de factores de riesgo del desarrollo (Murray et al., 2017) como del modelo del continuum del neurodesarrollo (Owen and O'Donovan, 2017). Aunque hubiese sido de esperar que en el modelo de regresión se hallasen asociaciones con otros factores también indicativos de una alteración en el neurodesarrollo, como una menor inteligencia premórbida o una menor edad de inicio de la enfermedad (Boonstra et al., 2012; Ferraro et al., 2021; Mollon et al., 2018), es posible que, por lo reducido de la muestra, no se obtuviese una potencia estadística suficiente para encontrarlas. Por otra parte, hay que señalar que han habido estudios que encontraron una asociación de la dimensión experiencial, y no de la expresiva, con un pobre ajuste premórbido, un inicio más insidioso de la enfermedad, una mayor duración de la enfermedad sin tratar y peores resultados clínicos y funcionales (Bucci et al., 2018; Malla et al., 2002; Strauss et al., 2013). No hay que perder de vista que en el análisis univariante previo al desarrollo del modelo de regresión encontramos correlaciones moderadas-altas también con el género masculino, menos años de educación formal, una mayor

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular



gravedad en la psicopatología general y un peor rendimiento ejecutivo; variables todas ellas igualmente incluidas tanto en el modelo de factores de riesgo del desarrollo (Murray et al., 2017) como al del continuum del neurodesarrollo (Owen and O'Donovan, 2017). Con respecto al género concretamente, en el metaanálisis de Au-Yeung et al. (2023) se objetivó el mismo como moderador de la significación estadística de las correlaciones entre la sintomatología negativa y los dominios cognitivos de la MCCB, encontrando que los hombres tenían unas correlaciones más altas que las mujeres (Au-Yeung et al., 2023).

Esta contradicción de resultados nos señala la necesidad de realizar estudios multicéntricos, con muestras mayores y con seguimientos a más largo plazo. Igualmente, en los mismos se debería analizar pormenorizadamente los cinco factores de primer orden, pues la restricción a sólo dos factores podría ocultar asociaciones diferenciales que ayudasen a definir los perfiles neurobiológicos, así como el impacto clínico y funcional de cada dominio sintomático individualmente (Ahmed et al., 2022; Paul et al., 2023; Strauss et al., 2019, 2018a).



### 5.3 Variables implicadas en el funcionamiento social de la esquizofrenia y el rol de la disfunción semántica y la sintomatología negativa

El análisis del funcionamiento social de las personas con diagnóstico de esquizofrenia de nuestro estudio arrojó unos resultados en los que se relacionaba un mayor deterioro en esta área con el género masculino, un peor rendimiento ejecutivo y una mayor gravedad en la dimensión experiencial/motivacional de la clínica negativa. La asociación del género masculino con un peor funcionamiento social encontrada en este trabajo ha venido siendo referida ampliamente desde hace años (Angermeyer et al., 1990; Falkenburg and Tracy, 2014; Giordano et al., 2021; Grossman et al., 2006; Roy et al., 2001; Seeman, 2019). Igualmente, ha sido descrita en personas con “alto riesgo clínico de psicosis” (Rietschel et al., 2017; Willhite et al., 2008), así como en pacientes con trastorno esquizotípico (Dickey et al., 2005). Sin embargo, en otros trabajos no se encontraron diferencias de género (Bottlender et al., 2010; Galderisi et al., 2012) o bien las encontraron sólo referidas a determinadas áreas del funcionamiento social (Prat et al., 2018).

Igualmente, la neurocognición también se ha descrito como un predictor del funcionamiento de las personas con esquizofrenia, aunque la relación de estos dos constructos es indirecta y compleja, pudiendo ejercer un mayor impacto la cognición social (Charernboon, 2021; Cowman et al., 2021; Fett et al., 2011; Halverson et al., 2019; Kharawala et al., 2021; Mucci et al., 2021; Shimada et al., 2022; Veleva et al., 2023).

La asociación de la sintomatología negativa con la funcionalidad ha sido asimismo descrita en la literatura (Bucci et al., 2018; Charernboon, 2021; Giordano et al., 2024; Liemburg et al., 2013; Moses et al., 2023; Paul et al., 2023; Rocca et al., 2018; Strauss et al., 2013). De hecho, esta asociación permanece aún desgranando el factor experiencial en los tres factores de primer orden que lo componen: abulia/apatía, aislamiento social y anhedonia (Paul et al., 2023). Esta asociación es



coherente, dado que esta dimensión se ha relacionado con déficits en la anticipación del placer, de la valoración y predicción de la recompensa, en el cálculo del esfuerzo y en los procesos cognitivos implicados en la toma de decisiones que subyacen en las personas con esquizofrenia (Kaiser et al., 2017; Kring and Barch, 2014; Strauss et al., 2014). Todos estos factores se muestran implicados en el deterioro del funcionamiento de las personas con esquizofrenia (Culbreth et al., 2018; Hajdúk et al., 2023; Serper et al., 2017). En línea con estos resultados encontramos el reciente trabajo de Martínez-Cao et al. (2023), quienes, tras dividir una muestra de 212 personas con diagnóstico de esquizofrenia según su nivel de funcionamiento, estudiaron qué factores sociodemográficos, psicopatológicos y cognitivos podrían relacionarse con un alto o bajo rendimiento funcional. Encontraron que el único factor cuya levedad o gravedad era un predictor de alto y de bajo rendimiento funcional, respectivamente, era la dimensión experiencial de la sintomatología negativa (Martínez-Cao et al., 2023). Por otra parte, también debemos de tener en cuenta que en un reciente estudio transversal no se encontraron diferencias entre la dimensión experiencial y expresiva (Wang et al., 2023) y que un estudio longitudinal de 10 años asoció el embotamiento afectivo persistente con un peor funcionamiento social al final del estudio (Evensen et al., 2012). En un reciente metaanálisis Handest et al. (2023) señalan que el funcionamiento social se asociaba con prácticamente todos los dominios psicopatológicos y no sólo con los síntomas negativos, proponiendo una reconceptualización del mismo en el que se valorase éste no simplemente como una consecuencia psicopatológica, sino de una manifestación misma y directa de la enfermedad. Aun así, los autores advierten sobre la gran heterogeneidad de los estudios analizados y la cautela necesaria ante el resultado de este metaanálisis (Handest et al., 2023).

Como en el apartado anterior, no podemos dejar de señalar los resultados del análisis univariante, donde el funcionamiento social correlacionaba moderadamente y de forma inversa con la psicopatología general de la PANSS, débil e inversamente con un pobre ajuste premórbido y débilmente y directa con los años de educación formal, factores todos relacionados con el funcionamiento social en estudios previos (Bucci et al., 2018; Cámara et al., 2021; Chareernboon, 2021; Handest et al., 2023; Martínez-Cao et al., 2023; Ventura et al., 2013).



Aunque no encontramos que en nuestra muestra el modelo de regresión asociase de forma independiente el funcionamiento social y las alteraciones en la memoria semántica, sí debemos señalar que en el análisis univariante se encontró una correlación directa y de moderada-alta intensidad entre las dos. Este hallazgo va a favor de estudios previos (Bowie and Harvey, 2006; Green, 2006; Milev et al., 2005), donde igualmente encontraron esta correlación, aunque en otros trabajos no se pudieron replicar dichos resultados (Ertuğrul and Uluğ, 2002; Harvey et al., 2019; Norman et al., 1999; Tominaga et al., 2018; Ventura et al., 2013). Hay que señalar que en ninguno de ellos se utilizaron tareas semánticas estandarizadas, más allá de pruebas de fluencia verbal. Sí fue más específico el estudio de Lepock et al. (2022), quienes evaluaron el componente N400, que es un marcador neurofisiológico de la activación de redes semánticas. En este estudio prospectivo de un año se comparó dicho componente en un grupo de personas con “alto riesgo clínico de psicosis”, con el realizado en un grupo control sano. Encontraron que el grupo del alto riesgo presentaba una amplitud del componente N400 reducida con respecto a los controles y que éste sí predecía un empeoramiento en el funcionamiento social al año (Lepock et al., 2022).

A pesar de que no disponemos de una suficiente acumulación de pruebas, podríamos pensar que la relación diferencial de la dimensión experiencial, añadida al funcionamiento ejecutivo, con el funcionamiento social y la de la dimensión expresiva con la memoria semántica podría apuntar hacia una participación diferencial de la primera dimensión con aspectos más relacionados con la “inteligencia fluida”, mientras que la dimensión expresiva lo haría con aquellos más próximos a la “inteligencia cristalizada” (Fry and Hale, 1996; Kurtz et al., 2011; Shipstead et al., 2016; Yuan et al., 2006).

Todos estos hallazgos nos señalan la alta complejidad de estos tres constructos: funcionamiento social, neurocognición y sintomatología negativa. Igualmente, nos indican su gran heterogeneidad, así como la perentoria necesidad



de contar con más estudios que ayuden a una mejor definición y delimitación de los mismos.

---

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



## 5.4 Limitaciones

Los resultados encontrados en la presente tesis doctoral deberían interpretarse a la luz de las siguientes limitaciones. En primer lugar, el reducido tamaño de nuestra muestra ha podido conllevar restricciones en el poder estadístico de nuestro estudio, así como dudas acerca del número de covariables que podrían admitir los diferentes modelos de regresión realizados sin comprometer su fiabilidad. El cálculo del tamaño muestral mínimo para encontrar diferencias, tanto en el análisis de la varianza como en las correlaciones se realizó mediante el programa G\*Power versión 3.1.9.7 (Faul et al., 2007) y con un criterio de exigencia alto. Con respecto al número de covariables que podrían admitir los modelos, traemos a colación el trabajo de Austin y Steyerberg (2015), quienes demostraron que el número de sujetos necesarios a incluir en un análisis de regresión lineal múltiple, para permitir una adecuada precisión de los coeficientes de regresión obtenidos, era de sólo dos sujetos por variable introducida. Igualmente, recomiendan que cuando la muestra sea pequeña, se oriente la interpretación de los resultados en base al coeficiente de regresión ajustado. En dicho estudio encontraron que era necesario un número mucho mayor de sujetos por variable para minimizar el sesgo en la estimación de los coeficientes de regresión, aunque con la ratio de dos sujetos por variable las estimaciones de los coeficientes de regresión ajustados funcionaron bien (Austin and Steyerberg, 2015). En nuestro estudio la ratio de sujetos por variable superó esta recomendación y basamos la estimación de los modelos en el  $R^2$  ajustado. Segundo, la utilización en esta tesis de numerosas pruebas no paramétricas ha podido acarrear limitaciones adicionales en la potencia estadística. Tercero, el carácter transversal de nuestro estudio ha podido restar capacidad para detectar asociaciones, qué con un diseño longitudinal podrían haberse descubierto. Este diseño, por supuesto, también presenta las limitaciones referidas a cualquier atribución de causalidad. Cuarto, la muestra reclutada es relativamente heterogénea y eso puede limitar su validez externa. De la misma manera, la inclusión de pacientes estabilizados limita la aplicación de los resultados a pacientes en fase aguda. Quinto, para determinar el perfil de disfunción semántica no se utilizaron ni pruebas de priming ni de categorización semántica. A este



respecto es importante destacar que, para simplificar la extensa batería de pruebas psicométricas utilizadas, en aras de no fatigar a los participantes del estudio, la elección de las pruebas semánticas se basó en los hallazgos del metaanálisis de Doughty y Done (2009), donde los tests de categorización y facilitación (priming) semántica presentaron un pequeño tamaño del efecto para detectar alteraciones semánticas en este área (Doughty and Done, 2009). Sexto, la evaluación de los síntomas negativos descansó en pruebas de primera generación (PANSS, SANS), siendo las recomendaciones actuales la de utilizar pruebas de segunda generación: la Escala breve para síntomas negativos (BNSS) y la Entrevista de evaluación clínica para síntomas negativos (CAINS), así como escalas autoaplicadas, sobre todo en la evaluación de la dimensión experiencial, como el autoinforme sobre motivación y placer (MAP-SR) o la escala de evaluación de los síntomas negativos (SNS) (Galderisi et al., 2021). Aun así, las pruebas de primera generación siguen siendo ampliamente utilizadas (Au-Yeung et al., 2023) y presentan excelentes propiedades psicométricas. Además, nos ceñimos a las recomendaciones actuales para limitar el impacto que factores como la funcionalidad, la atención y otros aspectos cognitivos ajenos a la conceptualización actual de los síntomas negativos pueden ejercer al utilizar las escalas de primera generación (Galderisi et al., 2021). Séptimo, la diferenciación de síntomas negativos primarios y secundarios se pudo ver comprometida al no utilizar pruebas psicométricas estandarizadas para detectar clínica depresiva (Escala de depresión de Calgary, CDS) o sintomatología extrapiramidal (Escala de movimientos anormales, AIMS). Hay que señalar que los pacientes se encontraban todos estabilizados clínicamente y que la presencia tanto de sintomatología afectiva mayor como de sintomatología catatoniforme hubiese supuesto la exclusión del estudio. Con respecto al impacto de la clínica extrapiramidal, hay que resaltar que todos los pacientes estaban con antipsicóticos atípicos, que no habían sido modificados en los tres meses anteriores a su entrada en el estudio, que no estaban con dosis excesivamente altas (CPZeq = 631.56 mg/d) y que existía una baja utilización de medicación AntiACh (12.5%). Esto nos indica que era una muestra donde ni la clínica afectiva ni la extrapiramidal había impactado significativamente. Igualmente, y en línea con las indicaciones de la EPA (Galderisi et al., 2021), la presencia de una significativa sintomatología expresiva, así como el criterio de alta exigencia fijado para definir al grupo con predominio de



síntomas negativos, nos orienta hacia el carácter primario de la sintomatología negativa detectada. Octavo, nuestra evaluación de la función ejecutiva y del funcionamiento social distó de ser exhaustiva, pues intentando no fatigar excesivamente a los participantes, se simplificó lo más posible el protocolo psicométrico. Aun así, tanto la SFS como el TMT-B han sido ampliamente utilizados como pruebas de referencias para evaluar el funcionamiento social y la función ejecutiva, tanto de pacientes psicóticos como de personas en riesgo de psicosis (Fischer et al., 2020; Kuhney et al., 2022; Laere et al., 2018; Pedruzo et al., 2023; Vázquez Morejón et al., 2023).

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular



## 5.5 Aplicabilidad y líneas futuras

Los resultados de esta tesis doctoral, a pesar de las limitaciones anteriormente expuestas, creemos que presentan interesantes implicaciones. En primer lugar, clínicas, ya que los hallazgos encontrados en la memoria semántica de los participantes de nuestro estudio, permitirán definir mejor el patrón de disfunción cognitiva de las personas con esquizofrenia e identificar aquellos pacientes con mayor afectación en esta área, que en nuestra muestra resultaron ser aquellos con una sintomatología negativa más grave. Como se ha demostrado en este estudio, la puntuación total del PPT tiene una alta capacidad para discriminar a los pacientes con predominio de sintomatología negativa en muestras pequeñas de pacientes, que son precisamente las más representativas en el contexto de investigación clínica en entornos asistenciales. La accesibilidad y facilidad de aplicación de dicho test puede ser de gran ayuda para detectar una clínica, cuya presentación muchas veces es equívoca y esquiva. Especialmente importante es este punto, pues los pacientes que se detectarían más ágil y precozmente son los aquellos con clínica negativa en la que predominan los déficits expresivos, los que más riesgo de persistencia tienen y los que más se han vinculado con posibles alteraciones en el neurodesarrollo (Demjaha et al., 2012a; Ferraro et al., 2021; Peralta et al., 2014; Rund et al., 2004).

En este sentido, una detección ágil y temprana de las alteraciones en la memoria semántica que, como función cognitiva relacionada con la *“inteligencia cristalizada”* (Kurtz et al., 2011), evoluciona continuamente a lo largo de la edad adulta y es más sensible a los procesos del envejecimiento normal (Hartshorne and Germine, 2015), podría ser utilidad de para identificar y monitorizar el envejecimiento acelerado que parece acaecer en la esquizofrenia (Cropley et al., 2017; Douaud et al., 2014; Kirkpatrick et al., 2008; Koutsouleris et al., 2014; Ohi et al., 2019; Stroup et al., 2021; Zanelli et al., 2019).

A tenor de estos resultados, se podrían diseñar intervenciones psicosociales más específicas para abordar de forma conjunta áreas defectuales expresivas y



semánticas. En esta misma línea, en el diseño de futuras intervenciones sobre el funcionamiento social se debería de tener en cuenta que, en aquellos pacientes con clínica negativa, las intervenciones podrían tener más impacto si se centrasen en mejorar los aspectos más experienciales/motivacionales, dentro de programas de entrenamiento en habilidades sociales individualizados, que parecen ser los que tienen un mayor impacto sobre la funcionalidad (Turner et al., 2014). En la línea de seguir desarrollando intervenciones más específicas y diferenciales, tienen sentido los hallazgos encontrados en un reciente metaanálisis que analizaba la efectividad de las intervenciones psicosociales sobre la sintomatología negativa. En dicho trabajo se objetivó que la terapia cognitivo-conductual fue más efectiva en la mejoría de los síntomas experienciales y que la rehabilitación cognitiva lo fue en la reducción de los síntomas expresivos (Riehle et al., 2020), lo cual apunta, una vez más, a la importancia de la asociación entre la neurocognición y la dimensión expresiva (Au-Yeung et al., 2023).

