

Andrés Rangel¹
Claudia Muñoz²
María V. Ocampo³
Claudia Quintero¹
Marcela Escobar¹
Sonia Botero¹
Catalina Marín³
Luis E. Jaramillo⁴
Ricardo Sánchez⁴
Jorge Rodríguez-Losada⁴
Jorge Ospina-Duque¹
Carlos Palacio¹
Juan C. Arango⁵
Ana V.Valencia⁶
Daniel C. Aguirre-Acevedo⁷
Jenny García¹

Subtipos neurocognitivos de esquizofrenia

¹Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

²Grupo Biología y Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

³Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana

⁴Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

⁵Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

⁶Área de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

⁷Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Objetivo. Identificar empíricamente subtipos neurocognitivos de esquizofrenia y establecer la asociación de estos con características clínicas.

Métodos. Se aplicaron pruebas de atención sostenida, función ejecutiva, reconocimiento facial de emociones, memoria verbal y de trabajo a 253 sujetos con esquizofrenia. A partir de los resultados de estas pruebas se identificaron los subtipos mediante análisis de clases latentes. Posteriormente, se evaluó la asociación de cada subtipo con características clínicas.

Resultados. Se identificaron cuatro subtipos: 1) déficit cognitivo global, 2) déficit de memoria y función ejecutiva, 3) déficit de memoria y reconocimiento de emociones y 4) sin déficit cognitivo. Al comparar con el subtipo sin déficit cognitivo, se observó que tanto el de déficit de memoria y función ejecutiva como el de déficit cognitivo global tenían mayor frecuencia individuos de sexo masculino, desempleados, con deterioro grave y adherentes al tratamiento. Sin embargo, en el subtipo con déficit cognitivo global la diferencia fue más alta y presentaron una frecuencia más baja de antecedentes de episodios depresivos (OR 0,39; IC95%: 0,16 a 0,97). El subtipo de déficit de memoria y reconocimiento emocional tenía más sujetos con deterioro grave (OR 5,52; IC95%: 1,89 a 16,14) y desempleo (OR 2,43; IC95%: 1,06 a 5,55), pero menos con antecedentes de episodios depresivos (OR 0,21; IC95%: 0,07 a 0,66).

Conclusión. Los resultados muestran cuatro subtipos neurocognitivos de esquizofrenia con un posible espectro de severidad, asociándose en un extremo con mayor disfunción, y en el otro con mayor psicopatología afectiva y menor adherencia al tratamiento.

Palabras claves: Esquizofrenia, Subtipos, Neurocognitivo, Neuropsicología, Espectro

Correspondencia:

Jenny García

Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Calle 64 # 51-D-38

Medellín, Antioquia, Colombia

Tel: 574 2634578 y 5742196014

Correo electrónico: jenny.garcia@udea.edu.co

Actas Esp Psiquiatr 2015;43(3):80-90

Neurocognitive Subtypes of Schizophrenia

Objective. To empirically identify schizophrenia neurocognitive subtypes and establish their association with clinical characteristics.

Methods. Sustained attention, executive function, facial emotion recognition, verbal learning, and working memory tests were applied to 253 subjects with schizophrenia. We identified neurocognitive subtypes by a latent class analysis of the tests results. After, we made a search for the association of these subtypes with clinic characteristics.

Results. We identified four neurocognitive subtypes: 1) "Global cognitive deficit", 2) "Memory and executive function deficit", 3) "Memory and facial emotion recognition deficit," and 4) "Without cognitive deficit." In comparison with the subtype "without cognitive deficit," we found that the "memory and executive function deficit subtype" and the "global cognitive deficit subtype" had a higher frequency of male, unemployed, severe impairment, and adherence to treatment participants. However, in the "global cognitive deficit subtype" the differences were higher and there was also a lower frequency of past major depressive episodes (OR 0.39; 95%CI: 0.16 to 0.97). The "memory and facial recognition deficit subtype" had a higher probability of severe impairment (OR 5.52; 95%CI: 1.89 to 16.14) and unemployed (OR 2.43; 95%CI: 1.06 to 5.55) participants, but also a lower probability of past depressive episodes (OR 0.21; 95%CI: 0.07 to 0.66).

Conclusion. Our results suggest the existence of four neurocognitive subtypes in schizophrenia with a spectrum of dysfunction and severity. We found higher dysfunction in those with worse cognitive dysfunction, and higher affective psychopathology and less treatment adherence in those with less cognitive dysfunction.

Keywords: Schizophrenia, Subtypes, Neurocognitive, Neuropsychology, Spectrum

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones neurocognitivas son reconocidas, desde su conceptualización por Kraepelin y Bleuler, como características primarias de la esquizofrenia^{1,2}; sin embargo, no constituyen un criterio fundamental en los manuales diagnósticos contemporáneos^{3,4}. Dado que las alteraciones cognitivas se presentan durante todo el curso del trastorno y que hay variación en el desempeño neurocognitivo entre los pacientes, se ha propuesto el desarrollo de subtipos a partir de variables neuropsicológicas con el objeto de mejorar el enfoque de tratamiento y la predicción del pronóstico^{5,6}. Los subtipos son agrupaciones de individuos definidas a partir de ciertas características, que en este caso serían neuropsicológicas; tales agrupaciones serían más homogéneas internamente que toda la población con el trastorno. Por consiguiente, estos subtipos podrían tener mayor validez diagnóstica que aquellos basados en manifestaciones clínicas, los cuales han sido criticados por la variación de los síntomas a lo largo del tiempo y su baja capacidad predictiva a mediano y largo plazo^{7,8}.

