



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Caracterización clínica y biológica de la esquizofrenia con predominio de síntomas negativos

Alicia Valiente Gómez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y BIOLÓGICA DE LA ESQUIZOFRENIA CON PREDOMINIO DE SÍNTOMAS NEGATIVOS.

Tesis presentada por

Alicia Valiente Gómez, MD

Para optar al grado de doctor otorgado por la Universitat de Barcelona

Dirigida por

Dr. Miguel Bernardo Arroyo, MD, PhD

Hospital Clínic de Barcelona

y

Dra. Edith Pomarol-Clotet, MD, PhD

FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona

Programa de Doctorado: Medicina
Línea: Neurociències clíniques i experimentals
Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona

*Dedicada a mi familia, a Sito y a mi hijo Biel.
Sin vosotros no hubiera sido posible, gracias.*

Contenido

AGRADECIMIENTOS.....	4
ACRÓNIMOS	6
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN GENERAL	8
1.1. Introducción histórica del concepto de esquizofrenia	8
1.2. Definición y sintomatología de la esquizofrenia	10
1.3. Evaluación de los síntomas negativos en la esquizofrenia	12
1.4. El papel de los marcadores biológicos en la esquizofrenia	13
1.5. Objetivos de la tesis doctoral.....	18
EXPERIMENTO 1: VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA ESCALA DE EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS SÍNTOMAS NEGATIVOS (CAINS).....	19
2.1. Objetivos e Hipótesis.....	19
2.2. Sujetos y Método	19
2.2.1. Sujetos	19
2.2.2. Método.....	20
2.3. Análisis estadístico	21
2.4. Resultados.....	22
2.4.1. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra	22
2.4.2. Fiabilidad interevaluador	23
2.4.3. Consistencia interna.....	24
2.4.4. Validez convergente	24
2.4.5. Validez discriminante	25
2.4.6. Estructura de la CAINS	27
EXPERIMENTO 2: COMPARACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE BDNF EN ESQUIZOFRENIA DEFICITARIA Y NO DEFICITARIA Y CONTROLES SANOS	28
3.1. Objetivos e Hipótesis.....	28
3.2. Sujetos y Método	28
3.2.1. Sujetos	28
3.2.2. Método.....	29
3.3. Análisis estadístico	30
3.4. Resultados.....	31
DISCUSIÓN GENERAL	33
5.1. Resumen de los resultados de los dos experimentos	33
5.2. Fortalezas.....	36
5.3. Limitaciones	37
IMPLICACIONES Y LÍNEAS FUTURAS	38
CONCLUSIONES.....	40
ARTÍCULOS.....	42
6.1. Validación de la Versión Española de la Escala de Valoración Clínica de los Síntomas negativos (CAINS)	42
6.2. Comparación de los niveles séricos de BDNF en esquizofrenia deficitaria y no deficitaria y controles sanos	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
MÉRITOS Y PREMIOS PROFESIONALES EN RELACIÓN CON LOS ARTÍCULOS DE ESTA TESIS DOCTORAL:	57
ANEXO	58
Escala de Valoración Clínica de los Síntomas Negativos (CAINS)	58

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral ha sido posible gracias al trabajo y esfuerzo de muchos compañeros que han colaborado en los dos trabajos publicados y presentados en esta tesis entre los años 2009 y 2015.

Voy a plasmar mis agradecimientos en orden cronológico ya que creo que este trabajo ha podido ver la luz por el número de experiencias que he ido acumulando durante mi aún corta vida profesional. Empezaré dirigiendo mis primeros agradecimientos a aquellos colegas con los que compartí los años comprendidos entre 2005 y 2009, durante los que transcurrió mi residencia en psiquiatría en el Hospital General de Vic. Ellos fueron los que despertaron mi interés en la investigación y me ayudaron a tomar el camino que posteriormente elegí. Gracias a todos ellos. Me gustaría hacer una especial mención a Paco Arrufat y M^aJosé Álvarez, por haberme motivado especialmente a ello y haberme orientado en mis primeros pasos a seguir para iniciar este satisfactorio camino.

También quiero agradecer su colaboración y apoyo a los compañeros del Programa Esquizofrènia Clínic, con los que tuve el placer de compartir mi carrera investigadora durante el periodo entre 2009 y 2012, y que pusieron su “granito de arena” para que el estudio 2 pudiera llevarse a cabo. Me gustaría extender mi agradecimiento a la Dra. Amalia Lafuente y al profesor Frederic Màrmol, del Departamento de Farmacología de la Universitat de Barcelona, por su apoyo tanto en el desarrollo del mismo estudio como por sus aportaciones en el proceso de elaboración del artículo científico. Por último hacer este agradecimiento extensible al Dr. Benedikt L. Amann, psiquiatra investigador de FIDMAG y psiquiatra adjunto del Hospital Benito Menni, por su valiosa ayuda en el proceso de elaboración y revisión de este artículo. Gracias a todos ellos este trabajo pudo ser publicado poco más de un año después de mi marcha del Hospital Clínic de Barcelona.

Agradecer seguidamente a mis compañeros de FIDMAG su acogida, colaboración y soporte durante los años 2013-2014 durante los que he trabajado con ellos gracias a una beca Rio Hortega que me fue concedida en la Fundación y con los que he podido aprender y he adquirido todos mis conocimientos de neuroimagen en psiquiatría y llevar a cabo el estudio 1 de esta tesis doctoral. Agradecerle especialmente a Salvador Sarró, Edith Pomarol-Clotet y Peter McKenna que confiaran en mí para coordinar y liderar el estudio 1, y agradecerles también todo su soporte y ayuda para que éste se pudiera llevar a cabo. También agradecer tanto a la dirección como a los colegas y compañeros del Hospital Benito Menni que me han permitido y ayudado a llevar a cabo el proyecto en esta institución, tanto por su aprobación a nivel institucional como por su colaboración directa en el reclutamiento de pacientes. Una mención especial a los compañeros del Hospital de Garrapinillos de Zaragoza, por su dedicación y esfuerzo en el reclutamiento y evaluación de pacientes para este proyecto. Ha sido un placer conocerlos y trabajar con ellos.

Agradecer a mis directores de tesis, el Dr. Miquel Bernardo y la Dra. Edith Pomarol-Clotet su apoyo, asesoramiento y tutoría de esta tesis doctoral. Destacar su estupenda predisposición y accesibilidad en todo momento y su guía continua para que pudiera finalizarla exitosamente.

Quiero agradecer a mi familia el apoyo que me ha proporcionado durante todos estos años y la motivación tan necesaria que he recibido de ellos que me ha dado coraje y empuje para continuar adelante en los momentos más difíciles. Gracias a ti Sito por tu apoyo incondicional y a mis padres por todo su soporte y ayuda especialmente en la recta final de la elaboración de esta tesis.

Y por último, pero no por ello menos importante sino que diría que es el principal agradecimiento de esta tesis doctoral, es a todos los pacientes que han participado en los dos estudios. Gracias a su colaboración desinteresada esta tesis ha sido posible. Así que es gracias a ellos y para ellos.

ACRÓNIMOS

BDNF: *Brain Derived neurotrophic Factor*

BNSS: Escala Breve para los Síntomas Negativos

BPRS: *Brief Psychiatric Rating Scale*

CAINS: Entrevista Clínica de Evaluación de Síntomas Negativos

CAT: Catalasa

CCI: Coeficiente de correlación intraclase

CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades, décima versión correspondiente a la versión en español de la ICD (en inglés), siglas de *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)

CGI: Clínica Global de Deterioro

DSM-V: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (en inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

ESRS: *Extrapyramidal Symptoms Rating Scale*

FGA: Antipsicóticos de primera generación

GAF: Evaluación Mundial de la escala de Funcionamiento

GLM: Modelo lineal general

GP: Peroxidasa glutation

NGF: *Nerve Grown Factor* o Factor de crecimiento nervioso

NIMH: Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos

NO: Óxido nítrico

NSA-16: Escala de 16-ítems de evaluación de síntomas negativos

PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*

PANSS-D: Subescala de Depresión de la PANSS

SADC: Versión española de la Escala de Depresión de Calgary para la esquizofrenia

SANS: *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*

SD: Desviación estándar

SGA: Antipsicóticos de segunda generación

SOD: Dismutasa superóxida

TBARS: Sustancias reactivas tiobarbitúricas

RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno que ha sido ampliamente estudiado y en el que la aparición de los primeros fármacos antipsicóticos, a partir de la década de los 50, resultó una gran revolución en el control de muchos de los síntomas que comporta, como son los delirios y las alucinaciones, conocidos también como síntomas positivos. Pero el papel de los fármacos antipsicóticos sobre los llamados síntomas negativos de la esquizofrenia (apatía, abulia, escasa implicación en actividades sociales y disminución de la expresividad emocional) ha sido mucho más limitado, teniendo escaso impacto sobre ellos. Esto ha hecho que grandes esfuerzos se hayan dirigido a la búsqueda de nuevas dianas de tratamiento y nuevas estrategias terapéuticas orientadas a la mejoría de los síntomas negativos.

La correcta tipificación de los síntomas negativos resulta un aspecto clave a la hora de buscar nuevas estrategias de tratamiento. En las últimas décadas se han desarrollado diversas escalas clínicas para su cuantificación y medida, pero su uso ha evidenciado claras limitaciones psicométricas. Ante este panorama, recientemente se han elaborado nuevas escalas clínicas que, sin estas limitaciones, nos permiten cuantificar de manera más eficaz estos síntomas. Entre ellas, la versión inglesa de la escala CAINS (Entrevista Clínica de Evaluación de Síntomas Negativos) ha demostrado unas características óptimas en la cuantificación de los síntomas negativos.

Por otro lado, la búsqueda de marcadores biológicos periféricos con el objetivo de predecir el pronóstico, evolución, respuesta al tratamiento y clasificar mejor los trastornos psiquiátricos también ha sido un foco para la investigación en psiquiatría. Marcadores inflamatorios, inmunológicos o neurotróficos han sido objeto de estudio con este propósito. Se ha evidenciado que algunos factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), podrían tener un papel clave en la etiología y/o fisiopatología de las enfermedades mentales, y en concreto en la esquizofrenia.

En este contexto, se considera que establecer una tipificación más exhaustiva de los síntomas negativos de la esquizofrenia es un tema de elevado interés en el campo de la esquizofrenia. Por ello, los esfuerzos de esta tesis doctoral se han centrado en la **tipificación de los síntomas negativos de la esquizofrenia**; por un lado en la **tipificación clínica**, a través de la traducción al español y validación de la versión española de la escala CAINS para la medida de los síntomas negativos de la esquizofrenia, presentada en el experimento 1, y la **tipificación biológica**, a través de la búsqueda de un biomarcador sanguíneo periférico (BDNF) que se asocie a los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia, presentada en el experimento 2 de esta tesis doctoral.

INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1. Introducción histórica del concepto de esquizofrenia

El concepto de esquizofrenia se remonta a la conocida definición del psiquiatra alemán Emil Kraepelin (1856-1926) de *dementia praecox* [1], pero no hay que olvidar que anteriormente Benedict Augustin Morel (1809-1873) ya había descrito el término de *démence stupide o stupidité aboutissant à la démence* que utilizó para diagnosticar algunos casos de jóvenes que se caracterizaban por presentar actitudes, gestos y lenguaje estereotipados y un negativismo evidente; síndrome que además observó que evolucionaba rápidamente hacia una pérdida de las facultades mentales y, en definitiva, hacia la demencia [2, 3]. Pero no fue hasta 1860 que Morel utilizó por primera vez el término *démence précoce* para referirse a la evolución de un joven paciente que inició con un deterioro de su actividad habitual, invadido por un estado que él denominó de "torpeza próxima al embrutecimiento (*hébètement*)" y cuya evolución describió como "una inmovilización súbita de todas las facultades, una demencia precoz, que indican que el joven sujeto ha alcanzado el término de su vida intelectual" [2, 4].

Años más tarde, Kraepelin acuñó el término *dementia praecox* como una entidad nosológica diferenciada y más ambiciosa que la que utilizó Morel, con la intención de establecer diferencias con otras enfermedades mentales y estados psicopáticos degenerativos [5, 6]. Kraepelin completó esta definición diferenciando dos formas evolutivas de la demencia precoz: la progresiva, que conducía a un deterioro permanente, y la que cursaba con brotes y sin un déficit irreversible [3]. Posteriormente, fue "dejando de lado" el concepto único de formas paranoides y agrupó dentro del mismo término las formas hebefrénica y catatónica. Elaboró un concepto que comprendía "un conjunto de cuadros clínicos que tienen la particularidad común de conducir a estados de un deterioro psíquico característico" [3, 7]. Y, así, también incluyó toda una serie de síntomas deficitarios –deterioro afectivo, apatía, indiferencia, desorganización del pensamiento, disgregación psíquica, etc.– como las manifestaciones nucleares de la *dementia praecox*, a las que se asociaba un conjunto variable de síntomas accesorios como las ideas delirantes, las alucinaciones o los trastornos psicomotores [3].

A partir de 1911 el psiquiatra suizo Eugen Bleuler (1857-1940) introdujo el neologismo "esquizofrenia" (que significa literalmente, "mente escindida") centrando la caracterización del cuadro no en su evolución, sino en lo que él consideraba el rasgo psicopatológico fundamental: la escisión del yo.

Schneider, a partir de 1950, invirtió la jerarquía entre los síntomas fundamentales y accesorios de Bleuler y aisló una serie de experiencias psicóticas que denominó de "primer rango" por su utilidad para detectar la presencia de lo esquizofrénico. Estos síntomas incluían "la sonorización del pensamiento, la audición de voces que opinan y replican al sujeto, la audición de voces que comentan sus acciones, las experiencias corporales de influencia, el robo del pensamiento y otras influencias ejercidas sobre el pensamiento, la difusión del pensamiento, la percepción delirante y la convicción de ser influenciado en los sentimientos, tendencias y voliciones" [3, 8]. Y así la aportación de

Schneider conformó el tercer pilar del concepto de esquizofrenia [9, 10] junto con el deterioro kraepeliniano y a la desorganización bleuleriana.

Pero la división entre síntomas positivos y negativos no llega hasta 1853 que John Russell Reynolds, estudiando la epilepsia, publicó un artículo en el que distinguía entre síntomas positivos que consideraba como "meras acciones vitales modificadas", y negativos, que consideraba "como la negación de propiedades vitales" [11-13]. En 1942, De Clérambault trasladó esta división al ámbito psiquiátrico. Él solía considerar los síntomas positivos como fenómenos intrusivos (alucinaciones y delirios) y los síntomas negativos como fenómenos inhibitorios (deterioro del pensamiento y la atención) [11, 13, 14]. Esta clasificación permaneció casi desapercibida durante el siglo XX pero volvió a tener su auge a partir de los años ochenta con los trabajos de Tim Crow [11, 15].

Crow consideraba que los síntomas positivos y negativos eran las manifestaciones de dos procesos patológicos diferentes en el cerebro, uno asociado con la esquizofrenia aguda, que era potencialmente reversible y que, posiblemente, tenía una base en la anormalidad neuroquímica; y el otro que definía un grupo de enfermedades con un pronóstico grave, y que Crow especulaba que podrían reflejar cambios estructurales irreversibles en el cerebro [16]. Nancy Coover Andreasen, posteriormente, propuso un modelo similar, utilizando análisis de correlaciones aplicada a los síntomas [17-19].

En 1987, Peter F. Liddle utilizando análisis factorial, en vez de análisis por correlaciones, conformó un modelo tridimensional caracterizado por síntomas positivos, síntomas negativos y síndrome de desorganización [20], siendo éste el modelo que ha tenido más aceptación por otros investigadores.

En los últimos años ha habido muchos autores que han dedicado importantes esfuerzos a seguir estudiando y definiendo las características de la esquizofrenia en función del perfil de síntomas predominantes, con el objetivo de encontrar nuevos tratamientos y/o terapias específicas en función de estos perfiles.

Desde un punto de vista clínico, la subdivisión de la esquizofrenia en deficitaria y no deficitaria ha sido una reciente, influyente y útil aportación clínica a la psiquiatría [21].

Si repasamos brevemente de donde procede este término, fue introducido por el Dr. William Carpenter en la década de los 80 [22] sugiriendo una neuropatología distinta para el síndrome deficitario. Carpenter y colaboradores distinguieron el síndrome deficitario del no deficitario en diferentes factores etiológicos como el aumento de nacimientos en el periodo estival y algunos polimorfismos genéticos específicos. La importancia de este síndrome radica en que ésta fue la primera vez en 100 años que ha tenido éxito un cambio sugerido para definir el síndrome esquizofrénico y que además ha establecido las bases para los estudios genéticos, etiológicos y del desarrollo en psicosis [23, 24] que se han realizado posteriormente.

El síndrome deficitario se ha definido como la presencia de **dos o más síntomas negativos estables**, de al menos **un año de duración**, tales como **aplanamiento**

afectivo, reducción de la gama emocional, alogia, pérdida de interés, dificultad para centrarse o pérdida de interés en actividades sociales [22]. Se ha visto que los pacientes con un síndrome deficitario muestran un peor curso de la enfermedad y peor respuesta al tratamiento [25].

1.2. Definición y sintomatología de la esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta a no menos del 1% de la población mundial [26] y que presenta en muchos casos una evolución tórpida y un mal pronóstico en las personas que la padecen. Según la Organización Mundial de la Salud la esquizofrenia es uno de los trastornos que producen más discapacidad en este siglo [27].

En los últimos años se ha definido la esquizofrenia como un trastorno genético y del neurodesarrollo que conlleva cambios en el circuito córtico-talámico-cerebelar y que a través de las interacciones medioambientales, causa una serie de síntomas psicóticos, afectivos, defectuales y cognitivos [28]. Presenta además una tendencia a la progresión, muy relacionada con el elevado riesgo de recaídas que presentan estos pacientes, y que estaría en relación con la neurotoxicidad producida probablemente por la alteración dopaminérgica y de otros neurotransmisores que se producen a nivel neuroquímico [28].