Creemos que nuestros resultados también podrían ser interesantes en el diseño de protocolos específicos para intervenciones de neuromodulación no invasivas. Ya hay datos de la efectividad de la estimulación por corriente directa transcraneal (tDCS) en la mejoría de la cognición (Narita et al., 2020), incluso existe un ensayo clínico en el que se observa una mejoría en el rendimiento de la fluencia verbal semántica (Sumiyoshi et al., 2021). Las intervenciones con estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) se han centrado en sintomatología negativa, pero sin evaluar dimensionalmente esta clínica y centrándose en áreas prefrontales izquierdas (Jin et al., 2023; Lorentzen et al., 2022). Se podrían contemplar otras dianas, ya señaladas, como áreas neuroanatómicas relacionadas tanto con el procesamiento semántico como con los déficits expresivos (pars triangularis del Área de Broca o la corteza parietal inferior). Estas constituyen áreas estratégicas cuya neuromodulación podría conllevar cambios más significativos en estas dos dimensiones. Existen datos preclínicos que apuntan a que la neuromodulación centradas en estas áreas podrían mejorar aspectos semánticos y atencionales (Capotosto et al., 2023; Cattaneo et al., 2011). Futuros ensayos clínicos, en muestras bien categorizadas, serán necesarios para confirmar esta hipótesis.



También existirían implicaciones de orden nosológico, pues la asociación de la memoria semántica con la sintomatología negativa expresiva podría abrir nuevas líneas de investigación para profundizar en la identificación de substratos neurobiológicos comunes. Un mayor conocimiento de los mismos permitirá profundizar en la definición conceptual de una dimensión psicopatológica tan heterogénea como es la sintomatología negativa persistente. Igualmente, facilitaría identificar a grupos de pacientes, pobremente encuadrados como esquizofrénicos en las clasificaciones nosológicas actuales (American Psychiatric Association, 2013; Organización Mundial de la Salud (OMS), 2019), donde no se exige la presencia de ninguno de los síntomas negativos para establecer el diagnóstico de esquizofrenia. Esto ayudaría a determinar si existen elementos etiopatogénicos diferentes, como de hecho es su evolución y su respuesta al tratamiento (Galderisi et al., 2018). Para todo ello son necesarios más estudios con mayores tamaños muestrales y seguimientos longitudinales más prolongados, en donde se evalúen y se tengan en cuenta con instrumentos psicopatológicos de segunda generación, los cinco factores de primer orden. En estos estudios se deberían utilizar baterías cognitivas más sofisticadas e incorporar técnicas de neuroimagen funcional.

En base a los hallazgos de este trabajo, creemos que en los futuros protocolos de investigación que se diseñen se deberían incluir tareas semánticas con escasa participación de procesos ejecutivos. Esto implicaría rescatar a las pruebas que miden la memoria semántica del olvido al que han sido sometidas en los últimos años. Este desplazamiento viene dado por el hecho de que no están bien representadas en la batería que propuso la iniciativa MATRICS del NIMH de EE.UU. Todo ello a pesar de que la memoria declarativa está contemplada como una dimensión básica del sistema cognitivo de la matriz propuesta por el Programa Criterios de Investigación por Dominios (RDoC) del NIMH (Insel et al., 2010; “Research Domain Criteria (RDoC) - National Institute of Mental Health (NIMH),” n.d.).



Código seguro de Verificación : GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7 | Puede verificar la integridad de este documento en la siguiente dirección : <https://sede.administracionespUBLICAS.gob.es/valida>

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespUBLICAS.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

## 6. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones que podemos ofrecer a partir de los hallazgos de esta tesis doctoral son:

1. Existe un perfil de disfunción semántica diferencial en las personas con esquizofrenia y predominio de síntomas negativos, especialmente acentuado en la prueba de asociación semántica.
2. El Test de Pirámides y Palmeras tiene una buena capacidad para discriminar en la práctica clínica entre pacientes con o sin predominio de síntomas negativos de esquizofrenia.
3. La disfunción semántica encontrada en nuestra muestra presentaba importantes asociaciones lineales e independientes, tanto con un pobre ajuste premórbido, como con la dimensión expresiva de la sintomatología negativa, lo cual señala que estas puedan ser reflejo de alteraciones comunes en el neurodesarrollo.
4. El funcionamiento social de las personas con diagnóstico de esquizofrenia no se relacionaba en este estudio de manera independiente con la disfunción en la memoria semántica, pero sí con la función ejecutiva y la dimensión experiencial/motivacional de la sintomatología negativa, lo cual nos habla de la alta complejidad y heterogeneidad de estos constructos.
5. La necesidad de recuperar pruebas de memoria semántica más específicas en las baterías neurocognitivas de futuros estudios que ayuden a definir mejor las bases neurobiológicas de los síntomas negativos y diseñar aproximaciones terapéuticas más precisas y efectivas.



Código seguro de Verificación : GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7 | Puede verificar la integridad de este documento en la siguiente dirección : <https://sede.administracionespUBLICAS.gob.es/valida>

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespUBLICAS.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

## 7. REFERENCIAS

- Addington, J., Addington, D., 2005. Patterns of premorbid functioning in first episode psychosis: relationship to 2-year outcome. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 40–46. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00511.x>
- Ahmed, A.O., Kirkpatrick, B., Galderisi, S., Mucci, A., Rossi, A., Bertolino, A., Rocca, P., Maj, M., Kaiser, S., Bischof, M., Hartmann-Riemer, M.N., Kirschner, M., Schneider, K., Garcia-Portilla, M.P., Mane, A., Bernardo, M., Fernandez-Egea, E., Jiefeng, C., Jing, Y., Shuping, T., Gold, J.M., Allen, D.N., Strauss, G.P., 2019. Cross-cultural Validation of the 5-Factor Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 45, 305–314. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby050>
- Ahmed, A.O., Kirkpatrick, B., Granholm, E., Rowland, L.M., Barker, P.B., Gold, J.M., Buchanan, R.W., Outram, T., Bernardo, M., Paz García-Portilla, M., Mane, A., Fernandez-Egea, E., Strauss, G.P., 2022. Two Factors, Five Factors, or Both? External Validation Studies of Negative Symptom Dimensions in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 48, 620–630. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab148>
- Allen, H.A., Liddle, P.F., Frith, C.D., 1993. Negative Features, Retrieval Processes and Verbal Fluency in Schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 163, 769–775. <https://doi.org/10.1192/bjp.163.6.769>
- Alonso, J., Olivares, J., Ciudad, A., Manresa, J., Casado, A., Gilaberte, I., 2008. [Development and validation of the Social Functioning Scale, short version, in schizophrenia for its use in the clinical practice]. *Actas Esp. Psiquiatr.* 36, 102–110.
- American Psychiatric Association (Ed.), 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, 5th ed.* ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C.



American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision, 4th Edition. ed. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, Washington, D.C.

Andreasen, N.C., 1989. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. Br. J. Psychiatry. Suppl. 49-58.

Andreasen, N.C., 1983. Scale for the assessment of negative symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City, I.A.

Andreasen, N.C., 1982. Negative Symptoms in Schizophrenia: Definition and Reliability. Arch. Gen. Psychiatry 39, 784-788. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290070020005>

Andreasen, N.C., Pressler, M., Nopoulos, P., Miller, D., Ho, B.-C., 2010. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. Biol. Psychiatry 67, 255-262. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.040>

Andreasen, N.C., Rezaei, K., Alliger, R., Swayze, V.W., Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G., O'Leary, D.S., 1992. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. Arch. Gen. Psychiatry 49, 943-958. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820120031006>

Angermeyer, M.C., Kühn, L., Goldstein, J.M., 1990. Gender and the course of schizophrenia: differences in treated outcomes. Schizophr. Bull. 16, 293-307. <https://doi.org/10.1093/schbul/16.2.293>

Aranciva, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Tamayo, F., Peña-Casanova, J., 2012. Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): norms for the Boston Naming Test and the Token Test. Neurol. Barc. Spain 27, 394-399. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.016>

Asociación de Academias de la Lengua Española, Real Academia Española de la Lengua, 2014. Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario, 23ª. ed. Espasa-Calpe.



Austin, P.C., Steyerberg, E.W., 2015. The number of subjects per variable required in linear regression analyses. *J. Clin. Epidemiol.* 68, 627–636. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.12.014>

Austin, S.F., Mors, O., Budtz-Jørgensen, E., Secher, R.G., Hjorthøj, C.R., Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., Nordentoft, M., 2015. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophr. Res.* 168, 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.021>

Au-Yeung, C., Penney, D., Rae, J., Carling, H., Lassman, L., Lepage, M., 2023. The relationship between negative symptoms and MATRICS neurocognitive domains: A meta-analysis and systematic review. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 127, 110833. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110833>

Bagney, A., Dompablo, M., Santabárbara, J., Moreno-Ortega, M., Lobo, A., Jimenez-Arriero, M.-A., Palomo, T., Rodriguez-Jimenez, R., 2015. Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia? *Psychiatry Res.* 230, 377–382. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.09.022>

Ballesteros, A., Sánchez Torres, A.M., López-Ilundáin, J., Mezquida, G., Lobo, A., González-Pinto, A., Pina-Camacho, L., Corripio, I., Vieta, E., de la Serna, E., Mané, A., Bioque, M., Moreno-Izco, L., Espliego, A., Lorente-Omeñaca, R., Amoretti, S., Bernardo, M., Cuesta, M.J., PEPs Group, 2021. The longitudinal effect of antipsychotic burden on psychosocial functioning in first-episode psychosis patients: the role of verbal memory. *Psychol. Med.* 51, 2044–2053. <https://doi.org/10.1017/S003329172000080X>

Ballesteros, A., Sánchez-Torres, A.M., López-Ilundain, J.M., Cabrera, B., Lobo, A., González-Pinto, A.M., Díaz-Caneja, C., Corripio, I., Vieta, E., Serna, E. de la, Bobes, J., Usall, J., Contreras, F., Lorente-Omeñaca, R., Mezquida, G., Bernardo, M., Cuesta, M.J., Group, Pep., 2018. Is cognitive impairment associated with antipsychotic dose and anticholinergic equivalent loads in first-episode psychosis? *Psychol. Med.* 48, 2247–2256. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003774>



- Barbato, A., 1998. Psychiatry in transition: outcomes of mental health policy shift in Italy. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 32, 673-679. <https://doi.org/10.3109/00048679809113122>
- Barrera, A., McKenna, P.J., Berrios, G.E., 2005. Formal thought disorder in schizophrenia: an executive or a semantic deficit? *Psychol. Med.* 35, 121-132. <https://doi.org/10.1017/s003329170400279x>
- Barron, H., Hafizi, S., Andreatza, A.C., Mizrahi, R., 2017. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 651. <https://doi.org/10.3390/ijms18030651>
- Bègue, I., Kaiser, S., Kirschner, M., 2020. Pathophysiology of negative symptom dimensions of schizophrenia – Current developments and implications for treatment. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 116, 74-88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.004>
- Berman, K.F., Zec, R.F., Weinberger, D.R., 1986. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch. Gen. Psychiatry* 43, 126-135. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1986.01800020032005>
- Berrios, G.E., 1998. "On the pathology of convulsions," by Sir J.R. Reynolds. (Classical Text No. 36). *Hist. Psychiatry* 9, 509-522. <https://doi.org/10.1177/0957154X9800903606>
- Berrios, G.E., 1985. Positive and negative symptoms and Jackson. A conceptual history. *Arch. Gen. Psychiatry* 42, 95-97.
- Binder, J.R., Desai, R.H., 2011. The Neurobiology of Semantic Memory. *Trends Cogn. Sci.* 15, 527-536. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.001>
- Binder, J.R., Desai, R.H., Graves, W.W., Conant, L.L., 2009. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 19, 2767-2796. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp055>
- Birchwood, M., Smith, J., Cochrane, R., Wetton, S., Copestake, S., 1990. The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 157, 853-859. <https://doi.org/10.1192/bjp.157.6.853>



- Blanchard, J.J., Cohen, A.S., 2006. The Structure of Negative Symptoms Within Schizophrenia: Implications for Assessment. *Schizophr. Bull.* 32, 238–245. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj013>
- Bleuler, E., 1911. *Dementia Praecox Oder Gruppe der Schizophrenien*. Verlag Franz Deuticke.
- Boonstra, N., Klaassen, R., Sytema, S., Marshall, M., De Haan, L., Wunderink, L., Wiersma, D., 2012. Duration of untreated psychosis and negative symptoms--a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr. Res.* 142, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.017>
- Bora, E., Yalincetin, B., Akdede, B.B., Alptekin, K., 2019. Neurocognitive and linguistic correlates of positive and negative formal thought disorder: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* 209, 2–11. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.05.025>
- Bottlender, R., Strauss, A., Möller, H.-J., 2010. Social disability in schizophrenic, schizoaffective and affective disorders 15 years after first admission. *Schizophr. Res.* 116, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.10.008>
- Bowie, C.R., Harvey, P.D., 2006. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2, 531–536. <https://doi.org/10.2147/ndt.2006.2.4.531>
- Braff, D.L., 1993. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 19, 233–259. <https://doi.org/10.1093/schbul/19.2.233>
- Brown, A.S., 2011. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog. Neurobiol.* 93, 23–58. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.003>
- Bucci, P., Galderisi, S., Mucci, A., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Aguglia, E., Amore, M., Andriola, I., Bellomo, A., Biondi, M., Cuomo, A., dell’Osso, L., Favaro, A., Gambi, F., Giordano, G.M., Girardi, P., Marchesi, C., Monteleone, P., Montemagni, C., Niolu, C., Oldani, L., Pacitti, F., Pinna, F., Roncone, R., Vita, A., Zeppegno, P., Maj, M., Psychoses, I.N. for R. on, 2018. Premorbid academic and social functioning in patients with schizophrenia and its associations with negative symptoms and cognition. *Acta Psychiatr. Scand.* 138, 253–266. <https://doi.org/10.1111/acps.12938>



Buchanan, R.W., 2007. Persistent Negative Symptoms in Schizophrenia: An Overview. *Schizophr. Bull.* 33, 1013-1022. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl057>

Cámara, S., Contador, I., Herrero, P., Ruisoto, P., Sánchez, A., Cuellar, L., López, R., Fournier, M.C., Ramos, F., 2021. The role of education in executive functions, behavioral problems and functional performance in people with schizophrenia. *Neuropsychology* 35, 366-373. <https://doi.org/10.1037/neu0000679>

Canal-Rivero, M., Ruiz-Veguilla, M., Ortiz-García de la Foz, V., López-Díaz, A., Garrido-Torres, N., Ayesa-Arriola, R., Vazquez-Bourgon, J., Mayoral-van Son, J., Brambilla, P., Kircher, T., Romero-García, R., Crespo-Facorro, B., 2023. Longitudinal trajectories in negative symptoms and changes in brain cortical thickness: 10-year follow-up study. *Br. J. Psychiatry* 223, 309-318. <https://doi.org/10.1192/bjp.2022.192>

Cancro, R., Sutton, S., Kerr, J., Sugerma, A.A., 1971. Reaction time and prognosis in acute schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 153, 351-359. <https://doi.org/10.1097/00005053-197111000-00009>

Cantor-Graae, E., Selten, J.-P., 2005. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am. J. Psychiatry* 162, 12-24. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.12>

Capotosto, P., Sulpizio, V., Galati, G., Baldassarre, A., 2023. Visuo-spatial attention and semantic memory competition in the parietal cortex. *Sci. Rep.* 13, 6218. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33533-0>

Carpenter, W.T., Heinrichs, D.W., Wagman, A.M., 1988. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am. J. Psychiatry* 145, 578-583. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.5.578>

Catalan, A., Salazar de Pablo, G., Aymerich, C., Damiani, S., Sordi, V., Radua, J., Oliver, D., McGuire, P., Giuliano, A.J., Stone, W.S., Fusar-Poli, P., 2021. Neurocognitive Functioning in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 78, 859-867. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1290>

Cattaneo, Z., Pisoni, A., Papagno, C., 2011. Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy



individuals. *Neuroscience* 183, 64–70.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.03.058>

Cavelti, M., Kircher, T., Nagels, A., Strik, W., Homan, P., 2018. Is formal thought disorder in schizophrenia related to structural and functional aberrations in the language network? A systematic review of neuroimaging findings. *Schizophr. Res.* 199, 2–16. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.051>

Challis, S., Nielssen, O., Harris, A., Large, M., 2013. Systematic meta-analysis of the risk factors for deliberate self-harm before and after treatment for first-episode psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 127, 442–454. <https://doi.org/10.1111/acps.12074>

Charernboon, T., 2021. Interplay among positive and negative symptoms, neurocognition, social cognition, and functioning in clinically stable patients with schizophrenia: a network analysis. *F1000Research* 10, 1258. <https://doi.org/10.12688/f1000research.74385.3>

Clérambault, G.G., 2022. Automatismo mental. Paranoia. Polemos Editorial, Buenos Aires.

Correll, C.U., Schooler, N.R., 2020. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 16, 519–534. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>

Correll, C.U., Solmi, M., Croatto, G., Schneider, L.K., Rohani-Montez, S.C., Fairley, L., Smith, N., Bitter, I., Gorwood, P., Taipale, H., Tiihonen, J., 2022. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA* 21, 248–271. <https://doi.org/10.1002/wps.20994>

Cowman, M., Holleran, L., Lonergan, E., O'Connor, K., Birchwood, M., Donohoe, G., 2021. Cognitive Predictors of Social and Occupational Functioning in Early Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Cross-Sectional and Longitudinal Data. *Schizophr. Bull.* 47, 1243–1253. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab033>

Cropley, V.L., Klausner, P., Lenroot, R.K., Bruggemann, J., Sundram, S., Bousman, C., Pereira, A., Di Biase, M.A., Weickert, T.W., Weickert, C.S., Pantelis, C., Zalesky, A., 2017. Accelerated Gray and White Matter Deterioration With Age in



Schizophrenia. Am. J. Psychiatry 174, 286–295.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050610>

Crow, T.J., 1980. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? Br. Med. J. 280, 66–68. <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6207.66>

Cuesta, M.J., Sánchez-Torres, A.M., Moreno-Izco, L., García de Jalón, E., Gil-Berrozpe, G.J., Zarzuela, A., Peralta, V., Ballesteros, A., Fañanás, L., Hernández, R., Janda, L., Lorente, R., Papiol, S., Peralta, D., Ribeiro, M., Rosero, A., Zandío, M., 2022. Neurocognitive correlates of the varied domains of outcomes at 20 year follow-up of first-episode psychosis. Psychiatry Res. 318, 114933. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114933>

Culbreth, A.J., Moran, E.K., Barch, D.M., 2018. Effort-based decision-making in schizophrenia. Curr. Opin. Behav. Sci., Apathy and Motivation 22, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.003>

Cutting, J.C., 1985. The Psychology of Schizophrenia. Churchill Livingstone, Edinburgh.

de Jesus, J.R., de Araujo Andrade, T., de Figueiredo, E.C., 2023. Biomarkers in psychiatric disorders. Adv. Clin. Chem. 116, 183–208. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2023.05.005>

DeFreitas, C.M., Dunaway, L.A., Torres, I.J., 2009. Preferential semantic fluency impairment is related to hallucinations, but not formal thought disorder. Schizophr. Res. 107, 307–312. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.08.020>

Del Ser, T., González-Montalvo, J.I., Martínez-Espinosa, S., Delgado-Villalpalos, C., Bermejo, F., 1997. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. Brain Cogn. 33, 343–356. <https://doi.org/10.1006/brcg.1997.0877>

Demjaha, A., MacCabe, J.H., Murray, R.M., 2012a. How genes and environmental factors determine the different neurodevelopmental trajectories of schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr. Bull. 38, 209–214. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr100>

Demjaha, A., Valmaggia, L., Stahl, D., Byrne, M., McGuire, P., 2012b. Disorganization/cognitive and negative symptom dimensions in the at-risk



mental state predict subsequent transition to psychosis. *Schizophr. Bull.* 38, 351–359. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq088>

Dennison, C.A., Legge, S.E., Pardiñas, A.F., Walters, J.T.R., 2020. Genome-wide association studies in schizophrenia: Recent advances, challenges and future perspective. *Schizophr. Res.* 217, 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.048>

Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T.P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., Rodriguez, V., Jongsma, H.E., Ferraro, L., La Cascia, C., La Barbera, D., Tarricone, I., Berardi, D., Szöke, A., Arango, C., Tortelli, A., Velthorst, E., Bernardo, M., Del-Ben, C.M., Menezes, P.R., Selten, J.-P., Jones, P.B., Kirkbride, J.B., Rutten, B.P., de Haan, L., Sham, P.C., van Os, J., Lewis, C.M., Lynskey, M., Morgan, C., Murray, R.M., EU-GEI WP2 Group, 2019. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 6, 427–436. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30048-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30048-3)

Dickey, C.C., McCarley, R.W., Niznikiewicz, M.A., Voglmaier, M.M., Seidman, L.J., Kim, S., Shenton, M.E., 2005. Clinical, cognitive, and social characteristics of a sample of neuroleptic-naive persons with schizotypal personality disorder. *Schizophr. Res.* 78, 297–308. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.016>

Docherty, A.R., Berenbaum, H., Kerns, J.G., 2011. Alogia and formal thought disorder: differential patterns of verbal fluency task performance. *J. Psychiatr. Res.* 45, 1352–1357. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.04.004>

Dondé, C., Laprévotte, V., Lavallé, L., Haesebaert, F., Fakra, E., Brunelin, J., 2021. Cognitive insight in individuals with an at-risk mental state for psychosis: A meta-analysis. *Early Interv. Psychiatry* 15, 449–456. <https://doi.org/10.1111/eip.12993>

Douaud, G., Groves, A.R., Tamnes, C.K., Westlye, L.T., Duff, E.P., Engvig, A., Walhovd, K.B., James, A., Gass, A., Monsch, A.U., Matthews, P.M., Fjell, A.M., Smith, S.M., Johansen-Berg, H., 2014. A common brain network links development, aging, and vulnerability to disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 17648–17653. <https://doi.org/10.1073/pnas.1410378111>



- Doughty, O.J., Done, D.J., 2009. Is semantic memory impaired in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis of 91 studies. *Cognit. Neuropsychiatry* 14, 473–509. <https://doi.org/10.1080/13546800903073291>
- Doughty, O.J., Done, D.J., Lawrence, V.A., Al-Mousawi, A., Ashaye, K., 2008. Semantic memory impairment in schizophrenia--deficit in storage or access of knowledge? *Schizophr. Res.* 105, 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.039>
- Dronkers, N.F., Wilkins, D.P., Van Valin, R.D., Redfern, B.B., Jaeger, J.J., 2004. Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition* 92, 145–177. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2003.11.002>
- Duffy, L., O'Carroll, R., 1994. Memory impairment in schizophrenia – a comparison with that observed in the Alcoholic Korsakoff Syndrome. *Psychol. Med.* 24, 155–165. <https://doi.org/10.1017/S0033291700026921>
- Dunn, Lloyd M., Dunn, Leota M., Arribas, D., 2010. PPVT-III Peabody: test de vocabulario en imágenes : manual, 2ª ed. ed. Tea.
- Durán, C.E., Azermai, M., Vander Stichele, R.H., 2013. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, 1485–1496. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1499-3>
- Egeland, J., Holmen, T.L., Bang-Kittilsen, G., Bigseth, T.T., Engh, J.A., 2018. Category fluency in schizophrenia: opposing effects of negative and positive symptoms? *Cognit. Neuropsychiatry* 23, 28–42. <https://doi.org/10.1080/13546805.2017.1418306>
- Ertuğrul, A., Uluğ, B., 2002. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 105, 196–201. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.1020.x>
- Evensen, J., Røssberg, J.I., Barder, H., Haahr, U., Hegelstad, W.T.V., Joa, I., Johannessen, J.O., Larsen, T.K., Melle, I., Opjordsmoen, S., Rund, B.R., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T., Friis, S., 2012. Flat affect and social functioning: a 10 year follow-up study of first episode psychosis patients. *Schizophr. Res.* 139, 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.04.019>
- Faerden, A., Vaskinn, A., Finset, A., Agartz, I., Ann Barrett, E., Friis, S., Simonsen, C., Andreassen, O.A., Melle, I., 2009. Apathy is associated with executive



- functioning in first episode psychosis. *BMC Psychiatry* 9, 1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-1>
- Falkenburg, J., Tracy, D.K., 2014. Sex and schizophrenia: a review of gender differences. *Psychosis* 6, 61–69. <https://doi.org/10.1080/17522439.2012.733405>
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., Buchner, A., 2007. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods* 39, 175–191. <https://doi.org/10.3758/bf03193146>
- Ferraro, L., La Cascia, C., La Barbera, D., Sanchez-Gutierrez, T., Tripoli, G., Seminerio, F., Sartorio, C., Marrazzo, G., Sideli, L., Arango, C., Arrojo, M., Bernardo, M., Bobes, J., Del-Ben, C.M., Gayer-Anderson, C., Jongsma, H.E., Kirkbride, J.B., Lasalvia, A., Tosato, S., Llorca, P.-M., Menezes, P.R., Rutten, B.P., Santos, J.L., Sanjuán, J., Selten, J.-P., Szöke, A., Tarricone, I., Muratori, R., Tortelli, A., Velthorst, E., Rodriguez, V., Quattrone, A., Jones, P.B., Van Os, J., Vassos, E., Morgan, C., de Haan, L., Reininghaus, U., Cardno, A.G., Di Forti, M., Murray, R.M., Quattrone, D., 2021. The relationship of symptom dimensions with premorbid adjustment and cognitive characteristics at first episode psychosis: Findings from the EU-GEI study. *Schizophr. Res.* 236, 69–79. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.08.008>
- Fett, A.-K.J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D.L., van Os, J., Krabbendam, L., 2011. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 573–588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>
- Fioravanti, M., Bianchi, V., Cinti, M.E., 2012. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry* 12, 64. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-64>
- Fischer, M.W., Dimaggio, G., Hochheiser, J., Vohs, J.L., Phalen, P., Lysaker, P.H., 2020. Metacognitive Capacity Is Related to Self-Reported Social Functioning and May Moderate the Effects of Symptoms on Interpersonal Behavior. *J. Nerv. Ment. Dis.* 208, 138. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001117>
- Frota, I.J., de Oliveira, A.L.B., De Lima, D.N., Costa Filho, C.W.L., Menezes, C.E. de S., Soares, M.V.R., Chaves Filho, A.J.M., Lós, D.B., Moreira, R.T. de A., Viana, G. de A., Campos, E. de M., Vasconcelos, S.M.M., Seeman, M.V., Macêdo, D.S., Sanders,



- L.L.O., 2023. Decrease in cognitive performance and increase of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios with higher doses of antipsychotics in women with schizophrenia: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 23, 558. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05050-x>
- Fry, A.F., Hale, S., 1996. Processing Speed, Working Memory, and Fluid Intelligence: Evidence for a Developmental Cascade. *Psychol. Sci.* 7, 237-241. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1996.tb00366.x>
- Fuentes-Claramonte, P., Ramiro, N., Torres, L., Argila-Plaza, I., Salgado-Pineda, P., Soler-Vidal, J., García-León, M.Á., Albacete, A., Bosque, C., Panicalli, F., Boix, E., Munuera, J., Tristany, J., Sarró, S., Bernardo, M., Salvador, R., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., 2022. Negative schizophrenic symptoms as prefrontal cortex dysfunction: Examination using a task measuring goal neglect. *NeuroImage Clin.* 35, 103119. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103119>
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Borgwardt, S., Woods, S.W., Addington, J., Nelson, B., Nieman, D.H., Stahl, D.R., Rutigliano, G., Riecher-Rössler, A., Simon, A.E., Mizuno, M., Lee, T.Y., Kwon, J.S., Lam, M.M.L., Perez, J., Keri, S., Amminger, P., Metzler, S., Kawohl, W., Rössler, W., Lee, J., Labad, J., Ziermans, T., An, S.K., Liu, C.-C., Woodberry, K.A., Braham, A., Corcoran, C., McGorry, P., Yung, A.R., McGuire, P.K., 2016. Heterogeneity of Psychosis Risk Within Individuals at Clinical High Risk: A Meta-analytical Stratification. *JAMA Psychiatry* 73, 113-120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2324>
- Fusar-Poli, P., Smieskova, R., Kempton, M.J., Ho, B.C., Andreasen, N.C., Borgwardt, S., 2013. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 1680-1691. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.001>
- Galderisi, S., Bucci, P., Mucci, A., Kirkpatrick, B., Pini, S., Rossi, A., Vita, A., Maj, M., 2013a. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome. *Schizophr. Res.* 147, 157-162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.020>



Galderisi, S., Bucci, P., Üçok, A., Peuskens, J., 2012. No gender differences in social outcome in patients suffering from schizophrenia. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 27, 406–408. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.01.011>

Galderisi, S., Mucci, A., Bitter, I., Libiger, J., Bucci, P., Fleischhacker, W.W., Kahn, R.S., Eufest Study Group, 2013b. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 23, 196–204. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.04.019>

Galderisi, S., Mucci, A., Buchanan, R.W., Arango, C., 2018. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry* 5, 664–677. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30050-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30050-6)

Galderisi, S., Mucci, A., Dollfus, S., Nordentoft, M., Falkai, P., Kaiser, S., Giordano, G.M., Vandeveld, A., Nielsen, M.Ø., Glenthøj, L.B., Sabé, M., Pezzella, P., Bitter, I., Gaebel, W., 2021. EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 64, e23. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.11>

Georgiou, R., Lamnisos, D., Giannakou, K., 2021. Anticholinergic Burden and Cognitive Performance in Patients With Schizophrenia: A Systematic Literature Review. *Front. Psychiatry* 12.

Giordano, G.M., Bucci, P., Mucci, A., Pezzella, P., Galderisi, S., 2021. Gender Differences in Clinical and Psychosocial Features Among Persons With Schizophrenia: A Mini Review. *Front. Psychiatry* 12, 789179. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.789179>

Giordano, G.M., Caporusso, E., Pezzella, P., Galderisi, S., 2022. Updated perspectives on the clinical significance of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Expert Rev. Neurother.* 22, 541–555. <https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2092402>

Giordano, G.M., Sanmarchi, F., Mucci, A., Rucci, P., Brando, F., Caporusso, E., Giuliani, L., Melillo, A., Pezzella, P., Bucci, P., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., Rossi, R., Pergola, G., Galderisi, S., Maj, M., Psychoses, I.N. for R. on, 2024. External validation of the five domains of negative symptoms: Focus on cognition,



- functional capacity, and real-world functioning. *Eur. Psychiatry* 67, e3. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2478>
- Giuliani, L., Giordano, G.M., Bucci, P., Pezzella, P., Brando, F., Galderisi, S., 2021. Improving Knowledge on Pathways to Functional Outcome in Schizophrenia: Main Results From the Italian Network for Research on Psychoses. *Front. Psychiatry* 12.
- Glenthøj, L.B., Kristensen, T.D., Wenneberg, C., Hjorthøj, C., Nordentoft, M., 2020. Experiential negative symptoms are more predictive of real-life functional outcome than expressive negative symptoms in clinical high-risk states. *Schizophr. Res.* 218, 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.01.012>
- Goldberg, T.E., Aloia, M.S., Gourovitch, M.L., Missar, D., Pickar, D., Weinberger, D.R., 1998. Cognitive substrates of thought disorder, I: the semantic system. *Am. J. Psychiatry* 155, 1671–1676. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.12.1671>
- Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., Berman, K.F., Pliskin, N.H., Podd, M.H., 1987. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 1008–1014. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800230088014>
- Gomar, J.J., Ortiz-Gil, J., McKenna, P.J., Salvador, R., Sans-Sansa, B., Sarró, S., Guerrero, A., Pomarol-Clotet, E., 2011. Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophr. Res.* 128, 175–176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.016>
- Gourovitch, M.L., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1996. Verbal fluency deficits in patients with schizophrenia: Semantic fluency is differentially impaired as compared with phonologic fluency. *Neuropsychology* 10, 573–577. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.10.4.573>
- Green, M.F., 2006. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 67 Suppl 9, 3–8; discussion 36–42.
- Grilli, M.D., Verfaellie, M., 2014. Personal semantic memory: insights from neuropsychological research on amnesia. *Neuropsychologia* 61, 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.06.012>



- Grisso, T., Appelbaum, P.S., 1998. Assessing competence to consent to treatment: A guide for physicians and other health professionals. Oxford University Press, USA.
- Grossman, L.S., Harrow, M., Rosen, C., Faull, R., 2006. Sex differences in outcome and recovery for schizophrenia and other psychotic and nonpsychotic disorders. *Psychiatr. Serv.* Wash. DC 57, 844-850. <https://doi.org/10.1176/ps.2006.57.6.844>
- Gudayol-Ferré, E., Lara, J.P., Herrera-Guzman, I., Böhm, P., Rodés, E., Ansaldo, A.I., Peña-Casanova, J., 2008. Semantic memory as assessed by the Pyramids and Palm Trees Test: the impact of sociodemographic factors in a Spanish-speaking population. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 14, 148-151. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080168>
- Gur, R.E., Pearlson, G.D., 1993. Neuroimaging in schizophrenia research. *Schizophr. Bull.* 19, 337-353. <https://doi.org/10.1093/schbul/19.2.337>
- Guy, W., 1976. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, Rev. ed, DHEW publication. 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.
- Haddad, C., Salameh, P., Sacre, H., Clément, J.-P., Calvet, B., 2023. Effects of antipsychotic and anticholinergic medications on cognition in chronic patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 23, 61. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04552-y>
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., an der Heiden, W., Munk-Jørgensen, P., Hambrecht, M., Riecher-Rössler, A., 1998. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 33, 380-386. <https://doi.org/10.1007/s001270050069>
- Haijma, S.V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P.C.M.P., Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S., 2013. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr. Bull.* 39, 1129-1138. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs118>
- Hajdúk, M., Abplanalp, S.J., Jimenez, A.M., Fisher, M., Haut, K.M., Hooker, C.I., Lee, H., Ventura, J., Nahum, M., Green, M.F., 2023. Linking social motivation, general



motivation, and social cognition to interpersonal functioning in schizophrenia: insights from exploratory graph analysis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01733-4>

Halverson, T.F., Orleans-Pobee, M., Merritt, C., Sheeran, P., Fett, A.-K., Penn, D.L., 2019. Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 105, 212-219. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.020>

Handest, R., Molstrom, I.-M., Gram Henriksen, M., Hjorthøj, C., Nordgaard, J., 2023. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Psychopathology and Social Functioning in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 49, 1470-1485. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad075>

Hartshorne, J.K., Germine, L.T., 2015. When does cognitive functioning peak? The asynchronous rise and fall of different cognitive abilities across the life span. *Psychol. Sci.* 26, 433-443. <https://doi.org/10.1177/0956797614567339>

Harvey, P.D., Penn, D., 2010. Social cognition: the key factor predicting social outcome in people with schizophrenia? *Psychiatry Edmont Pa Townsh.* 7, 41-44.

Harvey, P.D., Strassnig, M.T., Silberstein, J., 2019. Prediction of disability in schizophrenia: Symptoms, cognition, and self-assessment. *J. Exp. Psychopathol.* 10, 2043808719865693. <https://doi.org/10.1177/2043808719865693>

Harvey, P.-O., Armony, J., Malla, A., Lepage, M., 2010. Functional neural substrates of self-reported physical anhedonia in non-clinical individuals and in patients with schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 44, 707-716. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.12.008>

Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426-445. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.12.3.426>

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, 140-145. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.030>



Horn, H., Jann, K., Federspiel, A., Walther, S., Wiest, R., Müller, T., Strik, W., 2012. Semantic network disconnection in formal thought disorder. *Neuropsychobiology* 66, 14–23. <https://doi.org/10.1159/000337133>

Hovington, C.L., Bodnar, M., Joober, R., Malla, A.K., Lepage, M., 2012. Identifying persistent negative symptoms in first episode psychosis. *BMC Psychiatry* 12, 224. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-224>

Howard, D., Patterson, K.E., 1992. *The Pyramids and Palm Trees Test*. Thames Valley Test Company, Bury St Edmunds.