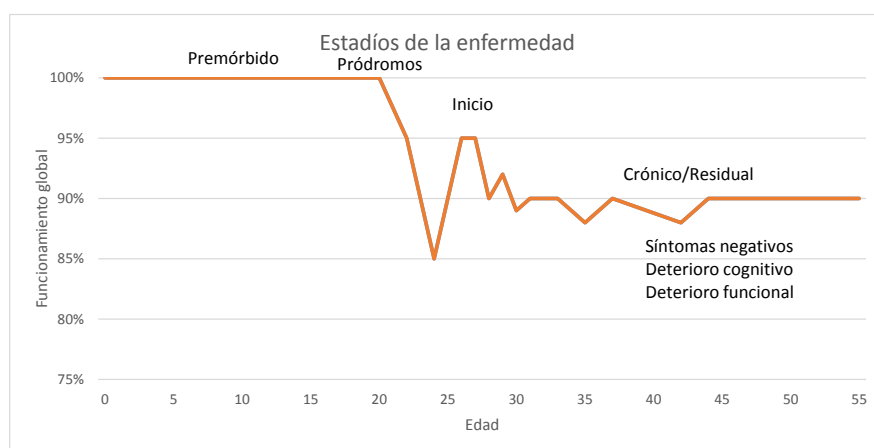


Fig.1 Curso evolutivo de la esquizofrenia adaptado del capítulo *Defining Schizophrenia* [29] disponible en <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/9780195173642.001.0001/med-9780195173642-chapter-6>

Uno de los hándicaps que nos encontramos hoy en día en el diagnóstico de la esquizofrenia es que éste se basa principalmente en motivos clínicos, utilizando enfoques basados en criterios diagnósticos, no disponiendo hasta la actualidad de otras herramientas de diagnóstico más objetivas más allá de estos criterios diagnósticos. Estos criterios básicamente son los establecidos en el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (DSM) y por la Clasificación internacional de enfermedades (CIE). Recientemente se publicaron los nuevos criterios diagnósticos incluidos en el nuevo manual DSM-V que presenta pequeños cambios respecto al DSM-IV, en lo que refiere al diagnóstico de esquizofrenia. Repasemos brevemente los cambios: son necesarios dos síntomas del criterio A en vez de uno como en el DSM-IV y además se añade un requisito en el criterio A: el individuo debe tener al menos uno de estos tres síntomas: delirios, alucinaciones y habla desorganizada para el diagnóstico fiable de

esquizofrenia. Respecto a los subtipos de esquizofrenia se eliminan los subtipos del DSM IV debido a su limitada estabilidad diagnóstica, baja fiabilidad y poca validez. En vez de los subtipos, se incluye en la Sección III una aproximación dimensional para puntuar la severidad de los síntomas y para captar la heterogeneidad de los tipos de síntomas y su gravedad.

En esta tesis doctoral, tanto en el experimento 1 como en el 2, se han usado los criterios DSM-IV para la inclusión y reclutamiento de los pacientes ya que los criterios DSM-V han estado disponibles posteriormente a la realización de dichos estudios.

Los criterios diagnósticos DSM-IV utilizados en esta tesis doctoral se incluyen a continuación:

Criterios DSM-IV para el diagnóstico de Esquizofrenia:

A. Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de **un período de 1 mes** (o menos si ha sido tratado con éxito):

1. ideas delirantes
2. alucinaciones
3. lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
4. comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
5. síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia

Nota: Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

B. Disfunción social/laboral: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

C. Duración: Persisten signos continuos de la alteración **durante al menos 6 meses**. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.

E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

1.3. Evaluación de los síntomas negativos en la esquizofrenia

Tal y como comentaba en el apartado anterior, el diagnóstico de esquizofrenia se basa en criterios diagnósticos, pero estos criterios no nos permiten definir el tipo de sintomatología predominante en cada caso (positiva, negativa, residual, desorganizada...). Ante esta situación, diferentes autores han propuesto diversas escalas o entrevistas clínicas que permiten objetivar con más precisión el predominio de síntomas del paciente con esquizofrenia que nos ayudará a su mejor clasificación y a la selección del tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico, más adecuado.

El desarrollo de instrumentos que evalúen a fondo los síntomas negativos en la esquizofrenia es un tema clave y crítico en salud mental [30-32]. Actualmente disponemos de algunas escalas, que dan soporte a clínicos e investigadores, que facilitan la detección y calificación de la gravedad de los síntomas negativos y que se utilizan ampliamente. Las principales son la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) [33], la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) [34], la **Escala de Evaluación de Síntomas Negativos** (SANS) [18] y la **escala de los 16-item para la evaluación de síntomas negativos** (NSA-16) [35]. Aunque con el paso del tiempo y el uso de estos instrumentos se les han atribuido algunas limitaciones psicométricas y conceptuales [36].

Consecuentemente, siguiendo las recomendaciones en 2006 del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) de los Estados Unidos, en el *Consensus Development Conference on Negative Symptoms* [31], se desarrollaron dos nuevas herramientas: la **Escala Breve para los Síntomas Negativos** (BNSS) [37] y la **Entrevista Clínica de Evaluación de Síntomas Negativos** (CAINS) [38]. Ambos representan avances importantes en la medición de los síntomas negativos respecto a instrumentos anteriores. Los nuevos instrumentos para la medición de los síntomas negativos presentan buenas propiedades psicométricas y una buena capacidad de discriminar entre los síntomas negativos y otro tipo de síntomas, como los positivos, afectivos y los motores, como el parkinsonismo inducido por fármacos, aspectos que no se habían resuelto con las escalas anteriores que presentaban limitaciones en su discriminación.

Si analizamos brevemente estos dos instrumentos, respecto a las características psicométricas de la BNSS, esta es una escala de 13 ítems que hace distinción entre el placer esperado y el experimentado e incluye una entrevista estructurada. La presencia de dos factores que reflejan "la motivación y el placer" y "la expresividad emocional" explican el 68,7% de la varianza, aunque los autores no apoyan la división de estos elementos en dos dominios a efectos de puntuación [39].

Respecto a la escala CAINS, ésta también es una entrevista semi-estructurada con 13 ítems, todos calificados en una escala de cinco puntos, con puntos de anclaje que van desde que el síntoma está ausente (0) a grave (4). Esto facilita una evaluación completa de los síntomas negativos en todos los dominios, que combina la evaluación del compromiso de comportamiento en las actividades relevantes y las experiencias de motivación y emoción. La disponibilidad de puntos de anclaje claros y material de apoyo, tales como vídeos de capacitación y manuales estandarizados para el usuario, hace su administración más fácil. El instrumento final validado en inglés ha mostrado excelentes propiedades psicométricas; como tener una buena consistencia interna, buena fiabilidad test-retest y fuerte fiabilidad interevaluador [38]. También ha mostrado una

buena validez convergente con otras escalas de síntomas negativos, y una validez discriminante con escalas que miden otros dominios de psicopatología. En el análisis estructural se encontró una estructura de dos factores para los síntomas negativos [39] y los autores propusieron puntuar la escala CAINS como dos escalas que incluyen la "expresión de la emoción" (con cuatro ítems que reflejan la disminución de la expresión externa y del habla) y la "motivación y/o placer" (con nueve ítems que reflejan la disminución de la motivación, del placer y de la implicación social).

La CAINS ha sido traducida al mandarín, cantonés y francés [40], y recientemente se ha validado la versión en alemán [41]. Como el español es uno de los idiomas más hablados en el mundo, el objetivo de uno de los trabajos presentados en esta tesis doctoral ha sido proporcionar una versión española validada de la escala CAINS y un manual para su uso en los países de habla hispana, tanto para su uso clínico como para su uso en la investigación (ver anexo).

1.4. El papel de los marcadores biológicos en la esquizofrenia

En las últimas décadas, la investigación se ha centrado en la búsqueda y estudio de las alteraciones de diversas moléculas implicadas en el neurodesarrollo como posibles dianas que permitan conocer mejor la etiología y fisiopatología de la esquizofrenia. Estas dianas de estudio han intentado encontrar nuevas vías de tratamiento para la esquizofrenia, además de plantear algunas de ellas como posibles marcadores de enfermedad y/o pronóstico a la hora de predecir la evolución de esta enfermedad.

Tanto en la esquizofrenia como en otras patologías mentales, se ha examinado la utilidad diagnóstica, pronóstica o terapéutica de diferentes marcadores biológicos, tales como el cortisol [42], las citoquinas [43, 44], las moléculas del estrés oxidativo [45] o las neurotrofinas [46].

El cortisol ha sido una molécula estudiada en la esquizofrenia por su papel en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal y la probable alteración de este eje en la esquizofrenia, encontrándose evidencia de un aumento del cortisol tanto en la esquizofrenia como en el trastorno bipolar. Esto avala la hipótesis del modelo de vulnerabilidad al estrés, ya propuesto durante los últimos años [42].

Respecto a las citoquinas, se ha estudiado su papel en la esquizofrenia y se ha evidenciado que la interleuquina 1 β , la interleuquina 6 y el factor de crecimiento tumoral β podrían considerarse marcadores de estado para exacerbación aguda en la esquizofrenia y la interleuquina 12, el factor de necrosis tumoral α y el interferón gamma podrían ser considerados marcadores de rasgo de la enfermedad [44]. Se requieren más estudios para ver cuál podría ser la utilidad de estos marcadores sanguíneos en el campo de la esquizofrenia.

Diferentes moléculas del estrés oxidativo se han involucrado también en la patofisiología de la esquizofrenia. En un metaanálisis realizado en 2010 se analizó el papel de 5 marcadores oxidativos: las sustancias reactivas tiobarbitúricas (TBARS), el óxido nítrico (NO), la catalasa (CAT), la peroxidasa glutatión (GP) y la dismutasa superóxida (SOD) en pacientes con esquizofrenia respecto a controles sanos. Se concluyó que la TBARS y el NO incrementaban significativamente mientras que la

actividad de la SOD disminuía en la esquizofrenia. En el resto de moléculas no se observó cambios significativos[45].

Las neurotrofinas son unas proteínas de secreción que están involucradas en la supervivencia, el desarrollo y la función de las neuronas [47]. Existen las siguientes neurotrofinas: el factor de crecimiento nervioso (NGF), la neurotrofina-3, neurotrofina-4 y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) [48, 49].

La primera neurotrofina descrita fue el factor de crecimiento (NGF) gracias a los estudios en el campo de la neurología de la neuróloga italiana de Rita Levi-Montalcini y Stanley Cohen, hecho por el que recibieron el Premio Nobel de Medicina en el año 1986. El BDNF fue el segundo factor neurotrófico que se caracterizó, después del NGF y antes de las neurotrofinas-3. El BDNF es una de las sustancias más activas para estimular la neurogénesis. A pesar de su nombre, el BDNF se encuentra realmente en una amplia gama de tejidos y tipos de células, no sólo en el cerebro. Su expresión puede ser vista en la retina, el sistema nervioso central, las neuronas motoras, los riñones y la próstata. En el cerebro, está activo en el hipocampo, la corteza cerebral, el cerebelo, el área ventral tegmental y el cerebro anterior basal, áreas vitales para el aprendizaje, la memoria, la motivación y el pensamiento superior [50].

El BDNF es responsable del desarrollo, la regeneración, la supervivencia y mantenimiento de las neuronas y sus niveles séricos han mostrado una buena correlación con los niveles de BDNF corticales cerebrales [51]. Se ha apuntado en diversos estudios en psicosis [48, 52-57] que los pacientes tanto con un primer episodio psicótico como con esquizofrenia podrían presentar niveles reducidos de esta molécula en el suero sanguíneo. Pero el BDNF no se ha asociado específicamente al trastorno psicótico, sino que hay diversos estudios que también la han asociado a otras patologías mentales como la depresión, el trastorno bipolar o el trastorno por estrés postraumático [54, 58-61].

Si analizamos los estudios de BDNF en primeros episodios psicóticos, Palomino y colaboradores [56] en 2006 analizaron una muestra de 48 primeros episodios psicóticos (21 con esquizofrenia, 14 con trastorno bipolar y 13 con trastornos psicóticos no especificados) que compararon con 43 controles. Ellos encontraron niveles de BDNF disminuidos en un 44,6%, 52,3% y 25,5% respectivamente en cada grupo diagnóstico, respecto a los controles. Posteriormente en 2008, 2009 y 2010, otros grupos han replicado resultados similares a los del grupo español [57, 62, 63].

En estudios realizados con pacientes con esquizofrenia, Toyooka y colaboradores en 2002 [64] determinaron niveles de BDNF en el suero de 68 pacientes japoneses con esquizofrenia, que estaban en tratamiento antipsicótico crónico, evidenciando niveles inferiores de BDNF que en controles, pero no encontrando correlación con la dosis de medicación antipsicótica. Posteriormente, Zhang y colaboradores en 2007 [65] replicaron los niveles reducidos de BDNF en una muestra de 124 pacientes con esquizofrenia con tratamiento antipsicótico crónico respecto a controles, aportando además una posible relación entre los niveles reducidos de BDNF y la ganancia ponderal, específicamente en mujeres, asociada al tratamiento antipsicótico crónico. En

China, en 2009, el grupo de Xiu también evidenció niveles de BDNF disminuidos [66] en una muestra amplia de 364 pacientes con esquizofrenia con tratamiento crónico.

Se ha relacionado un aumento de los niveles de BDNF con el inicio del tratamiento antipsicótico [60], lo que ha llevado a plantear la hipótesis que el tratamiento antipsicótico podría tener acción neuroprotectora [67]. Xiu y su grupo [66] evidenciaron niveles de BDNF más elevados en personas tratadas con clozapina que en las tratadas con otros antipsicóticos atípicos, típicos o con risperidona. Rizos *et al* [68] realizaron un estudio prospectivo dónde incluyeron una muestra de 47 pacientes con esquizofrenia crónica en situación de recaída. Asignaron a los pacientes, según criterio clínico, a 4 grupos diferentes en función del tratamiento antipsicótico recibido durante el periodo del estudio: 10 recibieron olanzapina, 14 risperidona, 18 haloperidol y 5 amisulpiride. Determinaron los niveles de BDNF al inicio y 6 semanas después del inicio del tratamiento con el objetivo de relacionar cambios en los niveles de BDNF con los diferentes tratamientos. Se hallaron diferencias significativas entre los niveles de BDNF en pacientes y controles al inicio del estudio. A las 6 semanas de tratamiento se encontró un aumento significativo del BDNF respecto al valor inicial en el caso de olanzapina, pero no con los otros antipsicóticos (risperidona, haloperidol y amisulpiride). Tanto los hallazgos del estudio de Xiu como los de Rizos son compatibles con los encontrados anteriormente por el grupo de Grillo y colaboradores [67].

También se ha analizado la relación entre los niveles de BDNF y la sintomatología clínica psicótica presente. Tanto el grupo de Chen Da [63] como el de Rizos [62] han encontrado correlación entre los niveles de BDNF y la puntuación de la escala PANSS (escala que mide sintomatología en el trastorno psicótico), pero sus resultados han sido opuestos. En el caso de Chen Da encontró una correlación positiva entre BDNF y la subescala de sintomatología positiva de la PANSS. Con estos resultados ellos sugirieron que el subtipo de esquizofrenia paranoide podría estar relacionado con niveles de BDNF más elevados, estableciendo una relación positiva entre el subtipo de esquizofrenia y los niveles de BDNF como posible factor de buen pronóstico. Rizos *et al* [62], en cambio, encontraron una correlación negativa entre niveles de BDNF y la puntuación en la escala PANSS, tanto en la subescala negativa como en la positiva. Por otro lado, Niitsu y colaboradores [69] también exploraron la relación entre la presencia de sintomatología negativa y los niveles de BDNF y encontraron una correlación positiva entre las puntuaciones de la escala SANS de síntomas negativos y los niveles periféricos de BDNF.

Otros estudios han establecido relación entre los niveles bajos de BDNF y otros subtipos clínicos como la catatonía [70], y también menores niveles de esta molécula con un mayor deterioro en la memoria de trabajo verbal [69, 71]. Además, otro estudio evidenció que la aplicación de un programa de entrenamiento cognitivo informatizado en un grupo de 56 pacientes con esquizofrenia aumentaba significativamente los niveles periféricos de BDNF respecto a otro grupo que no recibía dicho entrenamiento [72].

Pero no todos los estudios existentes han sugerido esta relación entre niveles de BDNF bajos y esquizofrenia, sino que existen algunos que no han encontrado asociación o incluso que han encontrado un aumento de los niveles de BDNF en la esquizofrenia [60, 73, 74].

Por ello, en 2010, Green y colaboradores [46] realizaron un meta-análisis con el objetivo de aclarar la relación entre esquizofrenia y BDNF, dónde analizaron los estudios realizados hasta el momento y concluyeron que existía una **evidencia moderada pero concluyente** que los **pacientes con esquizofrenia, tanto *drug-naïve* o nunca medicados como con tratamiento antipsicótico crónico**, presentaban una **disminución en los niveles sanguíneos de BDNF**. Al final de este capítulo se presenta la figura 2, tabla que he realizado como resumen a partir de los estudios incluidos en el meta-análisis de Green [46].

En conclusión, los resultados obtenidos a partir de los estudios disponibles hasta la actualidad respecto del papel del BDNF en la esquizofrenia son poco concluyentes, aunque este sigue siendo un tema de gran relevancia clínica. Así pues, se detecta la necesidad de aportar más luz a la relación entre BDNF y esquizofrenia y explorar posibles relaciones con determinados aspectos evolutivos, pronósticos y predictores de respuesta al tratamiento, así como su asociación con una tipología específica de síntomas en la esquizofrenia.

En esta tesis doctoral se ha puesto especial énfasis en explorar la relación específica entre los niveles periféricos de BDNF y la presencia de síntomas negativos en esta patología.