Hui, C.L.-M., Longenecker, J., Wong, G.H.-Y., Tang, J.Y.-M., Chang, W.-C., Chan, S.K.-W., Lee, E.H.-M., Dunn, E.L.-W., Miao, M.Y.-K., Yeung, W.-S., Wong, C.-K., Chan, W.-F., Tang, W.-N., Chen, E.Y.-H., 2012. Longitudinal changes in semantic categorization performance after symptomatic remission from first-episode psychosis: a 3-year follow-up study. *Schizophr. Res.* 137, 118–123. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.02.010>

IBM Corp., 2022. *IBM SPSS Statistics for Windows*.

Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D.S., Quinn, K., Sanislow, C., Wang, P., 2010. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *Am. J. Psychiatry* 167, 748–751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>

Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J.J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J., Miettunen, J., 2013. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 39, 1296–1306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>

Jackson, R.L., 2021. The neural correlates of semantic control revisited. *NeuroImage* 224, 117444. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117444>

Jamadar, S., O’Neil, K.M., Pearlson, G.D., Ansari, M., Gill, A., Jagannathan, K., Assaf, M., 2013. Impairment in semantic retrieval is associated with symptoms in schizophrenia but not bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 73, 555–564. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.07.027>

Jin, Y., Tong, J., Huang, Y., Shi, D., Zhu, N., Zhu, M., Liu, M., Liu, H., Sun, X., 2023. Effectiveness of accelerated intermittent theta burst stimulation for social cognition and negative symptoms among individuals with schizophrenia: A



- randomized controlled trial. *Psychiatry Res.* 320, 115033.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.115033>
- Johnstone, E.C., Crow, T.J., Frith, C.D., Husband, J., Kreel, L., 1976. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet Lond. Engl.* 2, 924–926. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)90890-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)90890-4)
- Jongsma, H.E., Turner, C., Kirkbride, J.B., Jones, P.B., 2019. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 4, e229–e244. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30056-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30056-8)
- Joshi, Y.B., Thomas, M.L., Braff, D.L., Green, M.F., Gur, R.C., Gur, R.E., Nuechterlein, K.H., Stone, W.S., Greenwood, T.A., Lazzeroni, L.C., MacDonald, L.R., Molina, J.L., Nungaray, J.A., Radant, A.D., Silverman, J.M., Sprock, J., Sugar, C.A., Tsuang, D.W., Tsuang, M.T., Turetsky, B.I., Swerdlow, N.R., Light, G.A., 2021. Anticholinergic Medication Burden-Associated Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 178, 838–847. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081212>
- Joyce, E.M., Collinson, S.L., Crichton, P., 1996. Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alogia. *Psychol. Med.* 26, 39–49. <https://doi.org/10.1017/s0033291700033705>
- Kaiser, S., Lyne, J., Agartz, I., Clarke, M., Mørch-Johnsen, L., Faerden, A., 2017. Individual negative symptoms and domains - Relevance for assessment, pathomechanisms and treatment. *Schizophr. Res.* 186, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.013>
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Keefe, R.S.E., 2014. The longitudinal course of cognitive impairment in schizophrenia: an examination of data from premorbid through posttreatment phases of illness. *J. Clin. Psychiatry* 75 Suppl 2, 8–13. <https://doi.org/10.4088/JCP.13065su1.02>
- Keefe, R.S.E., Bilder, R.M., Davis, S.M., Harvey, P.D., Palmer, B.W., Gold, J.M., Meltzer, H.Y., Green, M.F., Capuano, G., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Davis, C.E., Hsiao, J.K., Lieberman, J.A., CATIE



- Investigators and the Neurocognitive Working Group, 2007. Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients With Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 633–647. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.6.633>
- Kesby, J.P., Eyles, D.W., McGrath, J.J., Scott, J.G., 2018. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Transl. Psychiatry* 8, 30. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0071-9>
- Khan, A., Liharska, L., Harvey, P.D., Atkins, A., Ulshen, D., Keefe, R.S.E., 2017. Negative Symptom Dimensions of the Positive and Negative Syndrome Scale Across Geographical Regions: Implications for Social, Linguistic, and Cultural Consistency. *Innov. Clin. Neurosci.* 14, 30–40.
- Kharawala, S., Hastedt, C., Podhorna, J., Shukla, H., Kappelhoff, B., Harvey, P.D., 2021. The relationship between cognition and functioning in schizophrenia: A semi-systematic review. *Schizophr. Res. Cogn.* 27, 100217. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100217>
- Kirkpatrick, B., Fischer, B., 2006. Subdomains within the negative symptoms of schizophrenia: commentary. *Schizophr. Bull.* 32, 246–249. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj054>
- Kirkpatrick, B., Messias, E., Harvey, P.D., Fernandez-Egea, E., Bowie, C.R., 2008. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophr. Bull.* 34, 1024–1032. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm140>
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E.M., Schultze-Lutter, F., 2001. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 158–164. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.2.158>
- Konstantakopoulos, G., Ploumpidis, D., Oulis, P., Patrikelis, P., Soumani, A., Papadimitriou, G.N., Politis, A.M., 2011. Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 133, 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.07.003>
- Konstantopoulos, K., Giakoumettis, D., 2023. Cerebral organization for speech/language and neuroanatomy of speech/language disorders, in: Konstantopoulos, K., Giakoumettis, D. (Eds.), *Neuroimaging in Neurogenic Communication Disorders*. Academic Press, pp. 47–72. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823875-2.00008-6>



- Koutsouleris, N., Davatzikos, C., Borgwardt, S., Gaser, C., Bottlender, R., Frodl, T., Falkai, P., Riecher-Rössler, A., Möller, H.-J., Reiser, M., Pantelis, C., Meisenzahl, E., 2014. Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders. *Schizophr. Bull.* 40, 1140–1153. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt142>
- Kraepelin, E., 1919. *Dementia praecox and paraphrenia*. Chicago : Chicago Medical Book Co.
- Kravariti, E., Russo, M., Vassos, E., Morgan, K., Fearon, P., Zanelli, J.W., Demjaha, A., Lappin, J.M., Tsakanikos, E., Dazzan, P., Morgan, C., Doody, G.A., Harrison, G., Jones, P.B., Murray, R.M., Reichenberg, A., 2012. Linear and non-linear associations of symptom dimensions and cognitive function in first-onset psychosis. *Schizophr. Res.* 140, 221–231. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.008>
- Kring, A.M., Barch, D.M., 2014. The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: Neural substrates and behavioral outputs. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 24, 725–736. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.06.007>
- 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. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010109>
- Krukow, P., Karakuła-Juchnowicz, H., Juchnowicz, D., Moryłowska-Topolska, J., Flis, M., Jonak, K., 2017. Processing speed is associated with differences in IQ and cognitive profiles between patients with schizophrenia and their healthy siblings. *Nord. J. Psychiatry* 71, 33–41. <https://doi.org/10.1080/08039488.2016.1204469>
- Kuhney, F.S., Damme, K.S.F., Ellman, L.M., Schiffman, J., Mittal, V.A., 2022. Evaluating the Social Functioning Scale modified for use in individuals at clinical high-risk for psychosis. *Schizophr. Res.* 248, 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.09.018>
- Kurtz, M.M., Donato, J., Rose, J., 2011. Crystallized verbal skills in schizophrenia: relationship to neurocognition, symptoms, and functional status. *Neuropsychology* 25, 784–791. <https://doi.org/10.1037/a0025534>



- Laere, E., Tee, S.F., Tang, P.Y., 2018. Assessment of Cognition in Schizophrenia Using Trail Making Test: A Meta-Analysis. *Psychiatry Investig.* 15, 945–955. <https://doi.org/10.30773/pi.2018.07.22>
- Lambon Ralph, M.A., Lowe, C., Rogers, T.T., 2007. Neural basis of category-specific semantic deficits for living things: evidence from semantic dementia, HSVE and a neural network model. *Brain J. Neurol.* 130, 1127–1137. <https://doi.org/10.1093/brain/awm025>
- Lau, E.F., Phillips, C., Poeppel, D., 2008. A cortical network for semantics: (de)constructing the N400. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 920–933. <https://doi.org/10.1038/nrn2532>
- Laursen, T.M., Nordentoft, M., Mortensen, P.B., 2014. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 10, 425–448. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>
- Lawrence, V.A., Doughty, O., Al-Mousawi, A., Clegg, F., Done, D.J., 2007. Do overinclusion and distorted semantic category boundaries in schizophrenia arise from executive dysfunction? *Schizophr. Res.* 94, 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.04.012>
- Laws, K.R., Al-Uzri, M., Mortimer, A.M., 2000. Lexical knowledge degradation in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 45, 123–131. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(99\)00184-x](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(99)00184-x)
- Laws, K.R., Al-Uzri, M.M., 2012. Semantic memory associated with negative symptoms in schizophrenia, in: *Psychosis: Causes, Diagnosis and Treatment. Psychiatry - Theory, Applications and Treatments.* Nova Science Publishers Inc., Hauppauge, NY, pp. 167-182.
- Laws, K.R., McKenna, P.J., Kondel, T.K., 1998. On the distinction between access and store disorders in schizophrenia: a question of deficit severity? *Neuropsychologia* 36, 313–321. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(97\)00130-9](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00130-9)
- Lepage, M., Sergerie, K., Benoit, A., Czechowska, Y., Dickie, E., Armony, J.L., 2011. Emotional face processing and flat affect in schizophrenia: functional and structural neural correlates. *Psychol. Med.* 41, 1833–1844. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000031>



- Lepock, J.R., Mizrahi, R., Gerritsen, C.J., Bagby, R.M., Maheandiran, M., Ahmed, S., Korostil, M., Kiang, M., 2022. N400 event-related brain potential and functional outcome in persons at clinical high risk for psychosis: A longitudinal study. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 76, 114–121. <https://doi.org/10.1111/pcn.13330>
- Lezak, M.D., 2004. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.
- Liemburg, E., Castelein, S., Stewart, R., van der Gaag, M., Aleman, A., Knegtering, H., Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, 2013. Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. *J. Psychiatr. Res.* 47, 718–725. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.024>
- Linden, D.E.J., 2012. The challenges and promise of neuroimaging in psychiatry. *Neuron* 73, 8–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.12.014>
- Lindner, C., Dannlowski, U., Bauer, J., Ohrmann, P., Lencer, R., Zwitserlood, P., Kugel, H., Suslow, T., 2016. Affective Flattening in Patients with Schizophrenia: Differential Association with Amygdala Response to Threat-Related Facial Expression under Automatic and Controlled Processing Conditions. *Psychiatry Investig.* 13, 102–111. <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.102>
- Little, B., Gallagher, P., Zimmerer, V., Varley, R., Douglas, M., Spencer, H., Çokal, D., Deamer, F., Turkington, D., Ferrier, I.N., Hinzen, W., Watson, S., 2019. Language in schizophrenia and aphasia: the relationship with non-verbal cognition and thought disorder. *Cognit. Neuropsychiatry* 24, 389–405. <https://doi.org/10.1080/13546805.2019.1668758>
- López-Díaz, Á., Ayesa-Arriola, R., Garrido-Torres, N., Otíz-García de la Foz, V., Suárez-Pinilla, P., Ramírez-Bonilla, M.L., Vázquez-Bourgon, J., Ruiz-Veguilla, M., Crespo-Facorro, B., 2022. A proxy measure of premorbid adjustment in psychosis for large-scale epidemiological studies and electronic health record-based research. *Schizophr. Res.* 243, 467–469. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.02.034>
- López-Díaz, Á., Lara, I., Lahera, G., 2018. Is the Prevalence of the Deficit Syndrome in Schizophrenia Higher than Estimated? Results of a Meta-Analysis. *Psychiatry Investig.* 15, 94–98. <https://doi.org/10.4306/pi.2018.15.1.94>



- Lorentzen, R., Nguyen, T.D., McGirr, A., Hieronymus, F., Østergaard, S.D., 2022. The efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) for negative symptoms in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Heidelb. Ger.* 8, 35. <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00248-6>
- Malla, A.K., Takhar, J.J., Norman, R.M.G., Manchanda, R., Cortese, L., Haricharan, R., Verdi, M., Ahmed, R., 2002. Negative symptoms in first episode non-affective psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 105, 431–439. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.02139.x>
- Manschreck, T.C., Redmond, D.A., Candela, S.F., Maher, B.A., 1999. Effects of clozapine on psychiatric symptoms, cognition, and functional outcome in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 11, 481–489. <https://doi.org/10.1176/jnp.11.4.481>
- Marder, S.R., Fenton, W., 2004. Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 72, 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.010>
- Marek, S., Dosenbach, N.U.F., 2018. The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. *Dialogues Clin. Neurosci.* 20, 133–140. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.2/smarek>
- Martínez-Cao, C., García-Fernández, A., González-Blanco, L., Zurrón-Madera, P., Sáiz, P.A., García-Portilla, M.P., Bobes, J., 2023. What factors should we modify to promote high functioning and prevent functional decline in people with schizophrenia? *Front. Psychiatry* 14, 1181758. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1181758>
- Marwaha, S., Johnson, S., 2004. Schizophrenia and employment - a review. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 39, 337–349. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0762-4>
- Marwaha, S., Johnson, S., Bebbington, P., Stafford, M., Angermeyer, M.C., Brugha, T., Azorin, J.-M., Kilian, R., Hansen, K., Toumi, M., 2007. Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 191, 30–37. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.020982>



Matheson, S.L., Shepherd, A.M., Pinchbeck, R.M., Laurens, K.R., Carr, V.J., 2013. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol. Med.* 43, 225–238. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000785>

Matsumoto, Y., Nishida, S., Hayashi, R., Son, S., Murakami, A., Yoshikawa, N., Ito, H., Oishi, N., Masuda, N., Murai, T., Friston, K., Nishimoto, S., Takahashi, H., 2023. Disorganization of Semantic Brain Networks in Schizophrenia Revealed by fMRI. *Schizophr. Bull.* 49, 498–506. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac157>

Mayes, A.R., 2003. Neuropsicología de la memoria, in: Berríos, G.E., Hodges, J.R. (Eds.), *Trastornos de la memoria en la práctica psiquiátrica*. MASSON S.A., Barcelona, pp. 56–71.

McCutcheon, R.A., Abi-Dargham, A., Howes, O.D., 2019. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends Neurosci.* 42, 205–220. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.12.004>

McGorry, P.D., Yung, A.R., Phillips, L.J., 2003. The “close-in” or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr. Bull.* 29, 771–790. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007046>

McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J., 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol. Rev.* 30, 67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>

McGurk, S.R., 1999. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 60 Suppl 12, 24–29.

Melillo, A., Caporusso, E., Giordano, G.M., Giuliani, L., Pezzella, P., Perrottelli, A., Bucci, P., Mucci, A., Galderisi, S., 2023. Correlations between Negative Symptoms and Cognitive Deficits in Individuals at First Psychotic Episode or at High Risk of Psychosis: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 12, 7095. <https://doi.org/10.3390/jcm12227095>

Menezes, N.M., Arenovich, T., Zipursky, R.B., 2006. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol. Med.* 36, 1349–1362. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007951>



- Mesholam-Gately, R.I., Giuliano, A.J., Goff, K.P., Faraone, S.V., Seidman, L.J., 2009. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 23, 315–336. <https://doi.org/10.1037/a0014708>
- Mezquida, G., Savulich, G., Garcia-Rizo, C., Garcia-Portilla, M.P., Toll, A., Garcia-Alvarez, L., Bobes, J., Mané, A., Bernardo, M., Fernandez-Egea, E., 2018. Inverse association between negative symptoms and body mass index in chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 192, 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.04.002>
- Miley, P., Ho, B.-C., Arndt, S., Andreasen, N.C., 2005. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am. J. Psychiatry* 162, 495–506. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.495>
- Minor, K.S., Cohen, A.S., Weber, C.R., Brown, L.A., 2011. The relationship between atypical semantic activation and odd speech in schizotypy across emotionally evocative conditions. *Schizophr. Res.* 126, 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.06.016>
- Mollon, J., David, A.S., Zammit, S., Lewis, G., Reichenberg, A., 2018. Course of Cognitive Development From Infancy to Early Adulthood in the Psychosis Spectrum. *JAMA Psychiatry* 75, 270–279. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4327>
- Monteleone, P., Cascino, G., Monteleone, A.M., Rocca, P., Rossi, A., Bertolino, A., Aguglia, E., Amore, M., Collantoni, E., Corrivetti, G., Cuomo, A., Bellomo, A., D’Ambrosio, E., Dell’Osso, L., Frascarelli, M., Giordano, G.M., Giuliani, L., Marchesi, C., Montemagni, C., Oldani, L., Pinna, F., Pompili, M., Roncone, R., Rossi, R., Siracusano, A., Vita, A., Zeppegno, P., Galderisi, S., Maj, M., Italian Network for Research on Psychoses, 2021. Prevalence of antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their association with neurocognition and social cognition in outpatients with schizophrenia in the “real-life.” *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 109, 110250. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110250>
- Mørch-Johnsen, L., Agartz, I., Jensen, J., 2018. The Neural Correlates of Negative Symptoms in Schizophrenia: Examples From MRI Literature. *Clin. EEG Neurosci.* 49, 12–17. <https://doi.org/10.1177/1550059417746214>