Estudio	Muestra	Apareamiento	Media duración trastorno (s.d)	Medicación	Medida BDNF	Niveles de BDNF (s.d)
Buckey et al	15 Drug naive 14 Controles	Edad,género	No reportada	No reportada	Plasma, pg/ml	Pacientes: 135 (21.77) ↓ Controles: 200 (38.81)
Grillo et al	44 SQZ MED 25 Controles	Edad,género	A.Típicos: 13.5 ± 8.8 años Clozapina: 13.4 ± 8.5 años	20 clozapina 24 a.típicos	Serum, pg/ml	Pacientes: 112.2 (47.90) ↓ Controles:168.8 (26.3)
Huang and Lee	115 SQZ MED 10 Drug Naive 96 Controles	No disponible	6.0±5.0 años	No disponible	Serum, ng/ml	Pacientes: 14.2 (6.92) Controles:14.18 (5.85) ↓
Ikeda et al	74 SQZ MED 87 Controles	Edad, género, IMC, tabaco	19.6±11.2 años	Varios tipos sin reportar dosis individuales	Serum, ng/ml	Pacientes: 37.8 (20.42) ↓ Controles:52.24 (25.28)
Jindal et al	24 Drug Naive 41 Contrles	Edad,género	No reportada	No disponible	Serum, pg/ml	Pacientes: 97.58 (31.41) ↓ Controles:116.78 (38.42)
Jockers-Scheruhl et al	102 Drug Naive 61 Controles	Edad	No reportada	No disponible	Serum, ng/ml	Pacientes: 13.1 (5.9) ↓ Controles: 13.2 (5.2)
Lee and Kin	35 SQZ MED 24 Drug Naive 36 Controles	----	4.72±4.9 años	Risperidona: 5.7±2.0 mg por día	Plasma, pg/ml	Pacientes:1030.95(546.32) Controles: 880.61 (244.57) ↓
Mackin et al	20 SQZ MED 14 Controles	Edad, género	No reportado	No disponible	Serum, pg/ml	Pacientes: 13436(7979) ↓ Controles:13800 (9107)
Palomino et al	21 SQZ MED 21 Drug Naive 21 Controles	Edad, género	No reportado	62-68% a.típicos 23-26% a.atípidos y litio/estabilizador ánimo 7-11% a.típicos y litio/estabilizador ánimo 2-4% sin tratamiento farmacológico	Plasma, ng/ml	Pacientes:4.19(2.26) ↓ Controles: 7.55 (4.31)
Pirildaetal	22 SQZ MED 22 Controles	Edad, género	15.2±13.04 meses	17 risperidona, 2 clozapina, 3 olanzapina	Serum, ng/ml	Pacientes: 14.53(2.93) ↓ Controles:25.8 (9.3)
Reis et al	40 SQZ MED 20 Controles	Edad, género	32.4±9.2 años	28 haloperídol, 3 clorpromacina, 3 levomepromazina, 6 trifluorperazina	Serum, ng/ml	Pacientes: 7751 (1847) Control:4350 (2048) ↓
Rizos et al	37 Drug Navie 15 Controles	Edad, género, educación, estatus marital, estado de empleo	No reportada	No disponible	Serum, ng/ml	Pacientes: 18.87(8.44) ↓ Controles: 30 (8.43)
Shimizu et al	25 SQZ MED 15 Drug Naive 40 Controles	Edad, género	SQZ MED: 14.1±9.87 años, FEP 1.09 ± 1.36 años	No reportada	Serum, ng/ml	Pacientes: 26.4 (1.1) ↓ Controles: 28.5 (9.1)
Toyoota et al	34 SQZ MED 35 Controles	Edad	25±12.3 años	29 haloperídol, 5 clorpromacina, 31 levomepromazina, 2 zotepina, 3 bromperídol, 1 risperidona, 9 otros	Serum, ng/ml	Pacientes: 6.3(3.4) Controles: 11.4 (7.7)

Fig.2 Tabla adaptada de los estudios incluidos en el meta-análisis de Green et al, 2011[46]

1.5 Objetivos de la tesis doctoral

El objetivo general de esta tesis doctoral es la caracterización, tanto clínica como biológica, de la esquizofrenia con predominio de síntomas negativos. Esta caracterización la vamos a llevar a cabo a través de los dos experimentos incluidos en este trabajo.

El experimento 1 buscará la caracterización clínica de los síntomas negativos a través de la elaboración de una versión traducida y validada en lengua española, de la escala CAINS, que previamente ya ha demostrado buenas capacidades psicométricas en su versión en lengua inglesa.

El experimento 2 buscará la caracterización biológica, a través de la búsqueda de una posible asociación entre un marcador biológico sanguíneo, como es la neurotrofina BDNF y la presencia de sintomatología de tipo deficitario en pacientes con esquizofrenia.

A partir de ahora describiré de manera detallada en que consistieron los dos experimentos y cuáles fueron sus principales hallazgos y resultados.

EXPERIMENTO 1: VALIDACIÓN DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA ESCALA DE EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS SÍNTOMAS NEGATIVOS (CAINS)

2.1. Objetivos e Hipótesis

El objetivo principal de este experimento es caracterizar el subtipo de esquizofrenia con predominio de síntomas negativos a través de:

- Establecer una mejor caracterización clínica de los síntomas negativos mediante la traducción y validación al español de la escala de Evaluación Clínica de los Síntomas Negativos (*Clinical Assessment for Negative Symptoms Scale* (CAINS)), instrumento de medida de síntomas negativos validado y disponible ya en lengua inglesa.

A partir de este objetivo establecemos las siguientes hipótesis de trabajo:

- **Hipótesis A:** La versión traducida y validada al español de la escala CAINS será eficaz en medir los síntomas negativos en personas con esquizofrenia comparada con otros instrumentos disponibles en español destinados al mismo uso (SANS, subescala negativa de la PANSS).
- **Hipótesis B:** La versión traducida y validada al español de la escala CAINS discriminará correctamente los síntomas negativos de otros síntomas psiquiátricos presentes, como los depresivos y/o motores, en personas con esquizofrenia.

2.2. Sujetos y Método

2.2.1. Sujetos

La muestra de participantes en el estudio consistió en 100 pacientes con esquizofrenia.

Criterios de inclusión y exclusión:

Todos ellos cumplían criterios diagnósticos DSM-IV para esquizofrenia [75] en base a una entrevista clínica realizada por dos psiquiatras (el psiquiatra que se encarga de su seguimiento y un psiquiatra del equipo de investigación), además de una revisión de su historia clínica.

Los pacientes fueron excluidos si: eran menores de 18 o mayores de 65 años, tenían un historial de trauma cerebral o enfermedad neurológica, o habían demostrado un abuso/dependencia de alcohol o sustancias dentro de los 12 meses anteriores a la participación.

Los pacientes fueron reclutados entre febrero y julio de 2014, en el centro Complejo Asistencial en Salud Mental Benito Menni (BM CASM) (n=46), en el Centro Neuropsiquiátrico Nuestra Señora del Carmen de Zaragoza (n=30) y en el Programa de Esquizofrenia del Hospital Clínic de Barcelona (n=24).

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

La muestra estaba formada por un 74% hombres, con una edad media de 40,98 años (desviación estándar (SD) de 12,5) y se cubrió un amplio rango de severidad de la enfermedad con una Clínica Global de Deterioro (CGI) con gravedad media [76] de 4,20 (SD = 1,02; mínimo=2; máximo=7), e incluyó tanto pacientes ambulatorios (72%) como hospitalizados (28%). La mayoría de ellos (N = 79; 86%) nunca se habían casado y el nivel educacional de 33 participantes (36%) era nulo o hasta cinco años (datos faltantes para nueve participantes).

Todos los participantes siguieron con su tratamiento habitual durante su participación en el estudio y casi todos ellos estaban con tratamiento antipsicótico. 69 sujetos recibían antipsicóticos de segunda generación (SGA) (dosis media equivalente de clorpromazina en mg de $406,76 \pm 307,28$; dosis mínima 92, dosis máxima 1.432), 5 recibían antipsicóticos de primera generación (FGA) (dosis media equivalente de clorpromazina en mg de $332,7 \pm 263,43$; dosis mínima 29, dosis máxima 668) y 26 pacientes estaban recibiendo una combinación de ambos tipos de antipsicóticos (dosis media equivalente de clorpromazina en mg de $939,29 \pm 476,02$; dosis mínima 164, dosis máxima 1.744). 55 pacientes (68%) tenían antecedentes de haber estado bajo tratamiento previo con FGA durante casi cinco años, 6 pacientes (7%) habían tomado FGA por un período de menos de cinco años y 20 pacientes (25%) nunca habían tomado FGA (datos faltantes para 19 participantes).

2.2.2. Método

La última versión de 13 ítems de la escala CAINS [77] fue traducida al español por dos investigadores con fluidez en inglés y español de acuerdo con los desarrolladores de la escala original (JJ Blanchard y AM Kring). Una versión final consensuada fue discutida por un grupo de colegas clínicamente experimentados. La versión final se volvió a traducir al inglés por un traductor. El manual de la CAINS también fue traducido al español (disponible como material complementario). Todos los evaluadores en diferentes centros asistieron a un taller de capacitación para revisar la administración y calificación de la CAINS y todas las demás medidas, incluyendo una revisión manual, didáctica y calificaciones de entrevistas, junto con un evaluador clínico con amplia experiencia previa en la realización de entrevistas para la detección de los síntomas del paciente.

La fiabilidad entre la CAINS se estableció sobre la base de la calificación de los mismos pacientes que participaron en el estudio (n = 100) realizadas de forma independiente por dos psiquiatras diferentes del equipo de investigación que evaluaban al paciente. Con el

fin de evaluar la validez test-retest, 13 participantes fueron grabados en vídeo y evaluados dos veces por el mismo evaluador en evaluaciones separadas por casi cinco días entre sí.

Para evaluar la validez convergente de la CAINS, el evaluador principal también evaluó la PANSS (para extraer el síndrome negativo) y la escala SANS. Para evaluar la asociación de la CAINS con el funcionamiento global del paciente, incluimos la Evaluación Mundial de la escala de Funcionamiento (GAF) [75].

En cuanto a la medición de la sintomatología negativa es importante analizar las correlaciones con otros posibles factores de confusión, específicamente los síntomas de depresión y los síntomas parkinsonianos. Para esto también se correlacionó el nuevo instrumento con dos instrumentos que miden la depresión: la versión española de la Escala de Depresión de Calgary para la esquizofrenia (SADC) [78, 79] y la Subescala PANSS-Depresión (PANSS-D) (una puntuación combinada que comprende el G1 (preocupaciones somáticas), G2 (ansiedad), G3 (sentimientos de culpa), y G6 (depresión) de la escala de psicopatología general de la PANSS) [80].

Los síntomas de parkinsonismo fueron evaluados mediante una exploración motora estándar. Se examinó a los pacientes en posición de sedestación y bipedestación, se evaluó la marcha y se emplearon procedimientos de activación diseñados para provocar movimientos involuntarios (ejercicio de tocar el pulgar de cada mano con cada dedo, a su vez, la posición de brazos extendidos con las muñecas flexionadas, recitando los meses del año al revés). Las calificaciones de los síntomas extrapiramidales se realizaron con la *Extrapiramidal Symptoms Rating Scale* (ESRS) [81], administrada por dos evaluadores entrenados en la evaluación de los efectos secundarios extrapiramidales, en la submuestra de 46 participantes reclutados en la BM CASM.

2.3. Análisis estadístico

La fiabilidad inter-rater and test-retest fueron probadas mediante el coeficiente de correlación intraclass (CCI) [82]. La validez convergente y discriminante fue examinada a través de correlaciones con otras puntuaciones de la escala.

La consistencia interna fue probada mediante el coeficiente alfa de Cronbach [83], calculado para ambas subescalas y para la escala global.

La validez de constructo fue también examinada. Para ello se utilizó el análisis factorial exploratorio utilizando la extracción del eje principal con la rotación PROMAX para identificar las dimensiones subyacentes de la escala.

2.4. Resultados

2.4.1. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

Los datos demográficos y clínicos se muestran en la Figura 3. La muestra era predominantemente masculina (74%). La gravedad general de la enfermedad utilizando la puntuación de la escala CGI osciló entre 2-7 (media 4,20).

	N	%
Sexo		
Hombres	74	74
Mujeres	26	26
Procedencia pacientes		
Ambulatorios	31	33
Ingresados	62	67
Estado civil^a		
Nunca casados	79	86
Casados	7	8
Divorciados	6	6
Nivel educacional^b		
Nunca escolarizados	9	10
Menos de 5 años	24	26
De 5 a 8 años	39	43
De 8 a 11 años	10	11
Más de 11 años	9	10
Medicación		
Sólo antipsicóticos atípicos	69	69
Sólo antipsicóticos convencionales	5	5
Ambos	26	26
	Media	SD
Edad (años)	40,98	12,5
CAINS	24,58	11,1
Subescala de motivación y placer	17,88	8,69
Subescala de Expresión	6,70	3,60
Puntuación total PANSS^c	72,52	20,67
Subescala positiva PANSS ^c	15,77	7,45
Subescala negativa PANSS ^c	21,58	5,98
Subescala psicopatología general PANSS ^c	35,16	10,50
SANS	36,68	17,78
Parkinsonismo (ESRS)^d	8,89	5,02
SADC	3,12	3,91
Puntuación CGI^e	4,20	1,02
^a Datos faltantes para 8 pacientes ^b Datos faltantes para 9 pacientes ^c Datos faltantes para 3 pacientes ^d Datos faltantes para 45 pacientes ^e Datos faltantes para 5 pacientes		
Abreviaturas: CAINS: Entrevista para la Valoración Clínica de los Síntomas Negativos; SADC: Escala Calgary de Depresión para Esquizofrenia; CGI: Clínica Global de Deterioro; ESRS: Escala de Puntuación de Síntomas Extrapiramidales; GAF: Valoración del Funcionamiento Global; PANSS: Escala del Síndrome Positivo y Negativo; SANS: Escala para la Valoración de Síntomas Negativos; SD: Desviación Estándar		

Fig 3 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.

2.4.2. Fiabilidad interevaluador

La fiabilidad interevaluador resultó elevada tanto para los ítems individuales de la CAINS (ICC > 0,87) como para la puntuación total (ICC = 0,97). La fiabilidad interevaluadores también fue alta para las puntuaciones de las dos subescalas (CAINS-Motivación y Placer = 0,97; CAINS Expresión = 0,92) (ver Figura 4).

			ICC (95% CI)	p
Ítem 1	Social, relaciones familiares	0,920	(0,881 a 0,946)	<0,001
Ítem 2	Social, relaciones sociales de amistad	0,908	(0,863 a 0,938)	<0,001
Ítem 3	Social, actividades placenteras semana anterior	0,906	(0,860 a 0,937)	<0,001
Ítem 4	Social, actividades placenteras esperadas	0,918	(0,878 a 0,945)	<0,001
Ítem 5	Vocacional, motivación	0,953	(0,929 a 0,968)	<0,001
Ítem 6	Vocacional, actividades placenteras esperadas	0,955	(0,933 a 0,970)	<0,001
Ítem 7	Recreación, motivación	0,884	(0,827 a 0,922)	<0,001
Ítem 8	Recreación, actividades placenteras semana anterior	0,931	(0,897 a 0,954)	<0,001
Ítem 9	Recreación, actividades placenteras esperadas	0,898	(0,848 a 0,931)	<0,001
Ítem 10	Expresión facial	0,883	(0,826 a 0,922)	<0,001
Ítem 11	Expresión, prosodia vocal	0,869	0,805 a 0,912)	<0,001
Ítem 12	Expresión, gestualidad	0,873	(0,811 a 0,915)	<0,001
Ítem 13	Expresión, discurso	0,902	(0,853 a 0,934)	<0,001
CAINS Total score		0,973	(0,959 a 0,982)	<0,001
CAINS Subescala Motivación y Placer		0,970	(0,959 a 0,982)	<0,001
CAINS Subescala Expresión		0,921	(0,883 a 0,947)	<0,001
Abreviaturas: CAINS: Entrevista Clínica de Valoración de los Síntomas Negativos; ICC: Coeficiente de correlación intraclase				

Fig. 4 Fiabilidad interevaluador (N=100).

La fiabilidad intra-evaluador también fue alta, con un CCI de 0,98 para la puntuación total CAINS y 0,98 para las subescalas CAINS Motivación y Placer y CAINS Expresión 0,87 (ver Figura 5).

			ICC (95% CI)	p
Ítem 1	Social, relaciones familiares	0,906	(0,790 a 0,958)	<0,001
Ítem 2	Social, relaciones sociales de amistad	0,925	(0,833 a 0,966)	<0,001
Ítem 3	Social, actividades placenteras semana anterior	0,965	(0,923 a 0,984)	<0,001
Ítem 4	Social, actividades placenteras esperadas	0,958	(0,906 a 0,981)	<0,001
Ítem 5	Vocacional, motivación	0,960	(0,910 a 0,982)	<0,001
Ítem 6	Vocacional, actividades placenteras esperadas	0,982	(0,961 a 0,992)	<0,001
Ítem 7	Recreación, motivación	0,902	(0,794 a 0,959)	<0,001
Ítem 8	Recreación, actividades placenteras semana anterior	0,931	(0,845 a 0,969)	<0,001
Ítem 9	Recreación, actividades placenteras esperadas	0,937	(0,860 a 0,972)	<0,001
Ítem 10	Expresión facial	0,920	(0,821 a 0,964)	<0,001
Ítem 11	Expresión, prosodia vocal	0,854	(0,675 a 0,933)	<0,001
Ítem 12	Expresión, gestualidad	0,851	(0,669 a 0,933)	<0,001
Ítem 13	Expresión, discurso	0,746	(0,434 a 0,886)	<0,001
CAINS Total score		0,977	(0,949 a 0,990)	<0,001
CAINS Subescala Motivación y Placer		0,985	(0,966 a 0,993)	<0,001

CAINS Subescala Expresión	0,874	(0,720 a 0,944)	<0,001
Abreviaturas: CAINS: Entrevista Clínica de Valoración de los Síntomas Negativos; ICC: coeficiente de correlación intraclase			

Fig. 5 Fiabilidad intraevaluador (N=13, 26 evaluaciones).

2.4.3. Consistencia interna

Tuvo una elevada puntuación para la escala global (coeficiente alfa de Cronbach=0,93) y también para las dos subescalas CAINS –Motivación y Placer (alfa=0,93) and CAINS Expresión (alfa=0,93). El coeficiente alfa de Cronbach para cada ítem individual se muestra en la figura 6.

		Valor medio si el ítem se eliminaba	SD si el ítem se eliminaba	Correlación con el resto de ítems	Alfa de Cronbach si el ítem se eliminaba
Ítem 1	Social, relaciones familiares	23,04	106,10	0,73	0,928
Ítem 2	Social, relaciones sociales de amistad	22,61	103,37	0,77	0,927
Ítem 3	Social, actividades placenteras semana anterior	22,72	103,90	0,72	0,928
Ítem 4	Social, actividades placenteras esperadas	22,82	103,32	0,75	0,928
Ítem 5	Vocacional, motivación	22,14	101,92	0,71	0,929
Ítem 6	Vocacional, actividades placenteras esperadas	21,76	102,25	0,66	0,932
Ítem 7	Recreación, motivación	22,74	104,92	0,75	0,928
Ítem 8	Recreación, actividades placenteras semana anterior	22,79	105,40	0,74	0,928
Ítem 9	Recreación, actividades placenteras esperadas	22,72	105,05	0,72	0,928
Ítem 10	Expresión facial	22,72	109,07	0,68	0,930
Ítem 11	Expresión, prosodia vocal	22,87	108,42	0,62	0,932
Ítem 12	Expresión, gestualidad	22,88	109,76	0,64	0,931
Ítem 13	Expresión, discurso	23,15	108,84	0,64	0,931
Abreviaturas: SD: Desviación Estándar					

Fig. 6 Consistencia interna de los ítems individuales de la CAINS (N=100).

2.4.4. Validez convergente

La puntuación total de la CAINS correlacionó con la puntual global de la escala SANS ($r=0,88$; $p<0,001$) y con la subescala negativa de la PANSS ($r=0,75$; $p<0,001$). Los resultados son similares con la 2 subescalas; con la subescala CAINS Motivación y Placer (SANS: $r=0,78$; $p<0,001$; subescala negativa PANSS: $r=0,65$; $p<0,001$) y con la subescala CAINS Expresión (SANS: $r=0,84$; $p<0,001$; subescala negativa PANSS: $r=0,75$; $p<0,001$).

Las correlaciones entre las subescalas CAINS Motivación y Placer y CAINS Expresión y las 4 subescalas de la escala SANS (excluyendo el ítem del deterioro atencional) se muestran en la figura 7. De nuevo, se obtienen valores uniformemente significativos y la mayoría de ellos similares a las puntuaciones totales de la SANS y la PANSS. Sin embargo, se observaron bajas correlaciones (<0,60) entre la subescala CAINS Motivación y Placer y el ítem de alogia de la escala SANS y la CAINS Motivación y Placer y el ítem de abulia de la escala SANS, mientras que las correlaciones correspondientes con la subescala CAINS Expresión fueron altas (0,86 and 0,77).

	CAINS	CAINS Subescala Motivación y Placer	CAINS Subescala de Expresión
SANS total	0,88*	0,78*	0,84*
Aplanamiento afectivo	0,74*	0,59*	0,86*
Alogia	0,64*	0,51*	0,77*
Apato-abulia	0,76*	0,72*	0,60*
Anhedonia/asociabilidad	0,84*	0,82*	0,61*
Correlación significativa a $p < 0,01$			
Abreviaturas: CAINS: Entrevista Clínica de Valoración de los Síntomas Negativos; SANS: Escala de Evaluación de Síntomas Negativos			

Fig. 7 Validez convergente de la CAINS (N=100).

2.4.5. Validez discriminante

Como se muestra en la figura 8, la puntuación total de la escala CAINS presentó una correlación significativa con la puntuación de la subescala positiva y con la de psicopatología general de la PANSS. La correlación positiva significativa también se encontró con las dos subescalas CAINS Motivación y Placer y CAINS Expresión. Sin embargo, la puntuación total de la CAINS (y también la de las dos subescalas) también se correlacionó significativamente con la severidad global medida con la escala CGI, al igual que otros dos síntomas medidos con la PANSS. Esto plantea la posibilidad de que las correlaciones independientes entre estas clases de síntomas y la Clínica Global de Deterioro (CGI) podrían estar actuando como un factor de confusión (véase la discusión general para más explicación de esta posibilidad). Reexaminar las correlaciones con la puntuación de la variable CGI como covariable reveló que la puntuación total CAINS continuaba correlacionando significativamente con las puntuaciones de la escala SANS global y la puntuación de la subescala negativa PANSS, pero las correlaciones con la PANSS subescala positiva y psicopatología general PANSS resultaron no significativas. Las correlaciones entre las puntuaciones en las subescalas CAINS Motivación y Placer y CAINS Expresión también se redujeron sustancialmente, pero se mantuvo significativa en dos de las cuatro correlaciones (ver figura 8).

	CAINS	CAINS Map	CAINS Exp	SADC	PANSS Depresión	PANSS Positiva	PANSS GP	Parkinsonismo
CAINS	1							
CAINS Map	0,96**	1						
CAINS Exp	0,76**	0,56**	1					
SADC	0,35**	0,34**	0,27**	1				
Subescala Depresión PANSS	0,38**	0,39**	0,23**	0,59**	1			
Subescala Positiva PANSS	0,46**	0,51**	0,19	0,21*	0,52**	1		
PANSS GP	0,60**	0,60**	0,42**	0,42**	0,80**	0,80**	1	
Parkinsonismo (escala ESRS)^a	0,28	0,22	0,38**	0,46**	0,27	0,34*	0,40**	1
CGI como covariable (N=89)								
CAINS	1							
CAINS Map	0,91**	1						
CAINS Exp	0,60**	0,23*	1					
SADC	0,21	0,19	0,12	1				
Subescala Depresión PANSS	0,12	0,14	0,02	0,56**	1			
Subescala Positiva PANSS	0	0,12	-0,24*	0,03	0,36	1		
PANSS GP	0,243	0,25*	0,09	0,30**	0,78**	0,65**	1	
Parkinsonismo (escala ESRS)^b	-0,293	-0,38*	0,03	0,14	0,07	0,05	0,44	1
<p>** Correlación significativa a $p > 0,01$ * Correlación significativa a $p > 0,05$ ^a Datos de 45 pacientes ^b Datos de 38 pacientes</p>								
<p>Abreviaturas: CAINS: Entrevista Clínica de Valoración de los Síntomas Negativos; SADC: Escala Calgary de Depresión para Esquizofrenia; CAINS Map: CAINS Subescala de Motivación y Placer; CAINS Exp: CAINS Subescala de Expresión; PANSS: Escala del Síndrome Negativo y Positivo; PANSS GP: Subescala de Psicopatología General de la PANSS ; CGI: Clínica Global de Deterioro</p>								

Fig. 8 Validez discriminante de la escala CAINS (N=97).

La puntuación de la escala global de la CAINS y de las dos subescalas se correlacionó significativamente con los síntomas depresivos medidos con las escalas SADC y la subescala de depresión de la PANSS (ver figura 8). Todas las correlaciones dejaron de ser significativas cuando se utilizó la puntuación de la variable CGI como covariable.

La puntuación total de la CAINS también correlacionó con la escala ESRS de Parkinsonismo con una tendencia a la significación ($r=0,28$, $p=0,06$). La correlación entre la subescala CAINS Motivación y Placer, que mide placer y motivación fue baja y no significativa ($r=0,22$, $p=0,14$). No obstante, la correlación con la subescala CAINS Expresión, que mide aspectos objetivos de aplanamiento afectivo, fue significativa ($r=0,38$, $p=0,009$).

2.4.6. Estructura de la CAINS

El análisis del Factor reveló una estructura de dos factores para esta escala. El primer factor explicó un 54,20% de la varianza y el segundo un 13,23%. Los dos factores estuvieron correlacionados en un 0,55. Los valores de los ítems individuales en estos dos factores se muestran a continuación en la figura 9. Los ítems de las subescalas CAINS Motivación y Placer y CAINS Expresión también mostraron claramente dos factores, aunque 6 de los 13 de los ítems mostraron en $\geq 0,5$ ambos factores.

Estructura Matriz		Factor 1	Factor 2
Ítem 1	Social, relaciones familiares	0,76	0,50
Ítem 2	Social, relaciones sociales de amistad	0,79	0,50
Ítem 3	Social, actividades placenteras semana anterior	0,78	0,46
Ítem 4	Social, actividades placenteras esperadas	0,80	0,50
Ítem 5	Vocacional, motivación	0,70	0,51
Ítem 6	Vocacional, actividades placenteras esperadas	0,62	0,55
Ítem 7	Recreación, motivación	0,84	0,41
Ítem 8	Recreación, actividades placenteras semana anterior	0,87	0,37
Ítem 9	Recreación, actividades placenteras esperadas	0,85	0,38
Ítem 10	Expresión facial	0,53	0,88
Ítem 11	Expresión, prosodia vocal	0,45	0,92
Ítem 12	Expresión, gestualidad	0,47	0,91
Ítem 13	Expresión, discurso	0,49	0,80

Fig. 9 Solución de dos factores para los ítems de la CAINS (N=100).

EXPERIMENTO 2: COMPARACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE BDNF EN ESQUIZOFRENIA DEFICITARIA Y NO DEFICITARIA Y CONTROLES SANOS

3.1. Objetivos e Hipótesis

El objetivo principal de este experimento es caracterizar el subtipo de esquizofrenia con predominio de síntomas negativos a través de:

- Establecer una mejor caracterización biológica a través de la definición de un marcador neurobiológico de enfermedad (BDNF) que permita una mejor diferenciación y predicción pronóstica de la esquizofrenia y específicamente en la esquizofrenia deficitaria.

A partir de este objetivo se derivan las siguientes hipótesis de trabajo:

- **Hipótesis C:** Las personas con esquizofrenia presentarán unos niveles sanguíneos de la neurotrofina BDNF más bajos que los controles sanos.
- **Hipótesis D:** Las personas con esquizofrenia deficitaria, que se caracteriza por un predominio de síntomas negativos, presentarán unos niveles sanguíneos de la neurotrofina BDNF más bajos que las personas con esquizofrenia no deficitaria.
- **Hipótesis E:** La neurotrofina BDNF podrá considerarse un marcador biológico periférico específico del subtipo de esquizofrenia deficitaria que, a su vez, implica un peor pronóstico y evolución de la enfermedad.

3.2. Sujetos y Método

3.2.1. Sujetos

La muestra consistió en 47 pacientes con esquizofrenia crónica y 47 controles sanos apareados por edad y sexo.

Criterios de inclusión y exclusión:

Todos fueron reclutados en el Hospital Clínic de Barcelona, en el periodo comprendido entre 2009 y 2012, y todos cumplían criterios DSM-IV para esquizofrenia.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de antecedentes de traumatismo cerebral o enfermedad neurológica, la presencia de abuso/dependencia de sustancias, trastorno médico mayor actual y la terapia electroconvulsiva en los 6 meses anteriores a la participación. La dependencia de la nicotina se permitió en ambos grupos. Todos los sujetos tenían que ser menores de 60 años para minimizar los posibles efectos de la edad en los niveles de BDNF.

La esquizofrenia crónica se definió por una duración de la enfermedad de al menos 1 año. Todos los pacientes con esquizofrenia estaban en tratamiento antipsicótico estable de como mínimo los últimos 3 meses antes de entrar en el estudio. Los pacientes utilizaban diferentes fármacos antipsicóticos pero todos fueron convertidos en equivalentes de clorpromazina, la medida internacional utilizada para comparar la dosis media de los antipsicóticos prescrita [84]. Los pacientes fueron evaluados con la Escala PANSS para cuantificar los síntomas psicóticos positivos, negativos y generales [34].

Todos los calificadores recibieron formación y certificación específica en la escala PANSS. Un subgrupo de los pacientes con esquizofrenia crónica, fueron separados en dos grupos según la presencia o no de **síndrome deficitario**. El síndrome deficitario fue definido usando el **proxy para el Síndrome Deficitario (PDS)** basado en la Escala PANSS [85]. Este proxy se calcula sumando los siguientes ítems de la PANSS: aplanamiento afectivo (N1), falta de espontaneidad y fluidez en la conversación (N6) y restando otros: hostilidad (P7), culpa (G3), ansiedad (G2) y depresión (G6). Las puntuaciones de la muestra oscilaron entre -8 a 5. Los pacientes con puntuaciones en el PDS mayores de 0 se consideraron como esquizofrenia deficitaria (n=14), mientras que las puntuaciones PDS menores de -1 se consideraron como esquizofrenia no deficitaria (n=20). Los sujetos que puntuaron 0 o -1 (n=13) no se incluyeron en este sub-análisis específico ya que no podían ser incluidos en ninguno de los grupos [86]. Los sujetos de la muestra tuvieron una duración de la enfermedad que osciló entre 1-34 años (duración media de 6,8 años, desviación estándar de 6,60).

El grupo control consistió en 47 sujetos sanos que fueron reclutados, a través del boca a boca, en el hospital y la comunidad local. Estaba formado básicamente por personal del hospital y de la comunidad local reclutados a través de anuncios. Los controles cumplían los mismos criterios de exclusión que los pacientes. Se recogió un historial médico completo y fueron excluidos los sujetos que tenían un historial de enfermedad mental y/o habían recibido tratamiento con medicación psicotrópica. También se excluyó a los que reportaron una historia de psicosis en familiares de primer grado.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínic de Barcelona. Según la última versión de la Declaración de Helsinki, todos los sujetos fueron informados en detalle sobre el procedimiento y dieron por escrito el consentimiento informado para su participación en el estudio.

3.2.2. Método

Se determinaron los niveles de BDNF y otros parámetros analíticos en 15 ml de sangre que se obtuvieron entre las 8.30h y las 10h de la mañana para evitar las fluctuaciones hormonales y, por lo tanto, un impacto en los niveles de BDNF. El suero se extrajo de la muestra de sangre por centrifugación a 1100g durante 15 min y se congeló a -80°C por un período de 6 a 12 meses antes del procesamiento, hasta que se completó la recogida de la muestra completa.

Usando una técnica de sándwich-ELISA los niveles séricos de BDNF se determinaron utilizando un kit comercial (Chemicon Millipore, EE.UU.). Se explica brevemente: 96 pocillos se incubaron durante una noche a 2-8°C con las muestras diluidas (según lo

recomendado por el kit) y la curva estándar varió desde 7,8 hasta 500 pg de BDNF. Las placas se lavaron cuatro veces con un tampón; se añadió anticuerpo monoclonal ratón anti-BDNF (diluido 1:1000 con diluyente de la muestra) y se incubó durante 3 h a temperatura ambiente. Después del lavado, una segunda incubación se realizó con anticuerpo anti-conejo conjugado con peroxidasa (diluido 1: 1000) durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la adición de enzima estreptavidina, la cantidad de absorbancia se determinó (conjunto a 450 nm). La curva norma mostró una relación directa entre la densidad óptica (OD) y la concentración de BDNF. Se hicieron dos determinaciones de los niveles de BDNF para cada muestra y el resultado se tomó como la media de las dos determinaciones. Otros parámetros séricos, incluyendo los niveles de cortisol y prolactina, también fueron determinados en la muestra de sangre utilizando métodos estándar de análisis. También se midieron parámetros biométricos, como el peso, la circunferencia abdominal y el índice de masa corporal índice (IMC) de todos los sujetos.

3.3. Análisis estadístico

Se llevó a cabo un modelo lineal general (GLM) para comparar los niveles séricos de BDNF en pacientes con esquizofrenia y controles sanos. Un primer análisis de la comparación se llevó a cabo sin covariables. Con el fin de tener en cuenta la posible influencia de la edad y el índice de masa corporal (IMC) en los niveles de BDNF [87, 88], en un segundo análisis se añadieron estas dos covariables al GLM.

Como se ha indicado antes, los pacientes con esquizofrenia se separaron en dos subgrupos: los que presentaban síndrome deficitario y los pacientes sin síndrome deficitario. Los niveles de BDNF en suero estimados entre los dos subgrupos se compararon mediante un GLM (con la edad y el IMC como covariables).

Además, se realizaron análisis de correlación para detectar cualquier relación posible entre los niveles de BDNF en los pacientes y las variables clínicas, incluyendo síntomas positivos, síntomas negativos, generales y afectivos (es decir, ítems P4: excitación, P5: grandiosidad, y G6: depresión de la escala PANSS), y también con la dosis de medicación expresada en miligramos equivalentes de clorpromazina.

3.4. Resultados

Los detalles demográficos y clínicos fueron comparados entre el grupo de esquizofrenia y el de controles sanos (ver Figura 9).

Características Demográficos de los controles sanos (N=47) y los pacientes con esquizofrenia (N=47)								
Grupo	Edad (años)	Sexo (H/M)	IMC (SD)	PANSS (SD)	subescala + (SD)	subescala a - (SD)	Subescala general (SD)	Tto antipsicótico, (mg±SD)
C	33,4(9,2)	35/12	24,2(3,1)	NA	NA	NA	NA	NA
SZ	33,4(8,4)	35/12	25,7(4,1)	61,7(16,1)	11,6(4,6)	20,9(5,9)	29,3(8,5)	490±356

Abreviaturas: C: Controles sanos; SZ: pacientes esquizofrénicos; H:hombres; M:mujeres; IMC: Índice de masa corporal (kg/m²); PANSS: Escala del Síndrome Positivo y Negativo; Subescala +: Subescala de síntomas positivos de la PANSS; Subescala -: Subescala de síntomas negativos de la PANSS; Subescala general: Subescala de síntomas generales de la PANSS; Tto antipsicótico: tratamiento antipsicóticos; mg: miligramos; SD: desviación estándar

Fig. 9 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra del estudio.

El tratamiento recibido por los pacientes fue: cuarenta y cinco pacientes recibieron los siguientes antipsicóticos atípicos: risperidona (n = 11), aripiprazol (n = 8), clozapina (n = 6), olanzapina (n = 6), la paliperidona (n = 3), quetiapina (n = 2), y ziprasidona (n = 1). Ocho pacientes fueron tratados con 2 antipsicóticos típicos. Un paciente recibió un antipsicótico típico (flufenazina) y otro paciente no recibía tratamiento antipsicótico. Cuatro de los pacientes recibieron un tratamiento antidepresivo (2 venlafaxina, 1 citalopram y 1 clomipramina) y un paciente recibió ácido valproico como estabilizador del estado de ánimo.

Cuando comparamos los niveles séricos de BDNF entre pacientes con esquizofrenia crónica con controles sanos se encontraron niveles significativamente menores en los pacientes con esquizofrenia crónica respecto a los controles sanos (40,8 vs 49,3 ng/ml; p=0,020) (Fig. 10).

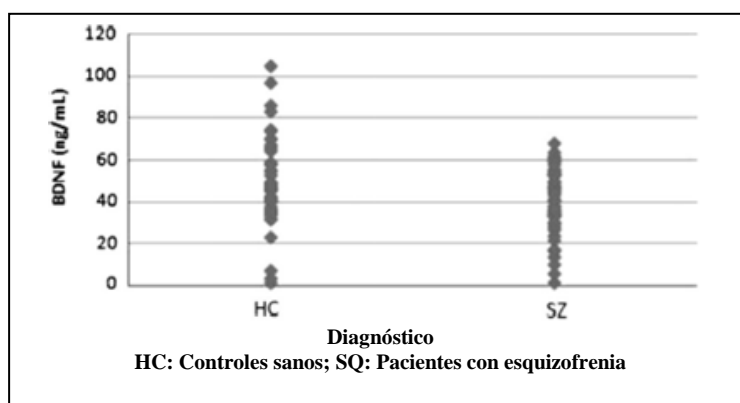


Fig. 10 Comparación de los niveles de BDNF séricos entre el grupo de controles sanos y el grupo con esquizofrenia.

No se encontraron correlaciones significativas entre los niveles de BDNF y la dosis antipsicótica en equivalentes de clorpromazina (coeficiente de Pearson -0,039, p=0,83), la duración de la enfermedad (correlación parcial -0,017, p=0,91), los niveles de cortisol (coeficiente de Pearson 0,11, p=0,55), la prolactina (coeficiente de Pearson 0,253,

p=0,21), la subescala positiva (correlación 0,053, p=0,73), la subescala negativa (correlación 0,23, p=0,13) ni con la subescala general (correlación 0,13, p=0,38). Sin embargo, los niveles de prolactina fueron significativamente más elevados en los pacientes con esquizofrenia que en los controles sanos (22,8 vs 9,8 ng/ml, p=0,001).