- Mørch-Johnsen, L., Nesvåg, R., Faerden, A., Haukvik, U.K., Jørgensen, K.N., Lange, E.H., Andreassen, O.A., Melle, I., Agartz, I., 2015. Brain structure abnormalities in first-episode psychosis patients with persistent apathy. *Schizophr. Res.* 164, 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.03.001>
- Moses, D.G., Palaniappan, P., Ponraj, P.C., 2023. Residual experiential symptoms mediate the effect of expressive symptoms over the social functioning in remitted schizophrenia. *Ind. Psychiatry J.* 32, 309–316. [https://doi.org/10.4103/ipj.ipj\\_30\\_23](https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_30_23)
- Mucci, A., Galderisi, S., Gibertoni, D., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Biondi, M., Blasi, G., Brasso, C., Bucci, P., Carpiniello, B., Cuomo, A., Dell’Osso, L., Giordano, G.M., Marchesi, C., Monteleone, P., Niolu, C., Oldani, L., Pettorruso, M., Pompili, M., Roncone, R., Rossi, R., Tenconi, E., Vita, A., Zeppegno, P., Maj, M., Italian Network for Research on Psychoses, 2021. Factors Associated With Real-Life Functioning in Persons With Schizophrenia in a 4-Year Follow-up Study of the Italian Network for Research on Psychoses. *JAMA Psychiatry* 78, 550–559. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4614>
- Mucci, A., Merlotti, E., Üçok, A., Aleman, A., Galderisi, S., 2016. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.014>
- Mucci, A., Vignapiano, A., Bitter, I., Austin, S.F., Delouche, C., Dollfus, S., Erfurth, A., Fleischhacker, W.W., Giordano, G.M., Gladyshev, I., Glenthøj, B., Gütter, K., Hofer, A., Hubeňák, J., Kaiser, S., Libiger, J., Melle, I., Nielsen, M.Ø., Papsuev, O., Rybakowski, J.K., Sachs, G., Üçok, A., Wojciak, P., Galderisi, S., 2019. A large European, multicenter, multinational validation study of the Brief Negative Symptom Scale. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 29, 947–959. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.05.006>
- Murray, R.M., Bhavsar, V., Tripoli, G., Howes, O., 2017. 30 Years on: How the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia Morphed Into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis. *Schizophr. Bull.* 43, 1190–1196. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx121>



- Nakaya, M., Ohmori, K., 2008. A two-factor structure for the Schedule for the Deficit Syndrome in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 158, 256–259. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.10.008>
- Narita, Z., Stickley, A., DeVlyder, J., Yokoi, Y., Inagawa, T., Yamada, Y., Maruo, K., Koyanagi, A., Oh, H., Sawa, A., Sumiyoshi, T., 2020. Effect of multi-session prefrontal transcranial direct current stimulation on cognition in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 216, 367–373. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.011>
- Neill, E., Gurvich, C., Rossell, S.L., 2014a. Category fluency in schizophrenia research: is it an executive or semantic measure? *Cognit. Neuropsychiatry* 19, 81–95. <https://doi.org/10.1080/13546805.2013.807233>
- Neill, E., Rossell, S.L., Kordzadze, M., 2014b. Investigating word associations in a schizotypy sample: contrasting implicit and explicit processing. *Cognit. Neuropsychiatry* 19, 134–148. <https://doi.org/10.1080/13546805.2013.807727>
- Nelson, H., 1982. National Adult Reading Test (NART) test manual (Part 1).
- Norman, R.M., Malla, A.K., Cortese, L., Cheng, S., Diaz, K., McIntosh, E., McLean, T.S., Rickwood, A., Voruganti, L.P., 1999. Symptoms and cognition as predictors of community functioning: a prospective analysis. *Am. J. Psychiatry* 156, 400–405. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.3.400>
- Norman, R.M.G., Malla, A.K., Manchanda, R., Townsend, L., 2005. Premorbid adjustment in first episode schizophrenia and schizoaffective disorders: a comparison of social and academic domains. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 30–39. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00555.x>
- Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., Heaton, R.K., 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 72, 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.007>
- Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., 1984. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr. Bull.* 10, 160–203. <https://doi.org/10.1093/schbul/10.2.160>
- Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., Green, M.F., 1994. Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for



- schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 384, 71–79.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb05894.x>
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F.J., Gold, J.M., Goldberg, T., Heaton, R.K., Keefe, R.S.E., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Weinberger, D.R., Young, A.S., Zalcman, S., Marder, S.R., 2008. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry* 165, 203–213. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., Kulkarni, J., 2012. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr. Res. Treat.* 2012, 916198.  
<https://doi.org/10.1155/2012/916198>
- Ohi, K., Shimada, T., Kataoka, Y., Koide, Y., Yasuyama, T., Uehara, T., Okubo, H., Kawasaki, Y., 2019. Intelligence decline between present and premorbid IQ in schizophrenia: Schizophrenia Non-Affected Relative Project (SNARP). *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 29, 653–661.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.03.003>
- Organización Mundial de la Salud (OMS), 2019. Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11) [WWW Document]. URL <https://icd.who.int/browse11>.
- Owen, M.J., O'Donovan, M.C., 2017. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. *World Psychiatry* 16, 227–235.  
<https://doi.org/10.1002/wps.20440>
- Owen, M.J., Sawa, A., Mortensen, P.B., 2016. Schizophrenia. *Lancet Lond. Engl.* 388, 86–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Palmer, B.W., Dawes, S.E., Heaton, R.K., 2009. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol. Rev.* 19, 365–384. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9109-y>
- Palomar-Ciria, N., Cegla-Schvartzman, F., Lopez-Morinigo, J.-D., Bello, H.J., Ovejero, S., Baca-García, E., 2019. Diagnostic stability of schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res.* 279, 306–314.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.04.020>



- Paul, N.B., Strauss, G.P., Gates-Woodyatt, J.J., Barchard, K.A., Allen, D.N., 2023. Two and five-factor models of negative symptoms in schizophrenia are differentially associated with trait affect, defeatist performance beliefs, and psychosocial functioning. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 273, 1715–1724. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01507-4>
- Paulsen, J.S., Romero, R., Chan, A., Davis, A.V., Heaton, R.K., Jeste, D.V., 1996. Impairment of the semantic network in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 63, 109–121. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(96\)02901-0](https://doi.org/10.1016/0165-1781(96)02901-0)
- Pedersen, C.B., McGrath, J., Mortensen, P.B., Petersen, L., 2014. The importance of father's age to schizophrenia risk. *Mol. Psychiatry* 19, 530–530. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.69>
- Pedruzo, B., Aymerich, C., Pacho, M., Herrero, J., Laborda, M., Bordenave, M., Giuliano, A.J., McCutcheon, R.A., Gutiérrez-Rojas, L., McGuire, P., Stone, W.S., Fusar-Poli, P., González-Torres, M.Á., Catalan, A., 2023. Longitudinal change in neurocognitive functioning in children and adolescents at clinical high risk for psychosis: a systematic review. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02221-9>
- Peralta Martín, V., Cuesta Zorita, 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, 171–177.
- Peralta, V., Cuesta, M.J., 1995. Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models. *Am. J. Psychiatry* 152, 1450–1457. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.10.1450>
- Peralta, V., Moreno-Izco, L., Sanchez-Torres, A., García de Jalón, E., Campos, M.S., Cuesta, M.J., 2014. Characterization of the deficit syndrome in drug-naive schizophrenia patients: the role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs. *Schizophr. Bull.* 40, 214–224. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs152>
- Pereira, J.B., Hall, S., Jalakas, M., Grothe, M.J., Strandberg, O., Stomrud, E., Westman, E., van Westen, D., Hansson, O., 2020. Longitudinal degeneration of the basal forebrain predicts subsequent dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 139, 104831. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104831>



- Pillny, M., Krkovic, K., Buck, L., Lincoln, T.M., 2022. From Memories of Past Experiences to Present Motivation? A Meta-analysis on the Association Between Episodic Memory and Negative Symptoms in People With Psychosis. *Schizophr. Bull.* 48, 307–324. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab120>
- Piskulic, D., Addington, J., Cadenhead, K.S., Cannon, T.D., Cornblatt, B.A., Heinsen, R., Perkins, D.O., Seidman, L.J., Tsuang, M.T., Walker, E.F., Woods, S.W., McGlashan, T.H., 2012. Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Res.* 196, 220–224. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.018>
- Pomarol-Clotet, E., Oh, T.M.S.S., Laws, K.R., McKenna, P.J., 2008. Semantic priming in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 192, 92–97. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.032102>
- Prat, G., Escandell, M.J., Garcia-Franco, M., Martín-Martínez, J.R., Tortades, I., Vilamala, S., Calderón, M., Torras, R., Ochoa, S., Casas-Anguera, E., 2018. Gender differences in social functioning in people with schizophrenia in psychosocial rehabilitation services using one-dimensional and multidimensional instruments. *Compr. Psychiatry* 87, 120–122. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.10.004>
- Preda, A., Bota, R., Harvey, P., 2011. Neurocognitive Deficits, Negative Symptoms, and Insight in Schizophrenia, in: Ritsner, M. (Ed.), *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume II: Phenotypic and Endophenotypic Presentations*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 33–74. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-0831-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0831-0_2)
- Price, C.J., 1998. The functional anatomy of word comprehension and production. *Trends Cogn. Sci.* 2, 281–288. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(98\)01201-7](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(98)01201-7)
- Rahm, C., Liberg, B., Reckless, G., Ousdal, O., Melle, I., Andreassen, O.A., Agartz, I., 2015. Negative symptoms in schizophrenia show association with amygdala volumes and neural activation during affective processing. *Acta Neuropsychiatr.* 27, 213–220. <https://doi.org/10.1017/neu.2015.11>



- Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Gogtay, N., 2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol. Psychiatry* 17, 1228–1238. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- Raz, S., Raz, N., 1990. Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychol. Bull.* 108, 93–108. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.108.1.93>
- Reitan, R., 1992. Trail Making Test: Manual for Administration and Scoring.
- Rek-Owodziń, K., Tyburski, E., Plichta, P., Waszczuk, K., Bielecki, M., Wietrzyński, K., Podwalski, P., Rudkowski, K., Michalczyk, A., Grąźlewski, T., Sagan, L., Kucharska-Mazur, J., Samochowicz, J., Mak, M., 2022. The Relationship between Cognitive Functions and Psychopathological Symptoms in First Episode Psychosis and Chronic Schizophrenia. *J. Clin. Med.* 11, 2619. <https://doi.org/10.3390/jcm11092619>
- Renoult, L., Irish, M., Moscovitch, M., Rugg, M.D., 2019. From Knowing to Remembering: The Semantic-Episodic Distinction. *Trends Cogn. Sci.* 23, 1041–1057. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.09.008>
- Research Domain Criteria (RDoC) - National Institute of Mental Health (NIMH) [WWW Document], n.d. URL <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc> (accessed 1.12.24).
- Riehle, M., Böhl, M.C., Pillny, M., Lincoln, T.M., 2020. Efficacy of Psychological Treatments for Patients With Schizophrenia and Relevant Negative Symptoms: A Meta-Analysis. *Clin. Psychol. Eur.* 2, 1–23. <https://doi.org/10.32872/cpe.v2i3.2899>
- Rietschel, L., Lambert, M., Karow, A., Zink, M., Müller, H., Heinz, A., de Millas, W., Janssen, B., Gaebel, W., Schneider, F., Naber, D., Juckel, G., Krüger-Özgürdal, S., Wobrock, T., Wagner, M., Maier, W., Klosterkötter, J., Bechdolf, A., Group, P. study, 2017. Clinical high risk for psychosis: gender differences in symptoms and social functioning. *Early Interv. Psychiatry* 11, 306–313. <https://doi.org/10.1111/eip.12240>
- Rocca, P., Galderisi, S., Rossi, A., Bertolino, A., Rucci, P., Gibertoni, D., Montemagni, C., Bellino, S., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Biondi, M., Carpiniello, B., Cuomo, A., D'Ambrosio, E., dell'Osso, L., Girardi, P., Marchesi, C., Monteleone, P., Montemitro, C., Oldani, L., Pacitti, F., Roncone, R., Siracusano, A., Tenconi,



- E., Vita, A., Zeppegno, P., Steardo, L., Vignapiano, A., Maj, M., Members of the Italian Network for Research on Psychoses include, 2018. Disorganization and real-world functioning in schizophrenia: Results from the multicenter study of the Italian Network for Research on Psychoses. *Schizophr. Res.* 201, 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.003>
- Rodnick, E.H., Shakow, D., 1940. Set in the schizophrenic as measured by a composite reaction time index. *Am. J. Psychiatry* 97, 214–225. <https://doi.org/10.1176/ajp.97.1.214>
- Rodríguez-Ferreiro, J., Aguilera, M., Davies, R., 2020. Semantic priming and schizotypal personality: reassessing the link between thought disorder and enhanced spreading of semantic activation. *PeerJ* 8, e9511. <https://doi.org/10.7717/peerj.9511>
- Rossell, S.L., David, A.S., 2006. Are semantic deficits in schizophrenia due to problems with access or storage? *Schizophr. Res.* 82, 121–134. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.11.001>
- Rossell, S.L., Rabe-Hesketh, S.S., Shapleske, J.S., David, A.S., 1999. Is semantic fluency differentially impaired in schizophrenic patients with delusions? *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 21, 629–642. <https://doi.org/10.1076/jcen.21.5.629.865>
- Roth, R.M., Flashman, L.A., Saykin, A.J., McAllister, T.W., Vidaver, R., 2004. Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *Am. J. Psychiatry* 161, 157–159. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.1.157>
- Roy, M.A., Maziade, M., Labbé, A., Mérette, C., 2001. Male gender is associated with deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 47, 141–147. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(99\)00231-5](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(99)00231-5)
- Rund, B.R., Melle, I., Friis, S., Larsen, T.K., Midbøe, L.J., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T., 2004. Neurocognitive Dysfunction in First-Episode Psychosis: Correlates With Symptoms, Premorbid Adjustment, and Duration of Untreated Psychosis. *Am. J. Psychiatry* 161, 466–472. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.466>
- Salazar de Pablo, G., Catalan, A., Vaquerizo Serrano, J., Pedruzo, B., Alameda, L., Sandroni, V., Armendariz, A., Rodriguez, V., Arango, C., Moreno, C., Downs, J., Abbott, C., Shin, J.I., Solmi, M., Fusar-Poli, P., Correll, C.U., 2023. Negative symptoms in children and adolescents with early-onset psychosis and at



clinical high-risk for psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 223, 282–294. <https://doi.org/10.1192/bjp.2022.203>

Salazar de Pablo, G., Radua, J., Pereira, J., Bonoldi, I., Arienti, V., Besana, F., Soardo, L., Cabras, A., Fortea, L., Catalan, A., Vaquerizo-Serrano, J., Coronelli, F., Kaur, S., Da Silva, J., Shin, J.I., Solmi, M., Brondino, N., Politi, P., McGuire, P., Fusar-Poli, P., 2021. Probability of Transition to Psychosis in Individuals at Clinical High Risk: An Updated Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 78, 970–978. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0830>

Santesteban-Echarri, O., Paino, M., Rice, S., González-Blanch, C., McGorry, P., Gleeson, J., Alvarez-Jimenez, M., 2017. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin. Psychol. Rev.* 58, 59–75. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.09.007>

Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D.R., Dickinson, D., 2013. The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophr. Res.* 150, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.009>

Schneider, K., 1997. *Psicopatología clínica*. Fundación Archivos de Neurobiología, Madrid.

Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S.J., Schimmelmann, B.G., Maric, N.P., Salokangas, R.K.R., Riecher-Rössler, A., van der Gaag, M., Nordentoft, M., Raballo, A., Meneghelli, A., Marshall, M., Morrison, A., Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., 2015. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 30, 405–416. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.010>

Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Fusar-Poli, P., Bechdolf, A., Schimmelmann, B.G., Klosterkötter, J., 2012. Basic symptoms and the prediction of first-episode psychosis. *Curr. Pharm. Des.* 18, 351–357. <https://doi.org/10.2174/138161212799316064>

Seeman, M.V., 2019. Does Gender Influence Outcome in Schizophrenia? *Psychiatr. Q.* 90, 173–184. <https://doi.org/10.1007/s11126-018-9619-y>

Serper, M., Payne, E., Dill, C., Portillo, C., Taliercio, J., 2017. Allocating effort and anticipating pleasure in schizophrenia: Relationship with real world



functioning. Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr. 46, 57–64.  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.07.008>

Setién-Suero, E., Ayesa-Arriola, R., Peña, J., Ojeda, N., Crespo-Facorro, B., 2024. Premorbid adjustment as predictor of long-term functionality: Findings from a 10-year follow-up study in the PAFIP-cohort. Psychiatry Res. 331, 115674.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115674>

Sheffield, J.M., Karcher, N.R., Barch, D.M., 2018. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. Neuropsychol. Rev. 28, 509–533.  
<https://doi.org/10.1007/s11065-018-9388-2>

Sherman, B.E., Turk-Browne, N.B., Goldfarb, E.V., 2023. Multiple Memory Subsystems: Reconsidering Memory in the Mind and Brain. Perspect. Psychol. Sci. J. Assoc. Psychol. Sci. 17456916231179146.  
<https://doi.org/10.1177/17456916231179146>

Shimada, T., Kobayashi, G., Saeki, Y., Mizukoshi, C., Chikazawa, K., Nokura, K., Hasegawa, M., Maeda, T., Maeda, Y., Kawasaki, Y., 2022. A Retrospective Study on the Relationship Between Cognitive Function and Social Function in Patients With Schizophrenia. J. Clin. Med. Res. 14, 348–356.  
<https://doi.org/10.14740/jocmr4798>

Shipstead, Z., Harrison, T.L., Engle, R.W., 2016. Working Memory Capacity and Fluid Intelligence: Maintenance and Disengagement. Perspect. Psychol. Sci. 11, 771–799. <https://doi.org/10.1177/1745691616650647>

Singh, T., Poterba, T., Curtis, D., Akil, H., Al Eissa, M., Barchas, J.D., Bass, N., Bigdeli, T.B., Breen, G., Bromet, E.J., Buckley, P.F., Bunney, W.E., Bybjerg-Grauholm, J., Byerley, W.F., Chapman, S.B., Chen, W.J., Churchhouse, C., Craddock, N., Cusick, C.M., DeLisi, L., Dodge, S., Escamilla, M.A., Eskelinen, S., Fanous, A.H., Faraone, S.V., Fiorentino, A., Francioli, L., Gabriel, S.B., Gage, D., Gagliano Taliun, S.A., Ganna, A., Genovese, G., Glahn, D.C., Grove, J., Hall, M.-H., Hämäläinen, E., Heyne, H.O., Holi, M., Hougaard, D.M., Howrigan, D.P., Huang, H., Hwu, H.-G., Kahn, R.S., Kang, H.M., Karczewski, K.J., Kirov, G., Knowles, J.A., Lee, F.S., Lehrer, D.S., Lescai, F., Malaspina, D., Marder, S.R., McCarroll, S.A., McIntosh, A.M., Medeiros, H., Milani, L., Morley, C.P., Morris, D.W., Mortensen, P.B., Myers, R.M., Nordentoft, M., O'Brien, N.L., Olivares, A.M., Ongur, D., Ouwehand, W.H., Palmer, D.S., Paunio, T., Quedsted, D., Rapaport, M.H., Rees,