Al subdividir la muestra de pacientes en esquizofrenia deficitaria y no deficitaria (mediante el proxy del síndrome deficitario calculado a través de la escala PANSS) obtuvimos dos grupos: 14 sujetos cumplían los criterios del síndrome deficitario y 20 sujetos no los cumplían. Al comparar los dos grupos, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables, excepto en las puntuaciones de las subescalas positiva y negativa de la PANSS. La subescala positiva fue significativamente mayor en pacientes sin esquizofrenia deficitaria (13,7 vs 9,5, p = 0,044) y la subescala negativa fue mayor en los pacientes con esquizofrenia deficitaria (23,7 vs 18,6 p = 0,015). No se detectaron diferencias significativas en la dosis de tratamiento antipsicótico (expresada en equivalentes de clorpromazina) entre los pacientes crónicos con esquizofrenia deficitaria y no deficitaria.

A continuación se presenta una tabla resumen de las características sociodemográficas de los dos grupos, esquizofrenia deficitaria y no deficitaria (Figura 11).

Características Demográficos de los pacientes con esquizofrenia deficitaria (N=14) y no deficitaria (N=20)								
Grupo	Edad (años)	Sexo (H/M)	IMC (SD)	PANSS (SD)	Subescala + (SD)	Subescala - (SD)	Subescala general (SD)	Tto antipsicótico, (mg±SD)
ND	31,2(7,4)	15/5	26,5(4,9)	63,5 (20,6)	13,7(5,7)*	18,6(6,2)	32(10,5)	471±426
D	36,1(7,8)	10/4	25,7(3,7)	59,4(11)	9,5(2,8)	23,7(4,8)*	26,1(6,4)	354±236

Abreviaturas: ND: esquizofrenia no deficitaria; D: esquizofrenia deficitaria; H: hombres; M: mujeres; IMC: Índice de masa corporal (kg/m²); PANSS: Escala del Síndrome Positivo y Negativo; Subescala +: Subescala de síntomas positivos de la PANSS; Subescala -: Subescala de síntomas negativos de la PANSS; Subescala general: Subescala de síntomas generales de la PANSS; Tto antipsicótico: tratamiento antipsicótico en equivalentes de clorpromazina; mg: miligramos; SD: desviación estándar

*p<0,05 (t-test)

Fig. 11 Características sociodemográficas y clínicas de los grupos de esquizofrenia deficitaria y no deficitaria.

Al comparar los niveles periféricos de BDNF entre los dos grupos no se encontraron diferencias significativas en ellos (44,8 vs. 39,1 ng /ml, p=0,29 respectivamente).

DISCUSIÓN GENERAL

5.1. Resumen de los resultados de los dos experimentos

Los resultados del experimento 1 sugieren que la versión en español de la escala CAINS es, al igual que la versión original, un instrumento fiable y válido para medir los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia.

La fiabilidad interevaluador fue alta, con valores de ICC > 0,9 para la puntuación total de la escala y de las subescalas de Motivación y Placer y de Expresión. Estos resultados son similares a los obtenidos en la escala original [38] (0,93 para la Motivación y Placer y 0,77 para la escala de Expresión) y a los obtenidos en la validación de Alemania (0,94 para la puntuación total) [41]. La fiabilidad intraevaluador también fue buena, con los 13 ítems que alcanzan valores de ICC > 0,7.

Finalmente, a $\alpha = 0,93$, la consistencia interna se comparó favorablemente a la reportada por Kring et al [38] de 0,74 y Engel et al [41] de 0,87 en la versión alemana.

En cuanto a la validez, como se esperaba, la puntuación total de la CAINS mostró correlaciones significativas con ambas escalas, la SANS y la subescala negativa PANSS. Con respecto a la PANSS, es interesante tener en cuenta que esta escala mostró una mayor correlación con la subescala CAINS Expresión ($r = 0,75$) que con la subescala CAINS Motivación y Placer (0,65), lo que puede reflejar el hecho de que esta escala no contiene elementos relacionados directamente con la falta de motivación y la anhedonia.

También encontramos, sin embargo, correlaciones significativas con las subescalas de psicopatología positivas y generales de la PANSS. Este hallazgo es compatible con el de la versión original de la escala de Kring et al. [38], que también encontró una correlación significativa con los síntomas positivos valorados en la escala BPRS. No sería esperable ni deseable encontrar esta correlación de la puntuación de la escala con la psicopatología positiva y la interpretación que realizan de este hecho los autores originales, que la CAINS es sensible a los síntomas positivos y no específicos en la esquizofrenia, es poco intuitiva. Por esta razón hemos examinado otra posible explicación que sería que las asociaciones entre las clases individuales de los síntomas y la gravedad global de la enfermedad podrían haber estado ejerciendo un **efecto de confusión**. Esta posibilidad es plausible - cuando la enfermedad es más grave, es más probable que síntomas positivos, negativos y cualquier otra clase individual de síntomas sea en sí mismo más grave - aspecto apoyado por los hallazgos de otro estudio [89] en el que encontraron que subescalas positivas y negativas de la BPRS correlacionaron significativamente con la puntuación total BPRS. Cuando controlamos gravedad general de la enfermedad en el análisis estadístico las correlaciones con los síntomas positivos y psicopatología general, pero no en aquellos con síntomas negativos, se convirtieron en no significativas para la puntuación total de la CAINS y también se redujeron sustancialmente para las subescalas CAINS Motivación y Placer y CAINS Expresión (aunque siguieron siendo significativas en los dos casos). En general, esta interpretación parece ser apoyada, pero no deberían descartarse otras posibles interpretaciones.

Se encontró también que la puntuación total CAINS correlacionaba significativamente con las puntuaciones en ambas medidas de depresión empleadas, la escala de Calgary

para la depresión en pacientes con esquizofrenia y una subescala de depresión derivada de la PANSS. Una interpretación de este hallazgo es que la CAINS es sensible a los síntomas negativos primarios y secundarios, es decir, el retraso y la falta de emociones faciales debido al estado de ánimo deprimido en lugar de los propios síntomas negativos. Sin embargo, estas correlaciones también se redujeron a no significativas cuando la gravedad general de la enfermedad fue controlada. Una explicación en términos de correlaciones entre la depresión y la gravedad general de la enfermedad, es posible una vez más.

Es ampliamente aceptado que el parkinsonismo representa un importante factor de confusión en la medición de los síntomas negativos. Nuestros hallazgos aquí eran más matizados que los de Kring et al [38], quienes encontraron correlaciones que estaban cerca de cero entre las puntuaciones en la escala de parkinsonismo de Simpson-Angus tanto para la subescala CAINS Motivación y Placer como para la subescala CAINS Expresión. En nuestro estudio hay una correlación casi significativa entre la puntuación total CAINS y el parkinsonismo medido usando la ESRS ($r=0,28$, $p = 0,06$). Esto era debido a una correlación no significativa con la subescala CAINS Motivación y Placer ($r=0,22$, $p=0,14$), pero una correlación considerablemente más alta y significativa con la subescala CAINS Expresión ($r=0,38$, $p=0,009$). Este patrón de correlaciones tiene un sentido intuitivo: la subescala CAINS Motivación y Placer se basa en la medida de la motivación, el interés y la emoción de los pacientes, así como informes de participación real en las correspondientes actividades sociales, vocacionales y recreativas, en las se espera poca superposición con parkinsonismo. En contraste, la subescala de CAINS Expresión está compuesta por calificaciones objetivas de la expresión facial, gestos, la prosodia vocal y salida de voz, que suelen encontrarse reducidas tanto en parkinsonismo como en pacientes con síntomas negativos.

El análisis factorial de la CAINS reveló evidencia de una estructura de dos factores. Este hallazgo es similar a los hallazgos de la versión en Inglés [38, 90] y la versión china [91], aunque cabe destacar que en la versión original [38] el primer factor corresponde a la subescala CAINS Expresión mientras que en nuestro estudio fue en la subescala CAINS Motivación y Placer. Como se ha señalado por los estudios [92] que utilizan otras escalas de síntomas como la SANS [18], la PANSS [93] o la BNSS [94] también han proporcionado pruebas de una estructura de dos factores, con una correspondiente a “déficits expresivos” y el otro a “desmotivación social”. Sin embargo, cabe señalar que nuestros resultados no fueron completamente claros, primero porque la puntuación elevada de varios ítems en cada uno de los factores también puntuó 0,5-0,6 en el otro y en segundo lugar porque los dos factores correlacionaron entre sí a 0,55.

En conclusión, el experimento 1 demuestra que la versión en español de la CAINS tiene robustas propiedades psicométricas y validez en el sentido de que muestra fuertes correlaciones con otras escalas de síntomas negativos, similar a la versión original de lengua inglesa.

Si pasamos a analizar los resultados del experimento 2, uno de los principales descubrimientos es que los pacientes con esquizofrenia presentan una disminución estadísticamente significativa de los niveles séricos de BDNF respecto a los controles sanos. Este es un hallazgo consistente que se basa en un considerable número de estudios llevados a cabo previamente en pacientes con esquizofrenia crónica que también habían encontrado una reducción en los niveles de BDNF [46, 64, 66, 95],

incluyendo un meta-análisis llevado a cabo recientemente [46]. Estos hallazgos subrayan el rol del BDNF como potencial factor neurobiológico en la esquizofrenia. El BDNF es una molécula neuroprotectora que favorece la supervivencia neuronal y promueve el crecimiento y diferenciación de nuevas neuronas y la sinaptogénesis, estando los resultados de este estudio en línea con la progresión clínica y deterioro de los pacientes que sufren esquizofrenia [50, 51].

Como se mencionó anteriormente, los pacientes con esquizofrenia crónica se subdividieron en dos grupos, uno con esquizofrenia deficitaria y otro con no deficitaria. Hasta donde llega nuestro conocimiento este es el primer estudio que mide niveles séricos de BDNF comparando estos dos subtipos de esquizofrenia crónica. En contra de nuestra hipótesis inicial, que los niveles de BDNF serían menores en el grupo de esquizofrenia deficitaria, no encontramos diferencias significativas en los niveles séricos de BDNF entre los dos grupos; de hecho, los niveles de BDNF en el grupo deficitario fueron ligeramente más elevados que en el no deficitario.

Esto podría ser explicado por el hecho que las diferencias neurobiológicas entre la esquizofrenia deficitaria y no deficitaria son sutiles y no pueden ser fácilmente detectadas. La división de la esquizofrenia crónica entre deficitaria y no deficitaria tiene sentido desde un punto de vista clínico, pero este concepto podría no corresponder a un nivel neurobiológico, en este caso, con niveles de BDNF reducidos. También es posible que niveles disminuidos de BDNF ya estén presentes antes de la aparición de la enfermedad, y no sólo más tarde, en la fase crónica de la enfermedad, y que sean independientes de su evolución.

Hasta el momento estos son los primeros resultados de un estudio donde se miden los niveles de BDNF en pacientes con esquizofrenia deficitaria; aunque ya existían algunos estudios que habían investigado el impacto de los síntomas negativos y el deterioro cognitivo en los niveles de BDNF y donde habían resultado disminuidos [71, 72, 95].

Posteriormente a la realización de nuestro estudio, Akyol y colaboradores sí que encontraron una disminución de los niveles de esta molécula en pacientes con esquizofrenia deficitaria respecto a controles sanos, pero no al comparar con pacientes con esquizofrenia no deficitaria [96]. Un mayor tamaño muestral o bien el uso de una escala diferente para el diagnóstico del Síndrome deficitario como la SDS (*Schedule for the Deficit Syndrome*) en vez del proxy para el Síndrome Deficitario (PDS) empleado en nuestro estudio, podrían haber condicionado estos resultados.

En conclusión, el experimento 2 confirma la evidencia previa de una disminución significativa de los niveles de BDNF en la esquizofrenia. Este es el primer estudio de comparación de esquizofrenia deficitaria y no deficitaria que sugiere una visión preliminar e inicial que el perfil deficitario crónico en la esquizofrenia no implica niveles séricos de BDNF disminuidos. Estos resultados deberían replicarse en muestras de mayor tamaño que además incluyan variables clínicas tales como el deterioro cognitivo, funcionamiento global o acontecimientos traumáticos de la infancia.

5.2. Fortalezas

Las fortalezas del experimento 1 fueron la inclusión de una amplia muestra que incluía tanto pacientes ambulatorios como ingresados que permitiera incluir un gran espectro de pacientes con diferentes grados de sintomatología negativa. Esto fue posible gracias a la realización de un estudio multicéntrico que permitió la inclusión de diferentes perfiles de pacientes. Los pacientes incluidos procedían de diversos dispositivos como centros ambulatorios de salud mental, hospitales psiquiátricos de larga estancia, unidades de hospitalización de media estancia, centros de día de salud mental, etc...

Otra de las fortalezas de este experimento fue la inclusión de una batería psicométrica extensa, incluyendo PANSS, SANS, escala Calgary de Depresión, escala de síntomas extrapiramidales (ESRS) y evaluación motora completa que nos ayudó a demostrar de una manera exhaustiva las propiedades psicométricas de la versión española de la CAINS.

Por último destacar de este experimento las aportaciones complementarias a la versión original inglesa referentes a la posible explicación de algunos aspectos psicométricos que no quedaban suficientemente aclarados anteriormente en el estudio original, como fue la dificultad en la discriminación de síntomas positivos o síntomas motores en la versión inglesa de la CAINS.

Las fortalezas del experimento 2 incluyen la comparación de los niveles de BDNF entre dos grupos apareados de una manera sólida y su carácter innovador respecto al concepto validado de esquizofrenia deficitaria y no deficitaria.

Además, la edad de los sujetos incluidos fue relativamente baja para evitar posibles efectos de enfermedades de larga duración y/o pacientes geriátricos con efectos fisiológicos en los niveles de BDNF. Esto nos permitió una comparación metodológicamente sólida de enfermos con esquizofrenia crónica con o sin síndrome deficitaria.

También se trató de minimizar los efectos de confusión de variables clínicas sobre los niveles de BDNF, como el índice de masa corporal, el género y la medicación, que se controlaron en todos los grupos. En todos los pacientes se controló el tratamiento antipsicóticos utilizando equivalentes de clorpromazina (excepto en el caso de un paciente que estaba sin tratamiento antipsicótico). Sin embargo, como se indica en el meta-análisis realizado por Green et al. [46], el tratamiento antipsicótico no parece influir significativamente en los niveles de BDNF, donde también se concluyó que los niveles de BDNF estaban reducidos en pacientes esquizofrénicos nunca medicados.

5.3. Limitaciones

Las limitaciones del experimento 1 son que, tal y como ocurre también en la versión original de la escala CAINS, la versión española presenta correlaciones significativas con síntomas positivos, psicopatología general y síntomas depresivos. Sin embargo, al incluir en el análisis la gravedad de la enfermedad como covariable, asumiendo que podría actuar como factor de confusión, estas correlaciones significativas dejaron de serlo. Otra limitación de este estudio fue que presentó una correlación casi significativa con los síntomas parkinsonianos medidos por la escala ESRS ($r=0,28$, $p = 0,06$) debido a la correlación significativa con la subescala CAINS Expresión ($r=0,38$, $p=0,009$), pero no con la subescala CAINS Motivación y Placer. La explicación de esta significación es lógica e intuitiva ya que la subescala de Expresión está compuesta por puntuaciones de la expresión facial, gestualidad y prosodia vocal que suelen encontrarse reducidas tanto en parkinsonismo como en pacientes con síntomas negativos.

Las limitaciones del experimento 2 incluyen un tamaño de la muestra relativamente pequeño. Sin embargo, los resultados son consistentes con los encontrados en otros estudios de BDNF y esquizofrenia [64, 67, 68]. Otras limitaciones son las variables clínicas no disponibles, como la presencia de acontecimientos vitales traumáticos o el ejercicio físico, que pueden influir en los niveles de BDNF, y no han sido evaluadas y posiblemente podrían haber influenciado nuestros resultados [48, 59, 97]. Por último, no se incluyó una batería neuropsicológica para correlacionar los cambios en los niveles de BDNF con el deterioro cognitivo.

IMPLICACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

Los resultados de los dos experimentos de esta tesis doctoral son aportes significativos en el campo de la esquizofrenia. La necesidad creciente que existe de caracterizar y tipificar los diferentes perfiles de pacientes con esquizofrenia nos lleva a la búsqueda de herramientas y/o marcadores biológicos que nos ayuden en este aspecto.

La versión española de la CAINS proporciona a clínicos e investigadores una nueva herramienta psicométrica para la detección y medida de los síntomas negativos que les permita una mejor tipificación y, a su vez, les ayude en la clasificación de los pacientes y la selección de un tratamiento más personalizado en cada caso. Respecto a otras escalas clínicas, la CAINS permite una detección más exhaustiva de los síntomas negativos, mostrando la misma validez que otras escalas para el mismo uso pero discriminando correctamente de sintomatología como la depresiva o parkinsoniana, aspecto que no eran capaces de discriminar otras escalas clínicas disponibles hasta el momento.

Desde un punto de vista clínico, se debería hacer un mayor esfuerzo por favorecer en la práctica clínica habitual la utilización de instrumentos de medida psicométricos como la CAINS, ya que mejoraría la caracterización sintomatológica de nuestros pacientes y nos permitiría darles una asistencia de mayor calidad. Además, podría ser muy útil incluir estos instrumentos como material complementario en los manuales diagnósticos de psiquiatría con el objetivo de estandarizar y homogenizar el diagnóstico de los diferentes perfiles o subtipos diferenciados de esquizofrenia.

Según los resultados del experimento 2 de esta tesis, el BDNF es una molécula que probablemente juega un papel importante en la patofisiología de la esquizofrenia, pero que, basándonos en los resultados obtenidos, no podemos concluir que corresponda a un marcador específico de esquizofrenia deficitaria. Probablemente el BDNF pueda tener un papel destacado en la esquizofrenia pero se debería seguir explorando su relación con la etiología, curso/pronóstico de la enfermedad, su asociación con diversos aspectos epigenéticos e incluso la posible utilidad de su monitorización en relación con la respuesta farmacológica al tratamiento. Otras variables clínicas de interés deberían estudiarse en asociación a esta molécula, como pueden ser la presencia de eventos traumáticos vitales e incluir la valoración de la función cognitiva para estudiar el papel del BDNF en la neurocognición de la esquizofrenia.

El estudio de biomarcadores en la esquizofrenia es un foco transcendental a la hora de poder establecer relaciones entre el síndrome esquizofrénico y marcadores biológicos periféricos que nos permitirían realizar un diagnóstico más fiable y objetivo. Otros marcadores biológicos deberían ser explorados en este subtipo de esquizofrenia de predominio de síntomas negativos que permitieran conocer mejor la etiología de estos síntomas y fisiopatología asociada, como marcadores inflamatorios, de estrés oxidativo o glutamatérgicos. También otros biomarcadores deberían ser explorados en este subtipo de esquizofrenia, como marcadores de neuroimagen, que permitan establecer relaciones entre la sintomatología y la morfología cerebral o bien marcadores genéticos que permitieran encontrar asociación entre genes específicos y la presencia de esta sintomatología.

Así pues para finalizar esta tesis doctoral, me gustaría incidir en la importancia de seguir con esta línea de investigación para el mejor conocimiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia que nos permita continuar con la búsqueda de nuevas dianas de tratamiento para modificar el curso natural de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

Si volvemos a las hipótesis planteadas al inicio de esta tesis doctoral podemos dar respuesta a todas ellas a través de los resultados de los dos experimentos realizados:

En el experimento 1 podemos concluir, según los resultados expuestos, que la versión traducida y validada al español de la escala CAINS es eficaz en medir los síntomas negativos en personas con esquizofrenia comparada con otros instrumentos disponibles en español destinados al mismo uso (SANS). Así pues, podemos aceptar la hipótesis planteada que la versión española de la CAINS presenta una buena validez convergente con otras escalas que miden síntomas negativos como son la escala SANS y la subescala negativa de la PANSS, tanto a nivel de puntuación global de la escala como a nivel de puntuación de las dos subescalas de motivación y placer y expresión que conforman la escala CAINS.

También podemos aceptar la segunda hipótesis planteada en este experimento, ya que hemos evidenciado que la versión traducida y validada al español de la escala CAINS discrimina correctamente los síntomas negativos de los síntomas depresivos y/o motores en personas con esquizofrenia.

Respecto a la tercera hipótesis de este experimento, todo y que la versión española de la CAINS presentó correlaciones estadísticamente significativas con las subescalas positivas y general de la PANSS, con la escala de depresión en esquizofrenia, la subescala depresiva de la PANSS y con la escala de parkinsonismo, éstas dejaron de ser significativas cuando se introdujo en el modelo de correlación la covariable de Clínica Global de Deterioro (CGI), excepto en el caso de la correlación entre la escala de parkinsonismo y subescala CAINS Expresión (que refleja el componente de aplanamiento afectivo). Así pues, aceptamos esta hipótesis porque la versión española de la CAINS presenta una validez discriminante con escalas clínicas que miden otro tipo de sintomatología.

Así pues, la conclusión final de este trabajo es que la versión validada y traducida al español de la escala CAINS tiene robustas propiedades psicométricas para la medida de síntomas negativos en la esquizofrenia, así como la versión inglesa original de la escala. Esta escala clínica permite una mejor detección y caracterización clínica de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Si pasamos a analizar las hipótesis planteadas en el experimento 2, podemos aceptar la primera hipótesis porque este trabajo demostró que los pacientes con esquizofrenia presentaron niveles de BDNF disminuidos en comparación con los niveles de BDNF de los controles sanos.

La segunda hipótesis de este estudio fue que las personas con esquizofrenia deficitaria, que se caracteriza por un predominio de síntomas negativos, presentarían unos niveles sanguíneos de la neurotrofina BDNF más bajos que las personas con esquizofrenia no deficitaria. No podemos aceptar esta hipótesis ya que al comparar los niveles de BDNF entre pacientes con esquizofrenia deficitaria y no deficitaria no se encontraron diferencias significativas entre ellos.

Así que podemos también descartar la tercera hipótesis de este experimento. Dados los resultados de este trabajo no se puede concluir que el BDNF pueda ser considerado un marcador biológico específico del subtipo de esquizofrenia deficitaria, ya que no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos. Por lo tanto, no podemos aceptar esta hipótesis.

En resumen, los pacientes con esquizofrenia presentaron niveles de BDNF disminuidos en comparación con los niveles de BDNF de los controles sanos. Al comparar los niveles de BDNF entre pacientes con esquizofrenia deficitaria y no deficitaria no se encontraron diferencias significativas entre ellos. Dados los resultados de este estudio, no podemos concluir que el BDNF pueda ser considerado un marcador biológico específico del subtipo de esquizofrenia deficitaria.

ARTÍCULOS

6.1. Validación de la Versión Española de la Escala de Valoración Clínica de los Síntomas negativos (CAINS)

ARTICLE IN PRESS

SCHRES-06411; No of Pages 6

Schizophrenia Research xxx (2015) xxx–xxx



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

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



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

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

^a FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona, Spain

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

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

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

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

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

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 February 2015

Received in revised form 21 May 2015

Accepted 7 June 2015

Available online xxxx

Keywords:

Negative symptoms

Schizophrenia

Assessment

Rating scale

Validation

ABSTRACT

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

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

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

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

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

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

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

¹ Both authors contributed equally to this work.

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

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

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

2. Methods

2.1. Participants

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

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

2.2. Procedure

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

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

2.3. Reliability

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

2.4. Validity

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

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

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

2.5. Statistical analysis

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

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

All analyses were carried out using SPSS version 17.0.

3. Results

3.1. Demographic and clinical characteristics of the sample

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

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

Table 1
Descriptive characteristics of the sample at evaluation (N = 100).

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

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

^a Data missing for 8 patients.

^b Data missing for 9 patients.

^c Data missing for 3 patients.

^d Data from 45 patients.

^e Data missing for 5 patients.

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

3.2. Rater agreement

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

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

3.3. Internal consistency

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

3.4. Convergent validity

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

Table 2
Inter-rater reliability (N = 100).

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

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

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

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

3.5. Discriminant validity

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

Table 3
Intra-rater reliability (N = 13; 26 evaluations).

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

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

Please cite this article as: Valiente-Gómez, A., et al., Validation of the Spanish version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS), Schizophr. Res. (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.006>

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

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

Abbreviations: CAINS: Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms.

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

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

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

3.6. CAINS structure

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

4. Discussion

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

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

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

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

* Correlation significant at $p < 0.01$.

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

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

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

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

Please cite this article as: Valiente-Gómez, A., et al., Validation of the Spanish version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS), Schizophr. Res. (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.006>

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

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

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

** Correlation significant at $p < 0.01$.

* Correlation significant at $p < 0.05$.

^a Data from 45 patients.

^b Data from 38 patients.

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

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

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

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

Funding body agreements and policies

This work was supported by the Catalanian Government (2014-SGR-1573 to the Research Unit of FIDMAG and 2014-SGR-441 to Barcelona Clinic Schizophrenia Unit) and several grants from the Plan Nacional de I+D+i and co-funded by the Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación and the European Regional Development Fund (FEDER): Miguel Served Research Contracts (CP10/00596 to EP-C), Rio Hortega Research Contract (CM12/0183 to AV-G and CM14/0048 to AR) and FI-DGR-2013 Contract of the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) (2015 FI_B2_00100) to GM. These funding organizations played no role in the study design; in the collection, analysis and interpretation of the data; in the writing of the manuscript, and in the decision to submit the paper for publication.

Contributors

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

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

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

Abbreviations: CAINS: Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms.

Please cite this article as: Valiente-Gómez, A., et al., Validation of the Spanish version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS), Schizophr. Res. (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.006>

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

All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

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

Acknowledgments

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

Appendix A. Supplementary data

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

References

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

6.2. Comparación de los niveles séricos de BDNF en esquizofrenia deficitaria y no deficitaria y controles sanos

Psychiatry Research 220 (2014) 197–200



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

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



Comparison of serum BDNF levels in deficit and nondeficit chronic schizophrenia and healthy controls



Alicia Valiente-Gómez^{a,b,*}, Benedikt L. Amann^{a,b}, Frederic Marmol^c,
Cristina Oliveira^d, Ana Messeguer^d, Amalia Lafuente^{b,c,e},
Edith Pomarol-Clotet^{a,b}, Miguel Bernardo Arroyo^{b,d,e,f}

^a FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Doctor Pujadas 38 Sant Boi de Llobregat, 08830 Barcelona, Spain

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

^c Department of Anatomic Pathology, Pharmacology & Microbiology, University of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain

^d Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Neuroscience Institute, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

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

^f Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 January 2014

Received in revised form

20 August 2014

Accepted 22 August 2014

Available online 30 August 2014

Keywords:

BDNF

Deficit schizophrenia

Neurotrophines

Antipsychotic treatment

ABSTRACT

The aim of this study was to compare serum BDNF levels of chronic schizophrenic patients, with or without deficit syndrome, and healthy controls. A comparative study of serum BDNF levels, determined by ELISA, was performed in 47 chronic patients with schizophrenia matched with 47 healthy controls. A part of the chronic schizophrenic sample was further divided into patients with a deficit ($n=14$) and a nondeficit syndrome ($n=20$), according to the Proxy for the Deficit Syndrome Scale. A significant difference was observed in decreased serum BDNF levels between chronic schizophrenia and healthy controls. No statistical significant differences in BDNF levels between deficit and nondeficit chronic schizophrenic patients were found. Our study confirms differences of serum BDNF levels of chronic schizophrenia and healthy controls, which correspond to the clinical progression of the disease. Our results do not support a relation between deficit profile in chronic schizophrenia and lower serum BDNF levels.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Schizophrenia is a chronic and disabling mental disorder in which neurodevelopmental factors play a significant etiological role (Insel, 2010). The diagnosis is still mainly made on clinical grounds, typically using criterion-based approaches, such as DSM-IV and ICD-10 criteria. Biomarkers are currently being examined for diagnostic, prognostic or therapeutic usefulness, such as neurotrophins. They belong to a family of secretory proteins and are involved in the survival, development and function of neurons (Reichardt, 2006). This group includes nerve growth factor, neurotrophin-3, neurotrophin-4 and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Barde et al., 1982; Palomino et al., 2013). BDNF is known to be responsible for development, regeneration, survival and maintenance of neurons and their serum levels show a good correlation with cortical BDNF levels (Karege et al., 2002). Reduced serum BDNF

levels have been implicated in the pathophysiology of various neuropsychiatric disorders, including schizophrenia (Binder and Scharfman, 2004; Durany and Thome, 2004; Autry and Monteggia, 2012; Martinotti et al., 2012). Several studies in schizophrenic patients established negative correlations between BDNF levels and positive and negative symptoms (Rizos et al., 2008), catatonia (Huang and Lee, 2006), and greater impairment in verbal working memory (Niitsu et al., 2011). Other studies in change suggested no differences in BDNF levels between schizophrenia patients and healthy controls, or even found increased BDNF levels in schizophrenia (Shimizu et al., 2003; Gama et al., 2007; Reis et al., 2008).

To clarify this inconsistency, a recent meta-analysis addressed BDNF levels in schizophrenia (Green et al., 2011). One main finding was that there was moderate quality evidence of reduced blood BDNF levels in acute and chronic schizophrenia.

From a clinical point of view, the subdivision of chronic schizophrenia into deficit and nondeficit types has been an influential and helpful recent clinical insight (Cohen et al., 2010). The deficit syndrome is characterized by a stable, at least one-year long presence of two or more negative symptoms, such as affective flattening, reduced emotional range, avolition, loss of interest, lack of

* Corresponding author at: FIDMAG Germanes Hospitalàries, Hospital Benito Menni, Carrer Doctor Pujadas 38, 08830 Sant Boi de Llobregat. Tel.: +34 93 652 99 99x1486.

E-mail address: avaliente@fidmag.com (A. Valiente-Gómez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.039>

0165-1781/© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

focus or loss of interest in social activities (Carpenter et al., 1988). Patients with a deficit syndrome show a worse course of the disease and a poor response to treatment (Kirkpatrick et al., 2001), but no data of BDNF serum levels of this subtype have been published so far.

To the best of our knowledge, this is the first study which compared serum BDNF levels of chronic schizophrenia with or without a deficit syndrome with healthy controls.

2. Methods

2.1. Subjects

The sample size consisted of 47 chronic schizophrenic patients and 47 sex and age matched healthy controls. All patients were recruited in the Hospital Clinic of Barcelona, Spain, between 2009 and 2012 and met DSM-IV diagnosis criteria for schizophrenia. Exclusion criteria included a history of brain trauma or neurological disease, the presence of a current major medical disorder alcohol/substance abuse or dependence and electroconvulsive therapy within 6 months prior to participation. Nicotine dependence was allowed in both groups. All subjects had to be younger than 60 years to minimize possible aging effects on BDNF levels. Chronic schizophrenia was defined as duration of the illness of at least 1 year. All chronic schizophrenic patients were in treatment with an antipsychotic medication which they had been taking for at least 3 months before study entry. Patients used different antipsychotic drugs but all were converted into chlorpromazine equivalents, the international measure used to compare the medium dose of antipsychotics prescribed (Woods, 2003).

Patients were assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) to quantify positive, negative and general psychotic symptoms (Kay et al., 1987). Inter-rater reliability for the PANSS was not calculated, but all raters received a specific training and a rater certification on the PANSS scale. A subgroup of chronic schizophrenic patients, were separated into those meeting criteria for the deficit and nondeficit syndrome, using the Proxy for Deficit Syndrome (PDS) based on the PANSS (Kirkpatrick et al., 1993). It is calculated by summing the following PANSS items: affective flattening (N1)+lack of spontaneity and fluency in conversation (N6) and subtracting others: (hostility (P7)+guilt (G3)+anxiety (G2)+depression (G6)). Scores in our sample ranged from -8 to 5 . Patients with scores on the PDS of > 0 are considered to reflect deficit schizophrenia ($n=14$), while PDS scores < -1 are considered as nondeficit schizophrenia ($n=20$). Subjects who scored 0 or -1 ($n=13$) were not included in this specific sub-analysis as they could not be determined to neither group (Kirkpatrick et al., 2009).

The chronic schizophrenic subjects had a mean duration of illness from 1 to 34 years (mean duration = 6.80 years, S.D. = 6.60).

The control group consisted of 47 healthy subjects who were recruited via mouth-to-mouth referrals in the hospital and local community. They were hospital staff, and persons of the local community that were recruited by advertisements. The controls met the same exclusion criteria as the patients. A complete medical history was taken and subjects excluded if they reported a history of mental illness and/or treatment with psychotropic medication. They were also excluded if they reported a history of psychosis in their first-degree relatives.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona, Spain. According to latest version of the Declaration of Helsinki, all subjects were informed in detail about the procedure and they gave written informed consent for their participation in the study.

2.2. Determination of BDNF levels and other analytical parameters

15 ml of blood was obtained from each subject between 8.30 a.m. and 10 a.m. in the morning to avoid fluctuations of hormones and therefore an influence on BDNF levels. The serum was extracted from the whole blood sample by centrifugation at 1100g for 15 min and frozen at -80 °C for a period from 6 to 12 months prior to processing, until the whole sample was collected. Using a sandwich-ELISA technique (EIA) BDNF serum levels were determined using a commercial kit (Chemicon Millipore, USA). Briefly, 96 flat bottom wells were incubated overnight at $2-8$ °C with the samples diluted (as recommended by the kit) and the standard curve ranged from 7.8 to 500 pg of BDNF. The plates were washed four times with buffer; mouse anti-BDNF monoclonal antibody was added (diluted 1:1000 with sample diluent) and incubated for 3 h at room temperature. After washing, a second incubation was performed with peroxidase-conjugated anti-rabbit antibody (diluted 1:1000) for 1 h at room temperature. After addition of streptavidin enzyme, the amount of absorbance was determined (set at 450 nm). The standard curve showed a direct relationship between the optical density (OD) and the concentration of BDNF. Two determination of BDNF levels were made for each sample and the result was taken as the mean of both determinations.

Other serum parameters, including cortisol and prolactin levels, were also determined in blood sample using analytical standard methods. Biometric parameters

such as weight, abdominal circumference and the index body mass index (BMI) were also measured.

2.3. Data analysis

A general linear model (GLM) was implemented to compare the serum BDNF levels in patients with schizophrenia and healthy controls. In a first analysis the comparison was carried out without covariates. In order to consider the possible influence of age and Body Mass Index (BMI) on BDNF levels (Lommatzsch et al., 2005; Pluchino et al., 2013) in a second analysis these two covariates were added to the GLM.

As stated before, the patients with schizophrenia were separated into two subgroups: deficit and non-deficit patients. Estimated serum BDNF levels between the two subgroups were compared using a GLM (with age and BMI as covariates). Moreover, correlation analyses were performed to detect any possible relationship between BDNF levels in the patients and clinical variables, including positive, negative, general and affective symptoms (i.e., items P4: excitation, P5: grandiosity, and G6: depression of the PANSS scale), and also the chlorpromazine equivalents dosage.

3. Results

Demographical and clinical details were comparable between the whole schizophrenia group and healthy controls (Table 1).

When comparing the deficit and nondeficit schizophrenic patients, no significant differences were found in any of the variables, except of PANSS scores of the positive and negative subscales. The positive subscale was significantly higher in non-deficit schizophrenia patients (13 vs 9.5, $p=0.044$) and the negative subscale was higher in deficit schizophrenia patients (23.7 vs 18.6 $p=0.015$). No significant differences in chlorpromazine equivalents were detected between deficit and nondeficit chronic patients. Forty-five patients received the following atypical antipsychotics: risperidone ($n=11$), aripiprazol ($n=8$), clozapine ($n=6$), olanzapine ($n=6$), paliperidone ($n=3$), quetiapine ($n=2$), and ziprasidone ($n=1$). Eight patients were treated with 2 atypical antipsychotics. One patient received a typical antipsychotic (flufenazine) and another patient was without antipsychotic treatment. Four schizophrenic patients received an antidepressive treatment (2 venlafaxine, 1 citalopram and 1 clomipramine) and one patient valproate as mood-stabilizer Table 2.

The chronic schizophrenic sample showed significantly lower serum BDNF levels compared to healthy controls (40.8 vs. 49.3 ng/ml; $p=0.020$) (Fig. 1).

As stated above, 14 subjects fulfilled criteria of the deficit syndrome and 20 subjects of the nondeficit syndrome. No significant differences in serum BDNF levels between both groups were detected (44.8 ng/ml vs. 39.1 ng/ml, $p=0.29$, respectively). No significant correlations were found either between serum BDNF levels and chlorpromazine equivalents (Pearson coefficient -0.039 , $p=0.83$), duration of illness (partial correlation -0.017 , $p=0.91$), cortisol (Pearson coefficient 0.11, $p=0.55$), prolactin (correlation

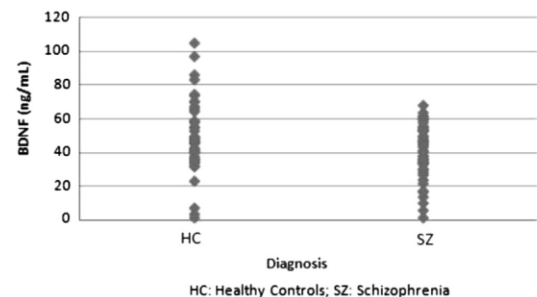


Fig. 1. Comparison of serum BDNF levels between healthy controls ($n=47$) and chronic schizophrenia patients ($n=47$).

Table 1
Demographic characteristics of healthy controls ($n=47$) and patients with schizophrenia ($n=47$).