E., Rollins, B., Satterstrom, F.K., Schatzberg, A., Scolnick, E., Scott, L.J., Sharp, S.I., Sklar, P., Smoller, J.W., Sobell, J.L., Solomonson, M., Stahl, E.A., Stevens, C.R., Suvisaari, J., Tiao, G., Watson, S.J., Watts, N.A., Blackwood, D.H., Børglum, A.D., Cohen, B.M., Corvin, A.P., Esko, T., Freimer, N.B., Glatt, S.J., Hultman, C.M., McQuillin, A., Palotie, A., Pato, C.N., Pato, M.T., Pulver, A.E., St Clair, D., Tsuang, M.T., Vawter, M.P., Walters, J.T., Werge, T.M., Ophoff, R.A., Sullivan, P.F., Owen, M.J., Boehnke, M., O'Donovan, M.C., Neale, B.M., Daly, M.J., 2022. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature* 604, 509–516. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04556-w>

Sitskoorn, M.M., Ebisch, S.J.H., Appels, M., Nuyen, J., Kahn, R.S., 2004. Memory profiles in parents of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 128, 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.05.011>

Sklar, A.L., Yeh, F.-C., Curtis, M., Seibold, D., Coffman, B.A., Salisbury, D.F., 2023. Functional and structural connectivity correlates of semantic verbal fluency deficits in first-episode psychosis. *J. Psychiatr. Res.* 169, 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.11.032>

Soares-Weiser, K., Maayan, N., Bergman, H., Davenport, C., Kirkham, A.J., Grabowski, S., Adams, C.E., 2015. First rank symptoms for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD010653. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010653.pub2>

Solmi, M., Pigato, G.G., Roiter, B., Guaglianone, A., Martini, L., Fornaro, M., Monaco, F., Carvalho, A.F., Stubbs, B., Veronese, N., Correll, C.U., 2018. Prevalence of Catatonia and Its Moderators in Clinical Samples: Results from a Meta-analysis and Meta-regression Analysis. *Schizophr. Bull.* 44, 1133–1150. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx157>

Spironelli, C., Marino, M., Mantini, D., Montalti, R., Craven, A.R., Erslund, L., Angrilli, A., Hugdahl, K., 2023. fMRI fluctuations within the language network are correlated with severity of hallucinatory symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Heidelb. Ger.* 9, 75. <https://doi.org/10.1038/s41537-023-00401-9>

Stefanatou, P., Karatosidi, C.-S., Tsompanaki, E., Kattoulas, E., Stefanis, N.C., Smyrnis, N., 2018. Premorbid adjustment predictors of cognitive dysfunction in



schizophrenia. *Psychiatry Res.* 267, 249–255.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.029>

Steyerberg, E.W., Vergouwe, Y., 2014. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur. Heart J.* 35, 1925–1931. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu207>

Stirling, J., Hellewell, J., Blakey, A., Deakin, W., 2006. Thought disorder in schizophrenia is associated with both executive dysfunction and circumscribed impairments in semantic function. *Psychol. Med.* 36, 475–484. <https://doi.org/10.1017/S0033291705006884>

Stone, W.S., Phillips, M.R., Yang, L.H., Kegeles, L.S., Susser, E.S., Lieberman, J.A., 2022. Neurodegenerative model of schizophrenia: Growing evidence to support a revisit. *Schizophr. Res.* 243, 154–162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.03.004>

Strauss, G.P., Ahmed, A.O., Young, J.W., Kirkpatrick, B., 2018a. Reconsidering the Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review of Evidence Supporting the 5 Consensus Domains. *Schizophr. Bull.* <https://doi.org/10.1093/schbul/sby169>

Strauss, G.P., Esfahlani, F.Z., Galderisi, S., Mucci, A., Rossi, A., Bucci, P., Rocca, P., Maj, M., Kirkpatrick, B., Ruiz, I., Sayama, H., 2019. Network Analysis Reveals the Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 45, 1033–1041. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby133>

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, 96–98. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.09.007>

Strauss, G.P., Horan, W.P., Kirkpatrick, B., Fischer, B.A., Keller, W.R., Miski, P., Buchanan, R.W., Green, M.F., Carpenter, W.T., 2013. Deconstructing Negative Symptoms of Schizophrenia: Avolition-Apathy and Diminished Expression Clusters Predict Clinical Presentation and Functional Outcome. *J. Psychiatr. Res.* 47, 783–790. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.015>

Strauss, G.P., Nuñez, A., Ahmed, A.O., Barchard, K.A., Granholm, E., Kirkpatrick, B., Gold, J.M., Allen, D.N., 2018b. The Latent Structure of Negative Symptoms in



Schizophrenia. JAMA Psychiatry. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2475>

Strauss, G.P., Pelletier-Baldelli, A., Visser, K.F., Walker, E.F., Mittal, V.A., 2020. A review of negative symptom assessment strategies in youth at clinical high-risk for psychosis. *Schizophr. Res.* 222, 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.04.019>

Strauss, G.P., Waltz, J.A., Gold, J.M., 2014. A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 40 Suppl 2, S107-116. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt197>

Stroup, T.S., Olfson, M., Huang, C., Wall, M.M., Goldberg, T., Devanand, D.P., Gerhard, T., 2021. Age-Specific Prevalence and Incidence of Dementia Diagnoses Among Older US Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 78, 632–641. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0042>

Sumiyoshi, C., Narita, Z., Inagawa, T., Yamada, Y., Sueyoshi, K., Hasegawa, Y., Shirama, A., Hashimoto, R., Sumiyoshi, T., 2021. Facilitative Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Semantic Memory Examined by Text-Mining Analysis in Patients With Schizophrenia. *Front. Neurol.* 12, 583027. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.583027>

Sumiyoshi, C., Sumiyoshi, T., Nohara, S., Yamashita, I., Matsui, M., Kurachi, M., Niwa, S., 2005. Disorganization of semantic memory underlies alogia in schizophrenia: an analysis of verbal fluency performance in Japanese subjects. *Schizophr. Res.* 74, 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.05.011>

Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., John, E.R., 1965. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150, 1187–1188. <https://doi.org/10.1126/science.150.3700.1187>

Takeda, K., Sumiyoshi, T., Matsumoto, M., Murayama, K., Ikezawa, S., Matsumoto, K., Nakagome, K., 2018. Neural Correlates for Intrinsic Motivational Deficits of Schizophrenia; Implications for Therapeutics of Cognitive Impairment. *Front. Psychiatry* 9, 178. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00178>

Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Peña-Casanova, J., 2012. [Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA



- young adults Project): norms for the verbal span, visuospatial span, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test and Symbol Digit Modalities Test]. *Neurol. Barc. Spain* 27, 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.020>
- Tamlyn, D., McKenna, P.J., Mortimer, A.M., Lund, C.E., Hammond, S., Baddeley, A.D., 1992. Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychol. Med.* 22, 101–115. <https://doi.org/10.1017/s0033291700032773>
- Tan, E., Neill, E., Tomlinson, K., Rossell, S., 2020. Semantic Memory Impairment Across the Schizophrenia Continuum: A Meta-Analysis of Category Fluency Performance. *Schizophr. Bull. Open* 1. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa054>
- Tan, E.J., Rossell, S.L., 2017a. Disorganised schizotypy is selectively associated with poorer semantic processing in non-clinical individuals. *Psychiatry Res.* 256, 249–252. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.067>
- Tan, E.J., Rossell, S.L., 2017b. Formal thought disorder and neurocognition in schizophrenia: The question of individual mechanisms. *Schizophr. Res.* 190, 189–190. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.039>
- Tan, E.J., Rossell, S.L., 2014. Building a neurocognitive profile of thought disorder in schizophrenia using a standardized test battery. *Schizophr. Res.* 152, 242–245. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.001>
- Tanguay, A.F.N., Palombo, D.J., Love, B., Glikstein, R., Davidson, P.S.R., Renault, L., 2023. The shared and unique neural correlates of personal semantic, general semantic, and episodic memory. *eLife* 12, e83645. <https://doi.org/10.7554/eLife.83645>
- Tominaga, T., Tomotake, M., Takeda, T., Ueoka, Y., Tanaka, T., Watanabe, S., Kameoka, N., Nakataki, M., Numata, S., Izaki, Y., Sumitani, S., Kubo, H., Kaneda, Y., Ohmori, T., 2018. Relationship between social and cognitive functions in people with schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 14, 2215–2224. <https://doi.org/10.2147/NDT.S171207>
- Tschentscher, N., Woll, C.F.J., Tafelmaier, J.C., Kriesche, D., Bucher, J.C., Engel, R.R., Karch, S., 2023. Neurocognitive Deficits in First-Episode and Chronic Psychotic Disorders: A Systematic Review from 2009 to 2022. *Brain Sci.* 13, 299. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020299>



- Tulving, E., 1983. Elements of episodic memory. Oxford University Press, Oxford.
- Turner, D.T., van der Gaag, M., Karyotaki, E., Cuijpers, P., 2014. Psychological Interventions for Psychosis: A Meta-Analysis of Comparative Outcome Studies. *Am. J. Psychiatry* 171, 523–538. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13081159>
- Üçok, A., Direk, N., Kaya, H., Çağlar, N., Çıkrıkçılı, U., Noyan, H., Yokuşoğlu, Ç., Devrim-Üçok, M., 2021. Relationship of negative symptom severity with cognitive symptoms and functioning in subjects at ultra-high risk for psychosis. *Early Interv. Psychiatry* 15, 966–974. <https://doi.org/10.1111/eip.13042>
- Üçok, A., Ergül, C., 2014. Persistent negative symptoms after first episode schizophrenia: A 2-year follow-up study. *Schizophr. Res.* 158, 241–246. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.021>
- Vassos, E., Pedersen, C.B., Murray, R.M., Collier, D.A., Lewis, C.M., 2012. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 38, 1118–1123. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs096>
- Vázquez Morejón, A.J., León Rubio, J.M., Vázquez-Morejón, R., 2023. Sources of social support and clinical and functional evolution of people with schizophrenia. *Int. J. Soc. Psychiatry* 69, 1377–1387. <https://doi.org/10.1177/00207640231164284>
- Veleva, I., Stoychev, K., Stoimenova-Popova, M., Mineva-Dimitrova, E., 2023. Impact of Cognitive Disturbances and Clinical Symptoms on Disability in Patients with Paranoid Schizophrenia: A Study of a Bulgarian Clinical Sample. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 20, 2459. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032459>
- Velthorst, E., Nieman, D.H., Becker, H.E., van de Fliert, R., Dingemans, P.M., Klaassen, R., de Haan, L., van Amelsvoort, T., Linszen, D.H., 2009. Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis. *Schizophr. Res.* 109, 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.02.002>
- Ventura, J., Wood, R.C., Helleman, G.S., 2013. Symptom domains and neurocognitive functioning can help differentiate social cognitive processes in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 39, 102–111. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr067>



- Villodre, R., Sánchez-Alfonso, A., Brines, L., Núñez, A.B., Chirivella, J., Ferri, J., Noé, E., 2006. [Verbal fluency tasks in a Spanish sample of young adults (20-49 years of age): normative data of clustering and switching strategies]. *Neurologia*.
- Vinogradov, S., Kirkland, J., Poole, J.H., Drexler, M., Ober, B.A., Shenaut, G.K., 2003. Both processing speed and semantic memory organization predict verbal fluency in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 59, 269–275. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00200-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00200-1)
- Walton, E., Hibar, D.P., van Erp, T.G., Potkin, S.G., Roiz-Santiañez, R., Crespo-Facorro, B., Suarez-Pinilla, P., Van Haren, N.E., de Zwarte, S.M., Kahn, R.S., Cahn, W., Doan, N.T., Jørgensen, K.N., Gurholt, T.P., Agartz, I., Andreassen, O.A., Westlye, L.T., Melle, I., Berg, A.O., Morch-Johnsen, L., Færden, A., Flyckt, L., Fatouros-Bergman, H., Jönsson, E.G., Hashimoto, R., Yamamori, H., Fukunaga, M., Jahanshad, N., De Rossi, P., Piras, F., Banaj, N., Spalletta, G., Gur, R.E., Gur, R.C., Wolf, D.H., Satterthwaite, T.D., Beard, L.M., Sommer, I.E., Koops, S., Gruber, O., Richter, A., Krämer, B., Kelly, S., Donohoe, G., McDonald, C., Cannon, D.M., Corvin, A., Gill, M., Di Giorgio, A., Bertolino, A., Lawrie, S., Nickson, T., Whalley, H.C., Neilson, E., Calhoun, V.D., Thompson, P.M., Turner, J.A., Ehrlich, S., 2018. Left medial orbitofrontal cortical thinning is associated with negative symptom severity in schizophrenia: a meta-analysis by the ENIGMA-Schizophrenia consortium. *Psychol. Med.* 48, 82–94. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001283>
- Wang, B., Zartaloudi, E., Linden, J.F., Bramon, E., 2022. Neurophysiology in psychosis: The quest for disease biomarkers. *Transl. Psychiatry* 12, 100. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01860-x>
- Wang, Z., Ling, Y., Wang, Y., Zhu, T., Gao, J., Tang, X., Yu, M., Zhou, C., Xu, Y., Zhang, Xiaobin, Zhang, Xiangrong, Fang, X., 2023. The Role of Two Factors of Negative Symptoms and Cognition on Social Functioning in Male Patients with Schizophrenia: A Mediator Model. *Brain Sci.* 13, 187. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020187>
- Watson, P., Zhang, J.-P., Rizvi, A., Tamaiev, J., Birnbaum, M.L., Kane, J., 2018. A meta-analysis of factors associated with quality of life in first episode psychosis. *Schizophr. Res.* 202, 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.013>



Weinberger, D.R., Berman, K.F., Zec, R.F., 1986. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. Arch. Gen. Psychiatry 43, 114-124. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1986.01800020020004>

Weinberger, D.R., Torrey, E.F., Neophytides, A.N., Wyatt, R.J., 1979. Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 36, 735-739. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780070013001>

Willhite, R.K., Niendam, T.A., Bearden, C.E., Zinberg, J., O'Brien, M.P., Cannon, T.D., 2008. Gender differences in symptoms, functioning and social support in patients at ultra-high risk for developing a psychotic disorder. Schizophr. Res. 104, 237-245. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.05.019>

Yuan, K., Steedle, J., Shavelson, R., Alonzo, A., Oppezzo, M., 2006. Working memory, fluid intelligence, and science learning. Educ. Res. Rev. 1, 83-98. <https://doi.org/10.1016/j.edurev.2006.08.005>

Yung, A.R., Yuen, H.P., McGorry, P.D., Phillips, L.J., Kelly, D., Dell'Olio, M., Francey, S.M., Cosgrave, E.M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K., Buckby, J., 2005. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. Aust. N. Z. J. Psychiatry 39, 964-971. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01714.x>

Zanelli, J., Mollon, J., Sandin, S., Morgan, C., Dazzan, P., Pilecka, I., Reis Marques, T., David, A.S., Morgan, K., Fearon, P., Doody, G.A., Jones, P.B., Murray, R.M., Reichenberg, A., 2019. Cognitive Change in Schizophrenia and Other Psychoses in the Decade Following the First Episode. Am. J. Psychiatry 176, 811-819. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091088>

Zubin, J., 1950. Symposium on statistics for the clinician. J. Clin. Psychol. 6, 1-6. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(195001\)6:1<1: AID-JCLP2270060102>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1097-4679(195001)6:1<1: AID-JCLP2270060102>3.0.CO;2-O)



Código seguro de Verificación : GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7 | Puede verificar la integridad de este documento en la siguiente dirección : <https://sede.administracionespUBLICAS.gob.es/valida>

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespUBLICAS.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

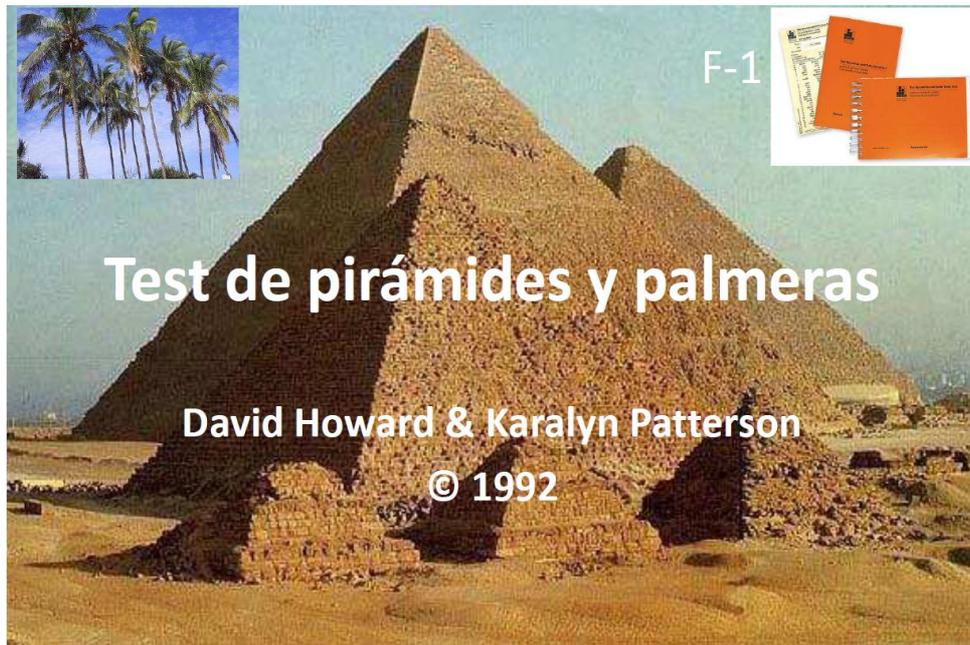
**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

## 8. ANEXOS

### 8.1 Test de Pirámides y Palmeras



## Forma 1. Tres imágenes

**INSTRUCCIONES:** Aquí hay 3 imágenes. Tienes que decidir cuál de estas dos que están abajo va con la que está arriba. ¿Es ésta o es ésta? (se señalan las imágenes correspondientes). La respuesta puede ser verbal o señalando, según sea el caso.

Se presenta el primer ensayo de práctica P1 (CHALECO / MOÑO – COLLAR)

Si la R es correcta se dice: *Correcto, van juntas porque el chaleco y el moño los usan los hombres.*

Si la R es incorrecta se dice: *No, el moño va con el chaleco porque los dos los usan los hombres.*

En el segundo ensayo de práctica (P2) se presenta la triada (BOTELLA / TAZA-VASO) y se dice: *Ahora vamos a intentar con estas tres imágenes ¿Cuál de estas de abajo va con la imagen de arriba?* (se señalan).

Si la R es correcta se dice: *Bien, vaso y botella van juntos porque normalmente te sirves el contenido en un vaso.*

Si la R es incorrecta se dice: *No, es ésta (se señala la imagen del vaso) porque normalmente te sirves el contenido de una botella, como un refresco en un vaso.*

Se procede de la misma manera en el tercer ensayo de práctica. *Ahora vamos a intentar con estas tres imágenes ¿Cuál de estas imágenes va con la imagen de arriba?* (se señalan).

Si la R es correcta se dice: *Correcto, porque al payaso y al león los puedes encontrar en el circo.*

Si la R es incorrecta se dice: *No, es ésta. Van juntas porque en el circo puedes encontrar al payaso y al león pero no a la jirafa.*

**DEBE ASEGURARSE QUE EL S ENTIENDE PERFECTAMENTE LO QUE TIENE QUE HACER, PORQUE EN LOS ÍTEMS DE LA PRUEBA NO SE PUEDE DAR NINGUNA RETROALIMENTACIÓN.**

Si durante la prueba el S explica por qué van juntas las imágenes se le debe reiterar: *Sólo tienes que escoger cuál de estas dos imágenes va con la de arriba.* Si el S se muestra inseguro debe animarse a que adivine. Cuando el S francamente se niegue a dar una respuesta, se le asigna un puntaje de respuesta al azar (0.5) pero se deben aplicar todos los reactivos.

El puntaje total es la suma de las respuestas correctas (1.0) más los ensayos de 0.5 por rechazos. Un puntaje de 26/52 se esperaría por respuestas al azar. Un puntaje de 33 es mejor que el azar a un nivel de significancia de  $p < 0.05$ ; 35 corresponde a un nivel de  $p < 0.01$  y 38 a un valor de  $p < 0.001$  (Test binomial; probabilidad de una sola cola).

**INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.** Para realizar correctamente la tarea los S necesitan: 1) reconocer los 3 ítems presentados en cada ensayo, 2) Recuperar la información conceptual/semántica contenida en los ítems y 3) Realizar la asociación focalizando en la propiedad semántica específica que se asocia con el estímulo muestra e ignorar otra información semántica tal como la semejanza entre los estímulos de igualación. Deben, en consecuencia distinguirse las alteraciones del reconocimiento de las palabras, la alteración en la semántica de la palabra y las alteraciones del sistema semántico.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular



# Ensayos de práctica

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

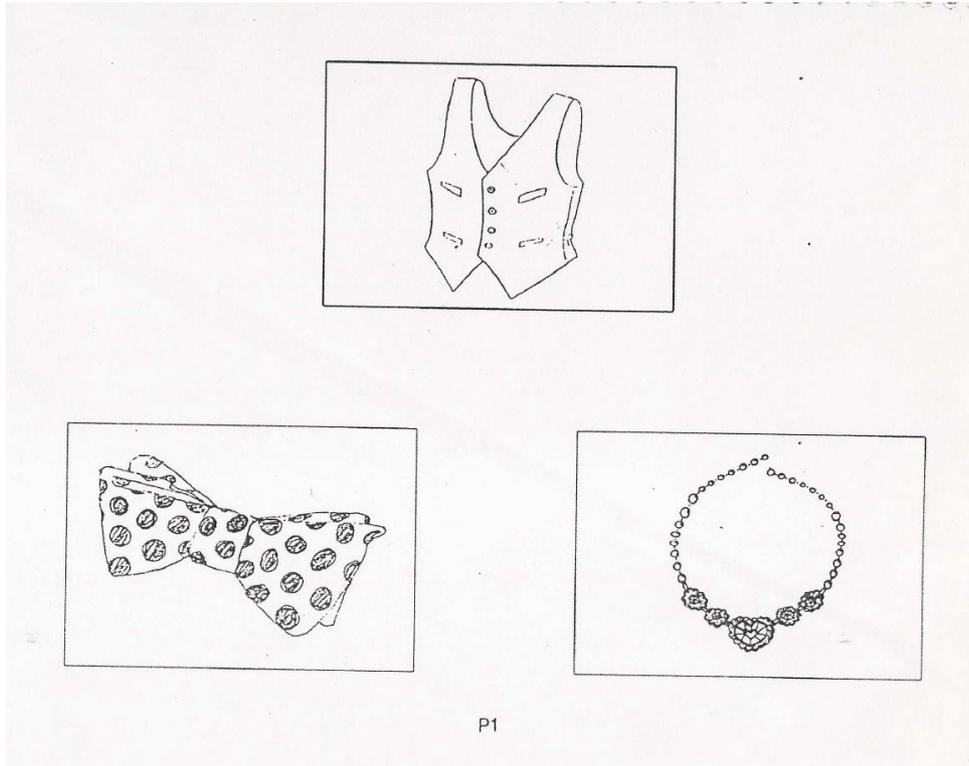
DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespolicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**





ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

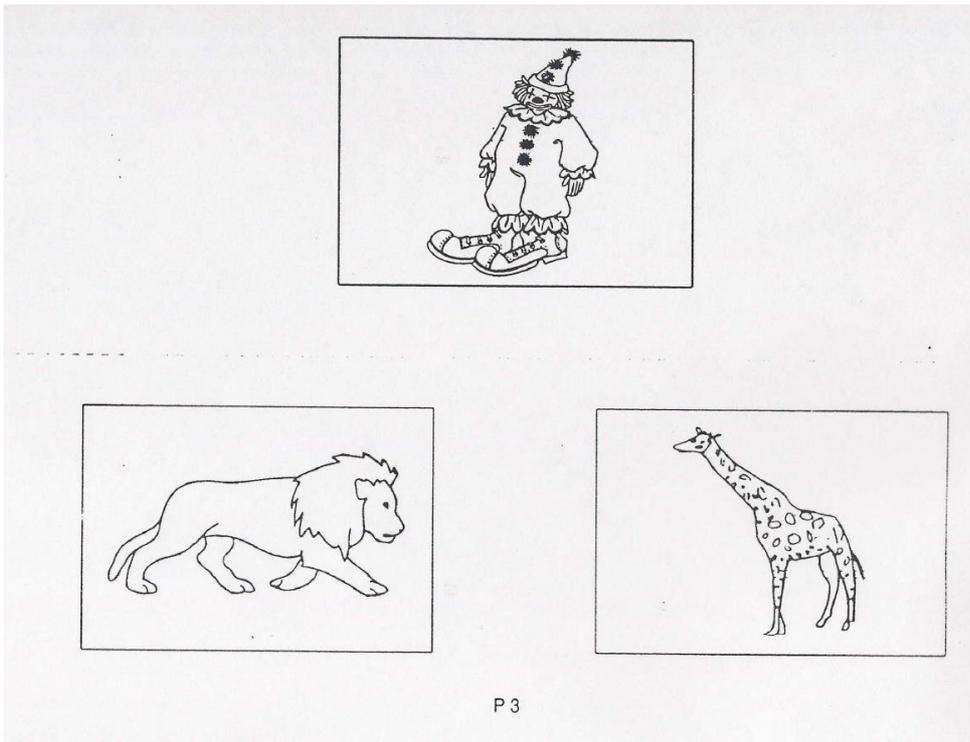
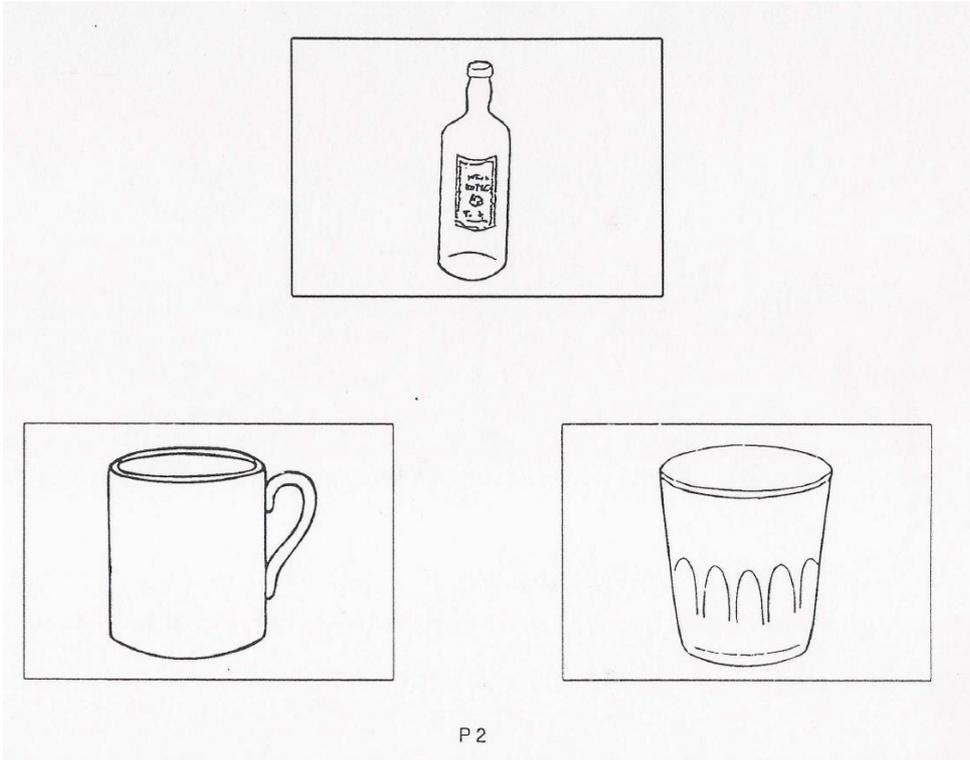
DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular





# INICIO DE LA PRUEBA

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

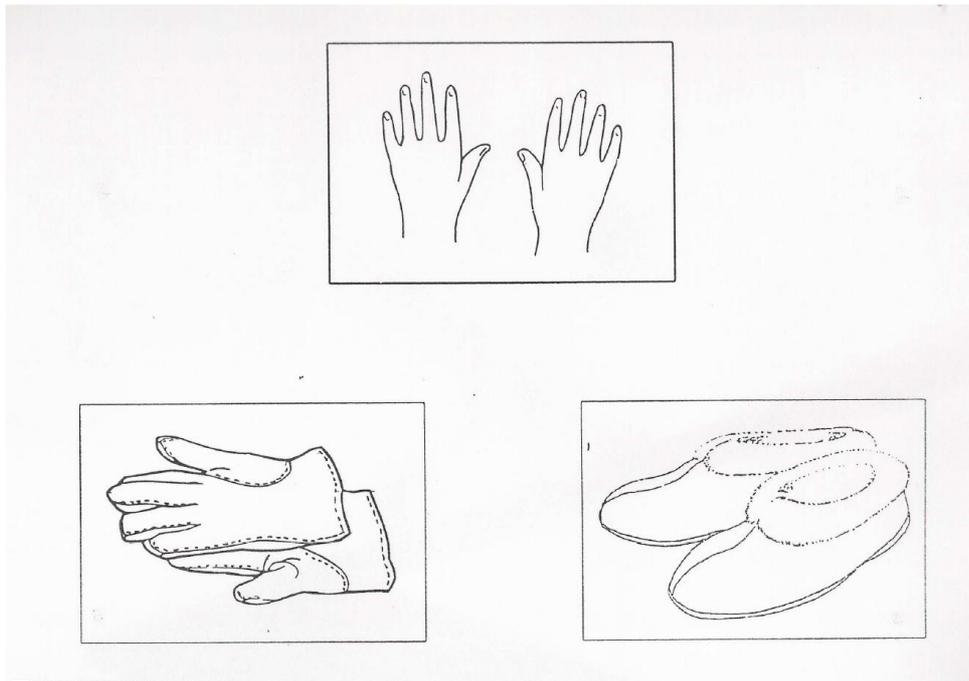
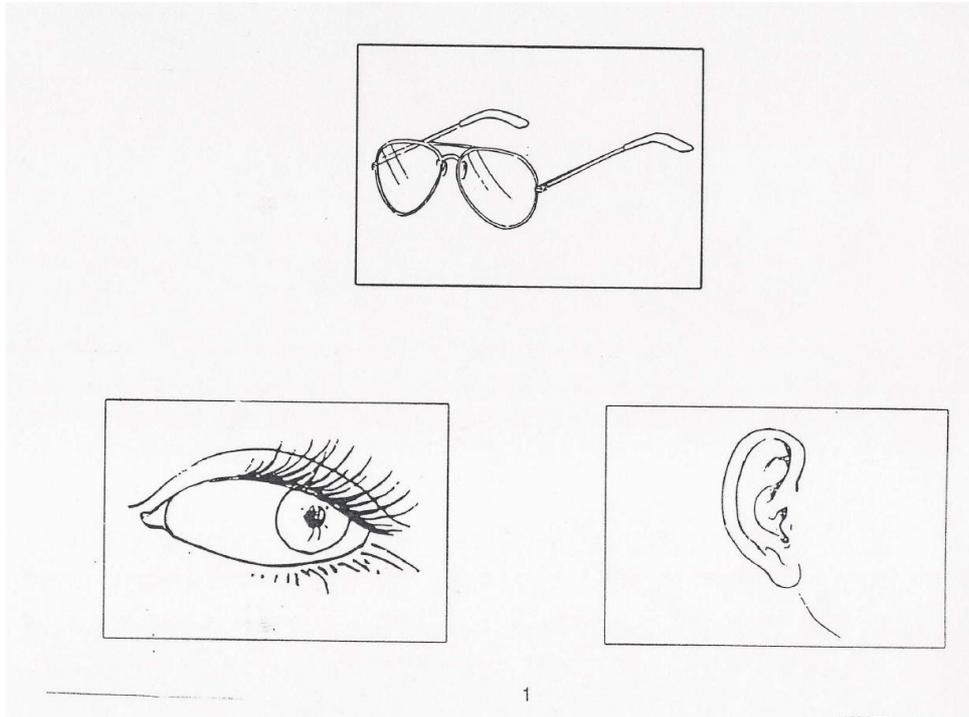
<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

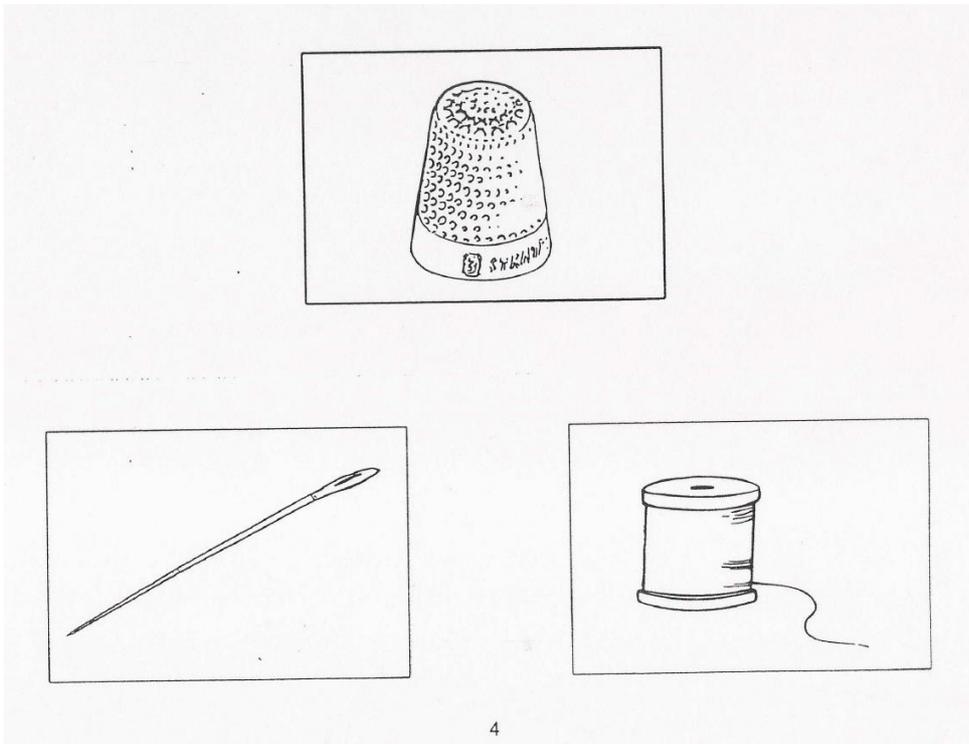
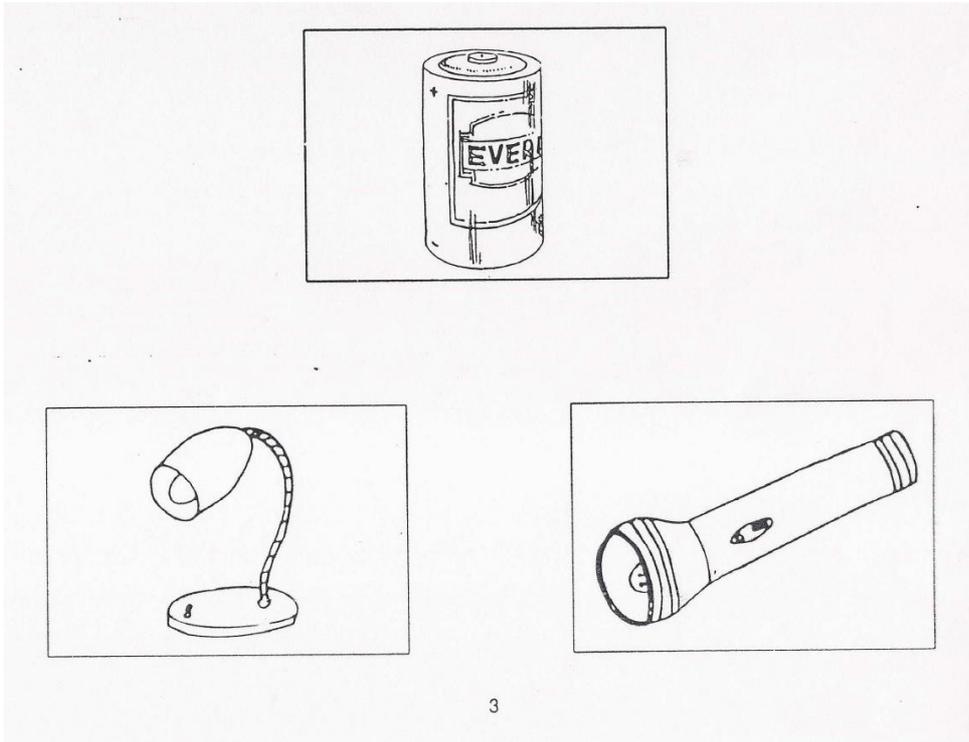
FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7





ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

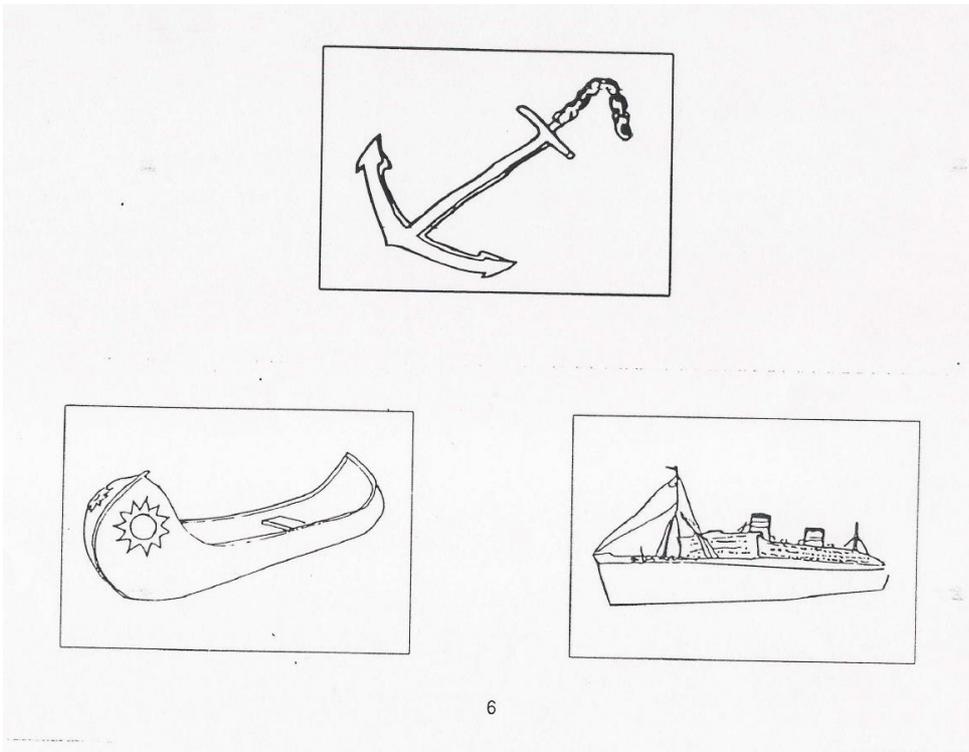
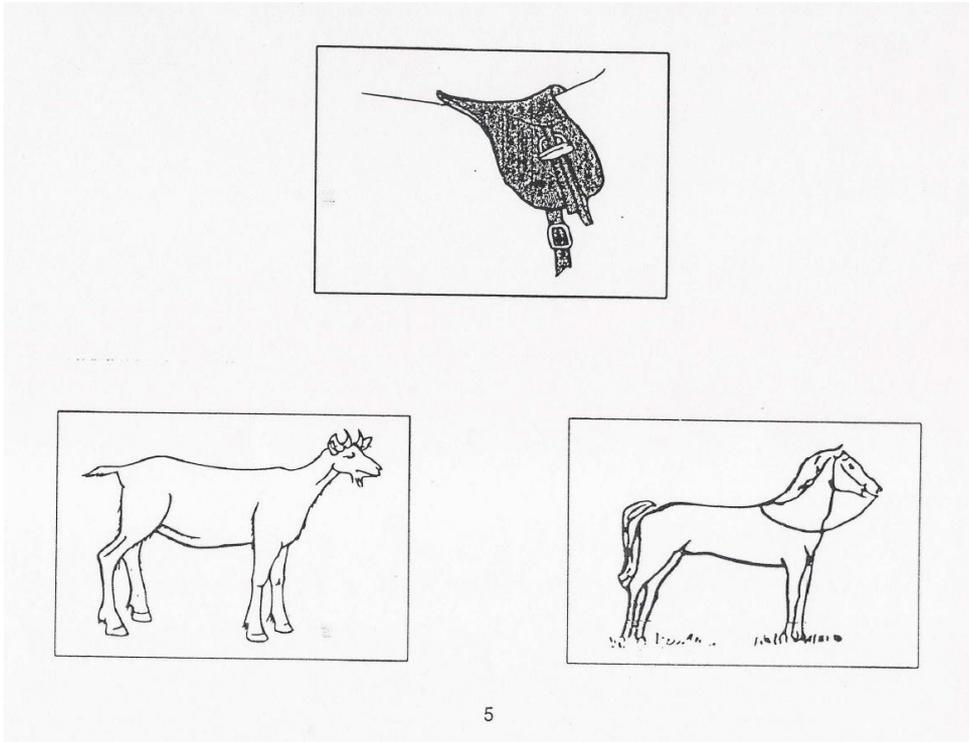
DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

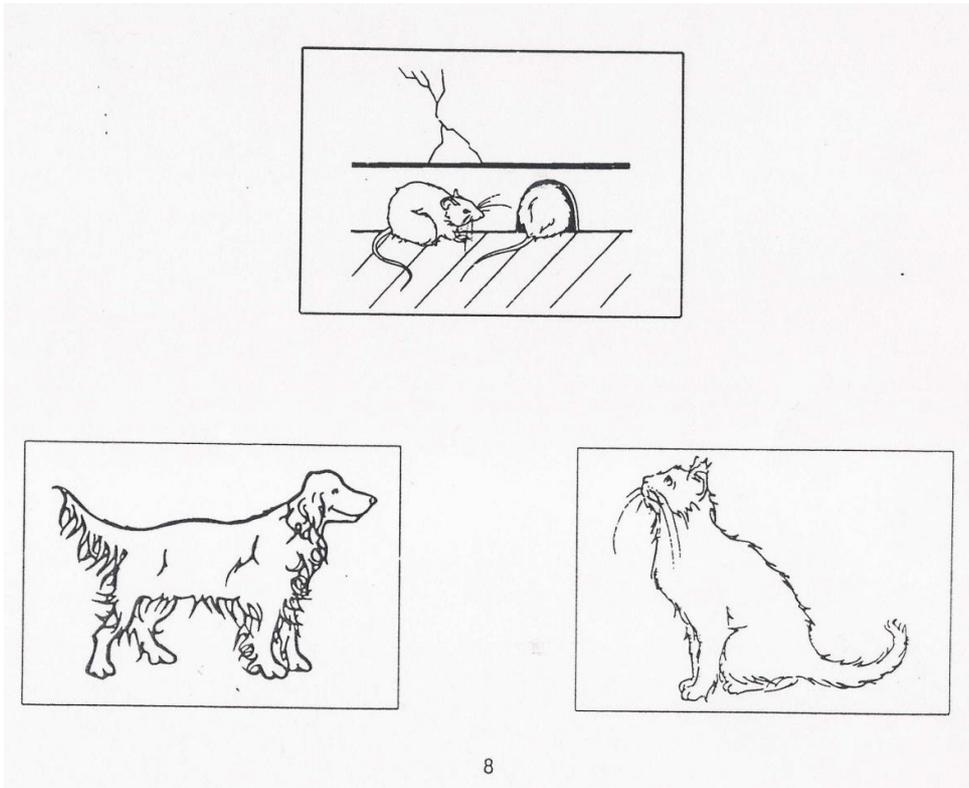
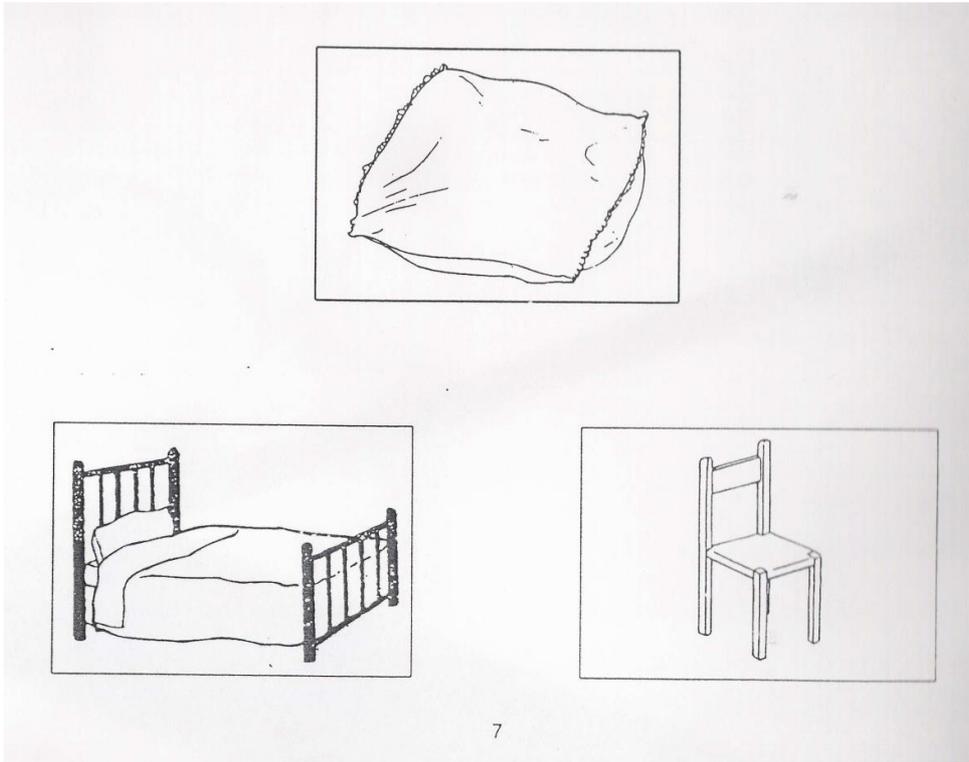
<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular







ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular



# TEST PIRÁMIDES Y PALMERAS

Howard D, Patterson K (1992)

*Test de acceso semántico de palabras e imágenes*

NOMBRE: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ FECHA NAC: \_\_\_\_\_

FECHA TEST \_\_\_\_\_

VERSIÓN:

- |                                 |                                    |
|---------------------------------|------------------------------------|
| 1 3 imágenes                    | 4 1 imagen, 2 palabras escritas    |
| 2 3 palabras escritas           | 5 1 palabra hablada, 2 imágenes    |
| 3 1 palabra escrita, 2 imágenes | 6 1 palabra hablada, 2 p. escritas |

P1	<b>pajarita</b>	collar	25	<b>gusano</b>	serpiente
P2	taza	<b>vaso</b>	26	<b>iglesia</b>	saca
P3	<b>león</b>	girafa	27	<b>buho</b>	p. carpintero
1	<b>ojo</b>	oído	28	botas	<b>zapatillas</b>
2	<b>guant</b>	zapatillas	29	martillo	<b>sierra</b>
3	lámpara	<b>linterna</b>	30	<b>gallina</b>	cisne
4	<b>aguja</b>	hilo	31	<b>nubes</b>	sol
5	cabra	<b>caballo</b>	32	estrella	<b>luna</b>
6	canoa	<b>barco</b>	33	<b>jaula</b>	perrera
7	<b>cama</b>	silla	34	ratones	<b>ovejas</b>
8	perro	<b>gato</b>	35	<b>tornillo</b>	clavo
9	cebolla	<b>manzana</b>	36	<b>gato</b>	perro
10	<b>iglú</b>	casa	37	lengua	<b>corazón</b>
11	bombilla	<b>vela</b>	38	<b>soldados</b>	esquima
12	<b>palmera</b>	pino	39	niña	<b>bebé</b>
13	<b>iglesia</b>	castillo	40	burro	<b>cerdo</b>
14	coche	<b>autobús</b>	41	cama	<b>cuna</b>
15	abeja	<b>araña</b>	42	<b>vaca</b>	toro
16	narciso	<b>tulipán</b>	43	<b>barbilla</b>	nariz
17	cordero	<b>burro</b>	44	puerta	<b>ventana</b>
18	<b>fuego</b>	radiador	45	luna	<b>sol</b>
19	conejo	<b>ratón</b>	46	<b>bicicleta</b>	coche
20	<b>dedo</b>	pulgar	47	manos	<b>pies</b>
21	<b>perro</b>	gato	48	<b>fuego</b>	vela
22	iglesia	<b>castillo</b>	49	<b>payaso</b>	alcalde
23	<b>mariposa</b>	libélula	50	mesa	<b>pupitre</b>
24	perros	<b>ovejas</b>	51	lápiz	<b>pluma</b>
			52	barca	<b>kayac</b>
<b>observaciones</b>			<b>TOTAL correctos</b>		



Código seguro de Verificación : GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7 | Puede verificar la integridad de este documento en la siguiente dirección : <https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

ÁMBITO- PREFIJO

**GEISER**

Nº registro

**REGAGE24e00032781393**

CSV

**GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7**

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

**<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>**

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

**06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular**



GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

## 8.2 Escala de Funcionamiento Social. Versión de 15 ítems

Anexo 1	Escala reducida de Funcionamiento Social (SFS)	
<b>Aislamiento - Actividades sociales</b>		
¿Con qué frecuencia sale de casa? (por cualquier razón) (FS24 = 0, 1, 2, 3)	0 = Nunca 1 = Raramente 2 = A veces 3 = A menudo	
¿Cómo reacciona ante la presencia de extraños? (FS25 = 0, 1, 2, 3)	0 = Los evita 1 = Se siente nervioso 2 = Los acepta 3 = Le agradan	
<b>Comunicación interpersonal</b>		
En estos momentos, ¿le resulta fácil o difícil hablar con la gente? (FS34 = 0, 1, 2, 3)	3 = Bastante fácil 2 = Normal 1 = Bastante difícil 0 = Muy difícil	
Conducta prosocial: marque en cada columna la frecuencia con la que ha participado en cualquiera de las siguientes actividades durante los últimos 3 meses		
Exposición (FS76 = 0, 1, 2, 3)	0 = Nunca 1 = Raramente 2 = A veces 3 = A menudo	
Ir a fiestas (FS714 = 0, 1, 2, 3)	0 = Nunca 1 = Raramente 2 = A veces 3 = A menudo	
Discoteca (FS716 = 0, 1, 2, 3)	0 = Nunca 1 = Raramente 2 = A veces 3 = A menudo	
Asistir a alguna actividad de la iglesia (FS723 = 0, 1, 2, 3)	0 = Nunca 1 = Raramente 2 = A veces 3 = A menudo	
<b>Independencia - Ejecución</b>		
Marque en cada ítem la frecuencia con que ha realizado las siguientes actividades durante los últimos 3 meses		
Lavar la propia ropa (FS44 = 0, 1, 2, 3)	0 = Nunca 1 = Raramente 2 = A veces 3 = A menudo	
Utilizar dinero (FS410 = 0, 1, 2, 3)	0 = Nunca 1 = Raramente 2 = A veces 3 = A menudo	



Anexo 1	Escala reducida de Funcionamiento Social (SFS) (continuación)
Disponer y administrar el propio dinero (FS411 = 0, 1, 2, 3)	0 = Nunca 1 = Raramente 2 = A veces 3 = A menudo
<b>Independencia – Competencia: decir si es capaz de hacer</b>	
Cocinar para sí mismo (FS54 = 0, 1, 2, 3)	3 = Adecuadamente, no necesita ayuda 2 = Necesita ayuda o que le estimulen 1 = Incapaz. Necesita mucha ayuda 0 = No sabe
Fregar los platos, etc. (FS59 = 0, 1, 2, 3)	3 = Adecuadamente. No necesita ayuda 2 = Necesita ayuda o que le estimulen 1 = Incapaz. Necesita mucha ayuda 0 = No sabe
Actividades del tiempo libre: marque donde corresponda en cada columna para indicar con qué frecuencia ha hecho alguna de las siguientes actividades durante los últimos 3 meses	
Arreglar cosas (bici, coche, etc.) (FS69 = 0, 1, 2, 3)	0 = Nunca 1 = Raramente 2 = A veces 3 = A menudo
<b>Empleo – Ocupación</b>	
¿Tiene usted en estos momentos un empleo regular? (Incluye terapia ocupacional, rehabilitación o cursos de reciclaje) (FS81 = 1, 2)	1 = Sí 2 = No
¿Está usted dado de baja como incapacitado? (FS82 = 1, 2)	1 = Sí 2 = No

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

REGAGE24e00032781393

CSV

GEISER-07e5-d06e-1f16-61e6-d028-e4a6-8664-8cb7

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

06/05/2024 08:06:02 Horario peninsular