Group	Age (S.D.)	Gender (M/F)	BMI (S.D.)	PANSS (S.D.)	+ subscale (S.D.)	– subscale (S.D.)	General subscale (S.D.)	Antipsychotic Treatment, mg \pm S.D.
HC	33.4 (9.2)	35/12	24.2 (3.1)	NA	NA	NA	NA	NA
SZ	33.4 (8.4)	35/12	25.7 (4.1)	61.7 (16.1)	11.6 (4.6)	20.9 (5.9)	29.3 (8.5)	490 \pm 356

HC: healthy controls; SZ: schizophrenia patients; M: male; F: female; BMI: Body Mass index (Kg/m^2); PANSS: Positive and Negative Symptom Scale; +subscale: subscale of positive symptoms; –subscale: subscale of negative symptoms; General subscale: general subscale of PANSS; Antipsychotic Treatment Mean in mg chlorpromazine.

Table 2
Demographic characteristics of deficit ($n=14$) and nondeficit ($n=20$) schizophrenic patients.

Group	Age (S.D.)	Gender (M/F)	BMI (S.D.)	PANSS (S.D.)	+ subscale (S.D.)	– subscale (S.D.)	General subscale (S.D.)	Antipsychotic Treatment, mg \pm S.D.
ND	31.2 (7.4)	15/5	26.5 (4.9)	63.5 (20.6)	13 (5.7)*	18.6 (6.2)	32 (10.5)	471 \pm 426
D	36.1 (7.8)	10/4	25.7 (3.7)	59.4 (11)	9.5 (2.8)	23.7 (4.8)*	26.1 (6.4)	354 \pm 236

ND: Nondeficit schizophrenia; D: Deficit schizophrenia; M: male; F: female; BMI: Body Mass index (Kg/m^2); PANSS: Positive and Negative Symptom Scale; +subscale: subscale of positive symptoms; –subscale: subscale of negative symptoms; General subscale: general subscale of PANSS; Antipsychotic Treatment Mean in mg chlorpromazine.

* $p < 0.05$ (t -test).

0.253, $p=0.21$), positive scale (correlation 0.053, $p=0.73$), negative scale (correlation 0.23, $p=0.13$) and general scale (correlation 0.13, $p=0.38$). However, levels of prolactin were significantly higher in schizophrenia patients than in healthy controls (22.8 vs 9.8 ng/ml, $p=0.001$).

4. Discussion

One of the main findings of our study is a statistically significant decrease in BDNF serum levels from chronic schizophrenic patients in relation with healthy controls. This is consistent with a number of prior studies conducted in chronic schizophrenic patients who showed also reduced BDNF levels (Toyooka et al., 2002; Xiu et al., 2009; Green et al., 2011; Yang et al., 2011), including a recent meta-analysis (Green et al., 2011). This finding underlines the role of BDNF as a potential neurobiological underpinning of schizophrenia. As the neuroprotective BDNF promotes the survival of neurons and encourages the growth and differentiation of new neurons and synapses, our results are also in line with the clinical progression and deterioration of patients suffering from schizophrenia (Karege et al., 2002; Binder and Scharfman, 2004).

As stated before, the chronic schizophrenic group was also divided into schizophrenia with and without deficit symptoms. To the best of our knowledge this is the first study measuring serum BDNF levels of the two subtypes of chronic schizophrenia. Against our hypothesis of lower BDNF levels in the deficit group, we did not find significant differences in serum BDNF levels in both groups; as a matter of fact, BDNF levels in the deficit were slightly higher than in the nondeficit group. This finding might be explained by the idea that neurobiological differences between deficit and non deficit schizophrenia are subtle and cannot be easily detected. The division into deficit versus nondeficit chronic schizophrenia makes sense from a clinical point of view but this concept might not correspond at a neurobiological level, in this case with lower BDNF levels. It is also possible that lower BDNF levels are already present prior to the onset of the disease, and not only later on in the chronic phase of the illness and independent of its outcome. What so ever, these are first findings of BDNF level in deficit schizophrenic patients; prior to that some studies investigated the impact of negative symptoms and cognitive impairment on BDNF levels which were found to be also decreased (Vinogradov et al., 2009; Yang et al., 2011; Zhang et al., 2012).

Strengths of this study include the comparison of BDNF levels of two solid matched groups and its innovative character with respect to the clinical valid concept of deficit and nondeficit schizophrenia. Furthermore, the age of included subjects was relatively low to avoid possible effects of a very long duration of the illness and/or geriatric patients with physiological effects on BDNF. This allowed us a methodologically sound comparison of chronically ill with or without deficit syndrome. We also tried to minimize further confounding effects on BDNF levels of clinical variables, such as BMI, gender and medication, which were all controlled for. All patients were in comparable treatment with atypical antipsychotics, using chlorpromazine equivalents (except of one patient without antipsychotic treatment). However, as stated in the meta-analysis by Green et al. (2011) drugs do not seem to influence BDNF levels in a significant level as BDNF levels were also reduced in drug-naïve schizophrenic patients.

Limitations of our study include the relatively small sample size. Nonetheless, the results are consistent with those found in other BDNF in schizophrenia studies (Toyooka et al., 2002; Grillo et al., 2007; Rizos et al., 2010). Other limitations are not available clinical variables, such as traumatic life events or physical exercise which can influence BDNF levels in mental disorders, were not evaluated and possibly influenced our results (Mondelli et al., 2011; Angelucci et al., 2013; Palomino et al., 2013). Finally, no neuropsychological battery was included to correlate changes in BDNF levels with cognitive impairment.

In conclusion, this study confirms prior evidence of a significant decrease of BDNF levels in schizophrenia and is the first study done comparing deficit and nondeficit schizophrenia that suggests preliminary and first insight that the deficit profile in chronic schizophrenia does not lower serum BDNF levels further. Results need replication in a larger sample including further clinical variables, such as cognitive impairment, functioning or traumatic events in childhood.

Acknowledgments

We acknowledge to the support of the Ministry of Economy and Competitiveness (PI11/00325-PI080208), the FEDER, the 7th European Framework of European Union, the project 'European Network of National schizophrenia Networks studying Gene-environment Interactions' (EU-GEI, Register 241909), the Centro de Investigación

Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), the Government of Catalonia, Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441) and the Esther Koplowitz Center (Barcelona). Alicia Valiente-Gómez is supported by the Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) and receives grant support from the Instituto de Salud Carlos III with a Rio Hortega Research Contract (CM12/00183). Benedikt L. Amann is also supported by the Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) and receives grant support from the Instituto de Salud Carlos III with a Miguel Servet Research Contract (CP06/0359). We are also grateful to Victoria Salgado Mendiola and Juan Sánchez for BDNF determination (University of Barcelona, Spain), to Dr. Joaquim Ràdua and Erick Canales for statistical consultations, to Peter J McKenna and Salvador Sarró for their help in the redaction, assessment and critical review of the manuscript.

References

- Angelucci, F., Ricci, V., Gelfo, F., Martinotti, G., Brunetti, M., Sepede, G., Signorelli, M., Aguglia, E., Pettorosso, M., Vellante, F., Di Giannantonio, M., Caltagirone, C., 2013. BDNF serum levels in subjects developing or not post-traumatic stress disorder after trauma exposure. *Brain and Cognition* 84, 118–122.
- Autry, A.E., Monteggia, L.M., 2012. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Reviews* 64, 238–258.
- Barde, Y.A., Edgar, D., Thoenen, H., 1982. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *The EMBO Journal* 1, 549–553.
- Binder, D.K., Scharfman, H.E., 2004. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 22, 123–131.
- Carpenter Jr., W.T., Heinrichs, D.W., Wagman, A.M., 1988. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *The American Journal of Psychiatry* 145, 578–583.
- Cohen, A.S., Brown, L.A., Minor, K.S., 2010. The psychiatric symptomatology of deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 118, 122–127.
- Durany, N., Thome, J., 2004. Neurotrophic factors and the pathophysiology of schizophrenic psychoses. *European Psychiatry* 19, 326–337.
- Gama, C.S., Andreazza, A.C., Kunz, M., Berk, M., Belmonte-de-Abreu, P.S., Kapczynski, F., 2007. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroscience Letters* 420, 45–48.
- Green, M.J., Matheson, S.L., Shepherd, A., Weickert, C.S., Carr, V.J., 2011. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Molecular Psychiatry* 16, 960–972.
- Grillo, R.W., Ottoni, G.L., Leke, R., Souza, D.O., Portela, L.V., Lara, D.R., 2007. Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. *Journal of Psychiatric Research* 41, 31–35.
- Huang, T.L., Lee, C.T., 2006. Associations between serum brain-derived neurotrophic factor levels and clinical phenotypes in schizophrenia patients. *Journal of Psychiatric Research* 40, 664–668.
- Insel, T.R., 2010. Rethinking schizophrenia. *Nature* 468, 187–193.
- Karege, F., Schwald, M., Cisse, M., 2002. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience Letters* 328, 261–264.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13, 261–276.
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., Breier, A., Carpenter Jr., W.T., 1993. Case identification and stability of the deficit syndrome of schizophrenia. *Psychiatry Research* 47, 47–56.
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., Ross, D.E., Carpenter Jr., W.T., 2001. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 58, 165–171.
- Kirkpatrick, B., Fernandez-Egea, E., Garcia-Rizo, C., Bernardo, M., 2009. Differences in glucose tolerance between deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophrenia Research* 107, 122–127.
- Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., Virchow, J.C., 2005. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology Aging* 26, 115–123.
- Martinotti, G., Di Iorio, G., Marini, S., Ricci, V., De Berardis, D., Di Giannantonio, M., 2012. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor concentrations in schizophrenia: a review. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 26, 347–356.
- Mondelli, V., Cattaneo, A., Belvederi Murri, M., Di Forti, M., Handley, R., Heggul, N., Miorelli, A., Navari, S., Papadopoulos, A.S., Aitchison, K.J., Morgan, C., Murray, R.M., Dazzan, P., Pariante, C.M., 2011. Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *The Journal of Clinical Psychiatry* 72, 1677–1684.
- Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Hasegawa, T., Kanahara, N., Hashimoto, T., Shiraishi, T., Shiina, A., Fukami, G., Fujisaki, M., Watanabe, H., Nakazato, M., Asano, M., Kimura, S., Hashimoto, K., Iyo, M., 2011. Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35, 1836–1840.
- Palomino, A., Gonzalez-Pinto, A., Martinez-Cengotitabengoa, M., Ruiz de Azua, S., Alberich, S., Mosquera, F., Matute, C., 2013. Relationship between negative symptoms and plasma levels of insulin-like growth factor 1 in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 44, 29–33.
- Pluchino, N., Russo, M., Santoro, A.N., Litta, P., Cela, V., Genazzani, A.R., 2013. Steroid hormones and BDNF. *Neuroscience* 239, 271–279.
- Reichardt, L.F., 2006. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 361, 1545–1564.
- Reis, H.J., Nicolato, R., Barbosa, I.G., Teixeira do Prado, P.H., Romano-Silva, M.A., Teixeira, A.L., 2008. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters* 439, 157–159.
- Rizos, E.N., Rontos, I., Laskos, E., Arsenis, G., Michalopoulou, P.G., Vasilopoulos, D., Gourmelis, R., Lykouras, L., 2008. Investigation of serum BDNF levels in drug-naïve patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32, 1308–1311.
- Rizos, E.N., Papadopoulou, A., Laskos, E., Michalopoulou, P.G., Kastania, A., Vasilopoulos, D., Katsafouros, K., Lykouras, L., 2010. Reduced serum BDNF levels in patients with chronic schizophrenic disorder in relapse, who were treated with typical or atypical antipsychotics. *The World Journal of Biological Psychiatry* 11, 251–255.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., Watanabe, H., Komatsu, N., Okamura, N., Koike, K., Shinoda, N., Nakazato, M., Kumakiri, C., Okada, S., Iyo, M., 2003. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls. *Neuroscience Letters* 351, 111–114.
- Toyooka, K., Asama, K., Watanabe, Y., Muratake, T., Takahashi, M., Someya, T., Nawa, H., 2002. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 110, 249–257.
- Vinogradov, S., Fisher, M., Holland, C., Shelly, W., Wolcowitz, O., Mellon, S.H., 2009. Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biological Psychiatry* 66, 549–553.
- Woods, S.W., 2003. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry* 64, 663–667.
- Xiu, M.H., Hui, L., Dang, Y.F., Hou, T.D., Zhang, C.X., Zheng, Y.L., Chen da, C., Kosten, T.R., Zhang, X.Y., 2009. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33, 1508–1512.
- Yang, Y.Q., Sun, S., Yu, Y.Q., Li, W.J., Zhang, X., Xiu, M.H., Chen da, C., De Yang, F., Liu, H., Li, C., Kosten, T.R., Zhang, X.Y., 2011. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *Neuroscience Letters* 502, 37–40.
- Zhang, X.Y., Liang, J., Chen da, C., Xiu, M.H., Yang, F.D., Kosten, T.A., Kosten, T.R., 2012. Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 222, 277–284.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kraepelin, E., ed. *Dementia Praecox and Paraphrenia, 1919.*, ed. G.M.E. Robertson, Krieger 1971: New York.
2. Mahieu, E.L., *A propósito de Morel y la démence précoce.* Vertex Rev. Arg. de Psiquiat., 2004 **15**: p. 73-75.
3. Novella E.J, H.R., *El Síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la Conciencia Moderna: Una Aproximación a la Historia de la Esquizofrenia.* Clínica y Salud, 2010 **21**(3): p. 205-219
4. Morel, ed. *Traité des Maladies Mentales.* . 1860.
5. Beer, D., ed. *The endogenous psychoses: a conceptual history.* ed. H.o. Psychiatry. Vol. 7. 1996. 1-29.
6. Hoenig, J., *The concept of Schizophrenia. Kraepelin-Bleuler-Schneider.* Br J Psychiatry, 1983. **142**: p. 547-56.
7. Kraepelin, E., ed. *Psychiatrie.* Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, 6ª ed. , ed. L.J.A. Barth. 1899.
8. Schneider, K., ed. *Psicopatología clínica.* . ed. Triacastela. 1997: Madrid.
9. Andreasen, N.C., *The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future.* Schizophr Res, 1997. **28**(2-3): p. 105-9.
10. Peralta, V.y.C., M.J. , ed. *Clinical models of schizophrenia: a critical approach to competing conceptions.* . Psychopathology. Vol. 33. 2000. 252-258.
11. Arango López, C.B.G.I., *Diagnóstico diferencial de los síntomas negativos en la esquizofrenia.* Hospital General Universitario «Gregorio Marañón. 2001: Madrid, España.
12. Reynolds, J., *On the pathology of convulsions, with special reference to those children.* Liverpool Med Chir J, 1858. **2**(1): p. 14.
13. Chinchilla Moreno, A., ed. *Las esquizofrenias: sus hechos y valores clínicos y terapéuticos.*, ed. Elsevier. 2008: España. 4-28.
14. Berrios, G.E., *Positive and negative symptoms and Jackson. A conceptual history.* Arch Gen Psychiatry, 1985. **42**(1): p. 95-7.
15. Crow, T.J., *Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine.* Br J Psychiatry, 1980. **137**: p. 383-6.
16. McKenna, P., *Schizophrenia and related syndromes.* 2nd edition ed, ed. Routledge. 2007, London.
17. Donnoli, V.F., *Esquizofrenia: Dimensiones y Psicopatología Clínica.* Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, 1999. **8**(1).
18. Andreasen, N.C., *Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability.* Arch Gen Psychiatry, 1982. **39**(7): p. 784-8.
19. Andreasen, N.C. and S. Olsen, *Negative v positive schizophrenia. Definition and validation.* Arch Gen Psychiatry, 1982. **39**(7): p. 789-94.
20. Victor, M., Ropper, A. H. , *Adams and Victor's principles of neurology.* Division, ed. M. Pub. 2001: McGraw-Hill
21. Cohen, A.S., L.A. Brown, and K.S. Minor, *The psychiatric symptomatology of deficit schizophrenia: a meta-analysis.* Schizophr Res, 2010. **118**(1-3): p. 122-7.
22. Carpenter, W.T., Jr., D.W. Heinrichs, and A.M. Wagman, *Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept.* Am J Psychiatry, 1988. **145**(5): p. 578-83.
23. Lehman, A.F. and R.W. Buchanan, *Celebrating the work of William T. Carpenter Jr.* Schizophr Bull, 2014. **40 Suppl 2**: p. S95-6.
24. Malhotra, A.K., *Genes and schizophrenia: from a Festschrift Seminar honoring William T. Carpenter Jr, MD.* Schizophr Bull, 2013. **40 Suppl 2**: p. S117-22.

25. Kirkpatrick, B., et al., *A separate disease within the syndrome of schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 2001. **58**(2): p. 165-71.
26. Insel, T.R., *Rethinking schizophrenia*. Nature, 2010. **468**(7321): p. 187-93.
27. Gerstein, P.S., *Emergency Medicine Articles. Psychosocial. Emergent Treatment of Schizophrenia web page* 2013.
28. Lieberman, J.A., et al., *Science and recovery in schizophrenia*. Psychiatr Serv, 2008. **59**(5): p. 487-96.
29. *Defining Schizophrenia in Treating and preventing adolescent mental health disorders: What We Know and What We Don't Know. A Research Agenda for Improving the Mental Health of Our Youth*, E.B.F. Dwight L. Evans, Raquel E. Gur, Herbert Hendin, Charles P. O'Brien, Martin E. P. Seligman, and B. Timothy Walsh, Editor. 2005, Oxford University Press.
30. Kane, J.M., *Tools to assess negative symptoms in schizophrenia*. J Clin Psychiatry, 2013. **74**(6): p. e12.
31. Kirkpatrick, B., et al., *The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms*. Schizophr Bull, 2006. **32**(2): p. 214-9.
32. Marder, S.R. and B. Kirkpatrick, *Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials*. Eur Neuropsychopharmacol, 2014. **24**(5): p. 737-43.
33. Overall, J.E., Gorham, D.R., *The Brief Psychiatric Rating Scale*. Psychol Rep, 1962. **10**: p. 799-812.
34. Kay, S.R., A. Fiszbein, and L.A. Opler, *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr Bull, 1987. **13**(2): p. 261-76.
35. Alphas, L.D., et al., *The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia*. Psychopharmacol Bull, 1989. **25**(2): p. 159-63.
36. Blanchard, J.J., et al., *Toward the next generation of negative symptom assessments: the collaboration to advance negative symptom assessment in schizophrenia*. Schizophr Bull, 2011. **37**(2): p. 291-9.
37. Kirkpatrick, B., et al., *The brief negative symptom scale: psychometric properties*. Schizophr Bull, 2011. **37**(2): p. 300-5.
38. Kring, A.M., et al., *The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation*. Am J Psychiatry, 2013. **170**(2): p. 165-72.
39. Strauss, G.P., et al., *Factor structure of the Brief Negative Symptom Scale*. Schizophr Res, 2012. **142**(1-3): p. 96-8.
40. Barch, D.M., *The CAINS: theoretical and practical advances in the assessment of negative symptoms in schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2013. **170**(2): p. 133-5.
41. Engel, M., A. Fritzsche, and T.M. Lincoln, *Validation of the German version of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS)*. Psychiatry Res, 2014. **220**(1-2): p. 659-63.
42. Girshkin, L., et al., *Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2014. **49**: p. 187-206.
43. Upthegrove, R., N. Manzanares-Teson, and N.M. Barnes, *Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis*. Schizophr Res, 2014. **155**(1-3): p. 101-8.
44. Miller, B.J., et al., *Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects*. Biol Psychiatry, 2011. **70**(7): p. 663-71.
45. Zhang, M., et al., *A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia*. Sci China Life Sci, 2010. **53**(1): p. 112-24.

46. Green, M.J., Matheson, S. L., Shepherd, A., Weickert, C. S., Carr, V. J., *Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis*. Mol Psychiatry, 2011. **16**(9): p. 960-72.
47. Reichardt, L.F., *Neurotrophin-regulated signalling pathways*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2006. **361**(1473): p. 1545-64.
48. Palomino, A., et al., *Relationship between negative symptoms and plasma levels of insulin-like growth factor 1 in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013. **44**: p. 29-33.
49. Barde, Y.A., D. Edgar, and H. Thoenen, *Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain*. EMBO J, 1982. **1**(5): p. 549-53.
50. Binder, D.K. and H.E. Scharfman, *Brain-derived neurotrophic factor*. Growth Factors, 2004. **22**(3): p. 123-31.
51. Karege, F., M. Schwald, and M. Cisse, *Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets*. Neurosci Lett, 2002. **328**(3): p. 261-4.
52. Buckley, P.F., et al., *Brain derived neurotrophic factor in first-episode psychosis*. Schizophr Res, 2007. **91**(1-3): p. 1-5.
53. Durany, N. and J. Thome, *Neurotrophic factors and the pathophysiology of schizophrenic psychoses*. Eur Psychiatry, 2004. **19**(6): p. 326-37.
54. Autry, A.E. and L.M. Monteggia, *Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders*. Pharmacol Rev, 2012. **64**(2): p. 238-58.
55. Martinotti, G., et al., *Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor concentrations in schizophrenia: a review*. J Biol Regul Homeost Agents, 2012. **26**(3): p. 347-56.
56. Palomino, A., et al., *Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients*. Schizophr Res, 2006. **86**(1-3): p. 321-2.
57. Jindal, R.D., et al., *Decreased BDNF in patients with antipsychotic naive first episode schizophrenia*. Schizophr Res, 2010. **119**(1-3): p. 47-51.
58. Bocchio-Chiavetto, L., et al., *Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients*. Eur Neuropsychopharmacol, 2006. **16**(8): p. 620-4.
59. Angelucci, F., et al., *BDNF serum levels in subjects developing or not post-traumatic stress disorder after trauma exposure*. Brain Cogn, 2013. **84**(1): p. 118-122.
60. Gama, C.S., et al., *Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder*. Neurosci Lett, 2007. **420**(1): p. 45-8.
61. Kauer-Sant'Anna, M., et al., *Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology*. Bipolar Disord, 2007. **9 Suppl 1**: p. 128-35.
62. Rizos, E.N., et al., *Investigation of serum BDNF levels in drug-naive patients with schizophrenia*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008. **32**(5): p. 1308-11.
63. Chen da, C., et al., *Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in drug-naive first-episode schizophrenia: relationship to clinical phenotypes*. Psychopharmacology (Berl), 2009. **207**(3): p. 375-80.
64. Toyooka, K., et al., *Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients*. Psychiatry Res, 2002. **110**(3): p. 249-57.

65. Zhang, X.Y., et al., *Serum BDNF levels and weight gain in schizophrenic patients on long-term treatment with antipsychotics*. J Psychiatr Res, 2007. **41**(12): p. 997-1004.
66. Xiu, M.H., et al., *Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009. **33**(8): p. 1508-12.
67. Grillo, R.W., et al., *Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics*. J Psychiatr Res, 2007. **41**(1-2): p. 31-5.
68. Rizos, E.N., et al., *Reduced serum BDNF levels in patients with chronic schizophrenic disorder in relapse, who were treated with typical or atypical antipsychotics*. World J Biol Psychiatry, 2010. **11**(2 Pt 2): p. 251-5.
69. Niitsu, T., et al., *Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011. **35**(8): p. 1836-40.
70. Huang, T.L. and C.T. Lee, *Associations between serum brain-derived neurotrophic factor levels and clinical phenotypes in schizophrenia patients*. J Psychiatr Res, 2006. **40**(7): p. 664-8.
71. Zhang, X.Y., et al., *Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia*. Psychopharmacology (Berl), 2012. **222**(2): p. 277-84.
72. Vinogradov, S., et al., *Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia?* Biol Psychiatry, 2009. **66**(6): p. 549-53.
73. Reis, H.J., et al., *Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia*. Neurosci Lett, 2008. **439**(2): p. 157-9.
74. Shimizu, E., et al., *Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls*. Neurosci Lett, 2003. **351**(2): p. 111-4.
75. Association, A.P., ed. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. ed. e. Edition F. 2000: Whashington, DC.
76. Guy, ed. *Clinical Global Impression.*, ed. e.E.A.M. In: Health NIoM and f.P. (revised). 1976. 217-21.
77. Kring, A.M., et al., *The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation*. Am J Psychiatry. **170**(2): p. 165-72.
78. Sarro, S., et al., *Cross-cultural adaptation and validation of the Spanish version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia*. Schizophr Res, 2004. **68**(2-3): p. 349-56.
79. Addington, D., J. Addington, and B. Schissel, *A depression rating scale for schizophrenics*. Schizophr Res, 1990. **3**(4): p. 247-51.
80. El Yazaji, M., et al., *Validity of the depressive dimension extracted from principal component analysis of the PANSS in drug-free patients with schizophrenia*. Schizophr Res, 2002. **56**(1-2): p. 121-7.
81. Chouinard, G. and H.C. Margolese, *Manual for the Extrapiramidal Symptom Rating Scale (ESRS)*. Schizophr Res, 2005. **76**(2-3): p. 247-65.
82. Lord, F.M., Novick, M.R. , *Statistical Theories of Mental Test Scores.*, ed. R. Addison-Wesley, MA. 1968.
83. Cronbach, L.J., Warrington, W.G *Time-limit tests: estimating their reliability and degree of speeding.* . Psychometrika, ed. -. 16(2). 1951.

84. Woods, S.W., *Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics*. J Clin Psychiatry, 2003. **64**(6): p. 663-7.
85. Kirkpatrick, B., et al., *Case identification and stability of the deficit syndrome of schizophrenia*. Psychiatry Res, 1993. **47**(1): p. 47-56.
86. Kirkpatrick, B., et al., *Differences in glucose tolerance between deficit and nondeficit schizophrenia*. Schizophr Res, 2009. **107**(2-3): p. 122-7.
87. Lommatzsch, M., et al., *The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma*. Neurobiol Aging, 2005. **26**(1): p. 115-23.
88. Pluchino, N., et al., *Steroid hormones and BDNF*. Neuroscience, 2013. **239**: p. 271-9.
89. Kay, S.R., L.A. Opler, and A. Fiszbein, *Significance of positive and negative syndromes in chronic schizophrenia*. Br J Psychiatry, 1986. **149**: p. 439-48.
90. Horan, W.P., et al., *Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS)*. Schizophr Res, 2011. **132**(2-3): p. 140-5.
91. Chan, R., et al., *Validation of the Chinese version of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): a preliminary report*. Frontiers in Psychology, 2015. **6**(7).
92. Blanchard, J.J. and A.S. Cohen, *The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment*. Schizophr Bull, 2006. **32**(2): p. 238-45.
93. Liemburg, E., et al., *Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts*. J Psychiatr Res, 2013. **47**(6): p. 718-25.
94. Strauss, G.P., et al., *Next-generation negative symptom assessment for clinical trials: validation of the Brief Negative Symptom Scale*. Schizophr Res, 2012. **142**(1-3): p. 88-92.
95. Yang, Y.Q., et al., *Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia*. Neurosci Lett, 2011. **502**(1): p. 37-40.
96. Akyol, E.S., et al., *Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenic patients with deficit syndrome*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015. **11**: p. 865-72.
97. Mondelli, V., et al., *Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume*. J Clin Psychiatry, 2011. **72**(12): p. 1677-84.

MÉRITOS Y PREMIOS PROFESIONALES EN RELACIÓN CON LOS ARTÍCULOS DE ESTA TESIS DOCTORAL:

- **XVIII Premio Amadeo Sánchez Blanqué** al mejor póster en investigación clínica en Psiquiatría, XVII Congreso Nacional de Psiquiatría Sevilla, 26-28 de septiembre de 2013 por el trabajo: Comparación de los niveles séricos de BDNF entre esquizofrenia deficitaria y no deficitaria, primeros episodios psicóticos naïve y controles sanos.
- **Primer Premio CIBERSAM Santiago Reig a la Mejor Comunicación Oral** en la 10ª Reunión Fases Tempranas de las Enfermedades Mentales 2012 por el trabajo: BDNF: ¿Estamos ante un marcador biológico de sintomatología negativa en primeros episodios psicóticos y esquizofrenia?
- **Premio Beca de Estancia Clínica por la Sociedad Española de Psiquiatría y Psiquiatría Biológica**, 2011. Estancia: Unidad de Investigación de Psiquiatría del Hospital Santiago Apóstol (Vitoria).

ANEXO

Escala de Valoración Clínica de los Síntomas Negativos (CAINS)

ENTREVISTA DE EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS SÍNTOMAS NEGATIVOS
Validación al castellano de la escala
"The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms" (CAINS)

ID: _____ FECHA: _____ EVALUADOR/A: _____

1. SUBESCALA SOCIAL (MOTIVACIÓN Y PLACER)

ÍTEM 1. Motivación para tener una relación de mayor proximidad (más vínculo) con la familia/cónyuge/pareja.

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

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

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

SI TIENE CONTACTO:

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

Comportamiento:

- ¿Qué has hecho para ver o ponerte en contacto con la (familia/cónyuge/pareja) en la última semana?
- ¿Cuando estabas con tu (familia/cónyuge/pareja) quién decidió lo que haríais?
- ¿Quién comenzó la conversación? ¿La empezaste tú? ¿La empezó tu (familia/cónyuge/pareja)?
- ¿Participaste en la conversación?
- ¿Alguna vez te has encontrado que querías terminar rápidamente la interacción con tu (familia/cónyuge/pareja)? ¿Hubieses querido que hubiese durado más tiempo?

Motivación e interés en la proximidad:

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

SI NO TIENE CONTACTO:

[NOTA: Este apartado se aplica cuando no forma parte de una familia unida o bien cuando el sujeto, aún pudiendo haber contactado con familiares que estaban disponibles, éste no ha querido. Si la persona no se encuentra actualmente en una relación con un cónyuge/pareja con el/la que viva, el interés en las relaciones románticas se evalúa en el ítem 2.]

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

ÍTEM 1 – Motivación para tener relaciones más cercanas/más vínculos con los familiares/cónyuge/pareja:

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

1= Déficit leve: generalmente interesado/a en establecer valores y lazos familiares estrechos, aunque sus respuestas sugieren una reducción mínima o cuestionable. Por lo general desea y está motivado/a en mantener el contacto con la familia. Tiene una relación estrecha con un miembro de la familia con quien puede discutir las cosas buenas y malas. Déficit leve en el inicio y la persistencia de las interacciones regulares con la familia. Por lo general participa activamente en las interacciones.

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

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

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

ÍTEM 2. Motivación para tener más vínculo con los amigos e interés en tener relaciones sentimentales

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

SI TIENE CONTACTO:

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

Comportamiento:

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

Motivación e interés en el vínculo/cercanía:

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

SI NO TIENE CONTACTO CON AMIGOS O CITAS ROMÁNTICAS:

- ¿Estás interesado/a en tener amigos/as o novio/a?
- ¿Tener amistades (o estar en una relación sentimental) es importante para ti? En caso afirmativo, ¿por qué piensas que tener (amistades /pareja) es importante?
- ¿Has echado de menos este tipo de relaciones en la última semana?
- ¿Te gustaría tener amigos (o una pareja romántica) con quien poder hablar de temas buenos y malos?

- (Si alguna indicación de interés) ¿Has tomado alguna medida para conocer a alguien que podría ser un amigo (o pareja sentimental)?
- ¿Hay algo que te haya impedido estar en contacto con tus amigos?
- ¿Preferirías tener amistades (o una relación sentimental) o preferes estar solo/a?

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

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

1= Déficit leve: generalmente interesado/a en las relaciones con amigos/citas íntimas, aunque la respuesta sugiere una reducción mínima o cuestionable. Por lo general desea y está motivado/a para mantener el contacto con los amigos/citas. Tiene un vínculo estrecho con un amigo o pareja sentimental con el que puede discutir las cosas buenas y malas. Déficit leve en el inicio y la persistencia de las interacciones regulares con los amigos/citas. Por lo general participan activamente en las interacciones.

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

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

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

ÍTEM 3. Frecuencia de actividades sociales agradables/de placer – SEMANA PASADA

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

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

- Familia (Pausa)
- Relaciones sentimentales o citas (Pausa)
- Amigos (Pausa)
- Cualquier otra interacción social de placer o tiempo dedicado con otras personas? (Pausa)
- SI ES NECESARIO: Preguntar por las otras personas de otras secciones con las que había tenido relaciones o una interacción placentera.

Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo

SI ES AFIRMATIVO:

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

ÍTEM 3 • Frecuencia de actividades sociales agradables • Semana Pasada

- 0 = Sin deterioro: Cada día experimenta situaciones agradables o de placer.
- 1 = Déficit leve: Experimenta situaciones agradables o de placer 5-6 días.
- 2 = Déficit moderado: Experimenta situaciones agradables o de placer 3-4 días.
- 3 = Déficit moderadamente grave: Experimenta situaciones agradables o de placer 1-2 días.
- 4 = Déficit severo: No experimenta situaciones agradables o de placer

ÍTEM 4. Frecuencia esperada de actividades agradables/ de placer – PRÓXIMA SEMANA

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

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

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

PARA CADA RESPUESTA PROPORCIONADA:

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

SEGUIMIENTO

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

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

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

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

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

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

4= Déficit severo: No espera tener experiencias agradables derivadas de actividades sociales.

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

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

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

SI TIENE UN PAPEL RELEVANTE:

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

Comportamiento:

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

Motivación:

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

SI NO TIENE UN PAPEL ACTUAL:

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

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

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

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

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

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

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

ÍTEM 6. Frecuencia esperada de actividades agradables o de placer relacionadas con el trabajo y la escuela:

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

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

SI TIENE TIENE UN PAPEL RELEVANTE:

• ¿Crees que te gustará o disfrutarás en alguna tarea que tengas que hacer la próxima semana en el trabajo/voluntariado/escuela?

SI NO PAPEL RELEVANTE:

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

Para cada respuesta SUMINISTRADA:

• ¿Y qué o sobre qué esperas disfrutar?

• ¿Cuánto piensas que disfrutarás de esto la semana que viene?

SEGUIMIENTO:

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

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

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

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

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

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

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

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

ÍTEM 7. Motivación para realizar actividades de entretenimiento/ de ocio:

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

- ¿Qué hiciste en tu tiempo libre en los últimos 7 días?
- ¿Participaste en algún hobby o actividad de ocio como hacer deporte, jugar a algún juego, ir a la iglesia, ver la TV, escuchar música, leer, navegar por Internet, caminar u otras actividades de este tipo?

SI ES AFIRMATIVO:

Comportamiento:

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

Motivación:

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

ÍTEM 7. Motivación para realizar actividades de entretenimiento/hobbies/de ocio

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

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

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

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

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

ÍTEM 8. Frecuencia de actividades agradables/de placer en actividades de entretenimiento/ocio durante la SEMANA PASADA

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

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

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

SEGUIMIENTO:

¿Realizas alguna otra actividad en tu tiempo libre que te proporcione experiencias agradables?

Actividad	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo

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

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

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

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

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

4=Déficit severo: El sujeto no tiene experiencias agradables relacionadas con sus actividades de ocio.

ÍTEM 9. Frecuencia esperada de actividades agradables/de placer en actividades de ocio/entretenimiento – PRÓXIMA SEMANA

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

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

Para cada respuesta SUMINISTRADA:

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

SEGUIMIENTO:

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

ÍTEM 9. Frecuencia esperada de actividades agradables/placenteras de entretenimiento – Próxima semana

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

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

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

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

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

4. SUBESCALA DE EXPRESIÓN

ÍTEM 10. Expresión facial

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

ÍTEM 10. Expresión facial

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

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

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

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

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

ÍTEM 11. Expresión vocal

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

ÍTEM 11. Expresión vocal

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

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

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

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

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

ÍTEM 12. Expresión gestual

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

ÍTEM 12. Expresión gestual

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

1=Déficit leve: LEVE DISMINUCIÓN en la expresión gestual, con alguna limitación gestual en algunos pocos momentos de la entrevista.

2=Déficit moderado: DISMINUCIÓN NOTABLE en la frecuencia de gestos expresivos, con una disminución de la expresión gestual en varios momentos de la entrevista.

3=Déficit moderadamente grave: FALTA SIGNIFICATIVA de expresión gestual. Realiza sólo unos pocos gestos expresivos a lo largo de la entrevista.

4=Déficit severo: PRÁCTICAMENTE FALTA TOTAL de expresión gestual.

ÍTEM 13. Cantidad del discurso

Este punto se refiere a la cantidad de palabras en el discurso del sujeto. Otras anomalías del discurso, como la desorganización, neologismos o contenido psicótico no se evalúan en este apartado. Por ejemplo, una persona desorganizada puede producir una gran cantidad de palabras en el discurso y obtener una puntuación baja (normal) en este ítem.

ÍTEM 13. Cantidad del discurso

0=Sin deterioro: CANTIDAD NORMAL en la expresión del discurso a lo largo de la entrevista. Las respuestas que proporciona el sujeto dan la información necesaria y frecuentemente elabora respuestas espontáneas.

1=Déficit leve: LEVE DISMINUCIÓN en la cantidad del discurso, con algunas respuestas breves en algunos momentos de la entrevista.

2=Déficit moderado: DISMINUCIÓN NOTABLE en la producción del habla, con respuestas breves en varios momentos de la entrevista.

3=Déficit moderadamente grave: FALTA SIGNIFICATIVA de expresión en el discurso, con respuestas muy breves (una o dos palabras) en la mayoría de respuestas de la entrevista.

4=Déficit severo: Todas o casi todas las respuestas de la entrevista son de una o dos palabras.