Ya se han hecho propuestas de subtipos con base en alteraciones neurocognitivas; algunas parten de la hipótesis a priori y otras de aproximaciones empíricas empleando la estadística, como los análisis de clúster y de clases latentes⁹⁻¹². Sin embargo, los resultados varían dependiendo de las funciones y pruebas neuropsicológicas incluidas; por lo cual se considera fundamental la forma de escoger las variables con las que se hará la subtipificación¹³. Como se sabe que la esquizofrenia tiene un componente genético, es posible que sea apropiado constituir subtipos neurocognitivos a partir de candidatos a endofenotipos, que son características presentes en las personas con las variantes genéticas de riesgo que podrían ser medibles antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas del trastorno¹⁴. Los endofenotipos estarían teóricamente más cercanos a las variantes genéticas de susceptibilidad de la esquizofrenia que los fenotipos clínicos, y su uso podría mejorar el poder predictivo de los grupos que surjan y dar un mayor entendimiento de los procesos etiopatogénicos o fisiopatológicos involucrados¹⁵. Entre las funciones cognitivas que han mostrado cumplir con los criterios para ser endofenotipos de esquizofrenia están: la memoria de trabajo verbal, la memoria semántica, la función ejecutiva, la atención sostenida y el reconocimiento de emociones^{16,17}. Por tanto, el objetivo de este estudio es identificar subtipos neurocognitivos a partir de candidatos neuropsicológicos a endofenotipos y determinar la asociación de estos con características demográficas y clínicas en sujetos con esquizofrenia.

Para la identificación de los subtipos, se empleó análisis de clases latentes a diferencia de estudios previos que han empleado en su mayoría análisis de clúster^{9,11}, porque tiene las siguientes ventajas: hace la clasificación basada en probabilidades, tiene estadísticos de ajuste para la determina-

ción del número de subtipos y permite el uso de variables de distinta naturaleza¹⁸. Esta técnica estadística ha sido empleada previamente en estudios sobre subtipos cognitivos de otros trastornos neuropsiquiátricos^{19,20}.

MÉTODOS

Este es un estudio de corte transversal que hace parte de una investigación sobre endofenotipos neuropsicológicos en esquizofrenia realizada por las Universidades de Antioquia, Pontificia Bolivariana y Nacional de Colombia. Se realizó un muestreo por conveniencia de sujetos con esquizofrenia entre 2009 y 2012 de los servicios de consulta externa de los hospitales Universitario San Vicente Fundación, Mental de Antioquia y SAMEIN de Medellín (Colombia); y de los Hospitales Santa Clara y la Victoria de Bogotá (Colombia). Durante el mismo periodo, se recolectó una muestra de sujetos de la comunidad quienes no estaban afectados por trastornos psicóticos ni afectivos que se empleó para establecer las medidas de desempeño en las pruebas neuropsicológicas en población sin trastornos mentales. Los comités de ética de todas las instituciones participantes aprobaron el protocolo de investigación.

Los criterios de inclusión del grupo de pacientes con esquizofrenia fueron: edad entre 18 y 65 años, diagnóstico de esquizofrenia según la cuarta edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV-TR)²¹ y no haber sido hospitalizado en el último mes. Se excluyeron aquellos pacientes con características que pudieran impedir la realización de las pruebas o alteraran sus resultados, como: analfabetismo, limitaciones visuales o auditivas, uso de benzodiazepinas en el último mes, trastornos por uso de sustancias psicoactivas sin remisión en los seis meses previos (excepto nicotina), terapia electroconvulsiva, trauma encefalocraneano significativo (pérdida del conocimiento por más de 15 minutos o secuelas neurológicas) o enfermedades neurológicas como epilepsia, retardo mental, demencia u otros trastornos neurodegenerativos.

Procedimientos

Antes de iniciar la recolección de información, se realizaron talleres de entrenamiento y estandarización de instrumentos para los neuropsicólogos y psiquiatras que evaluaron los sujetos.

Todos los participantes fueron evaluados por un psiquiatra, previa firma del consentimiento informado, quien empleó la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS)²² y aplicó las escalas de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS)²³, Síntomas Positivos (SAPS)²⁴ y Ajuste Global (EEAG)²⁵. Posteriormente, el sujeto era evaluado por una neuropsicóloga quien aplicó un protocolo de pruebas de memoria de trabajo verbal, memoria semántica, atención

sostenida, función ejecutiva y reconocimiento de emociones faciales. El diagnóstico definitivo de esquizofrenia se estableció por medio de una estrategia de mejor estimación con la participación de dos psiquiatras expertos que evaluaron de forma independiente el material del paciente (DIGS e historia clínica). Si no había acuerdo entre ellos, se llamaba un tercer psiquiatra experto. Cuando aun así, no se lograba consenso se excluía al paciente del estudio.

Instrumentos de recolección de información

- *DIGS*: Instrumento diseñado para estudios genéticos de esquizofrenia y trastornos afectivos que incluye apartados sobre otros trastornos mentales para establecer comorbilidades y diagnóstico diferencial²². Fue traducida y validada en Colombia y mostró alta confiabilidad prueba-reprueba e interevaluador²⁶.
- *SAPS* y *SANS*: Instrumentos complementarios para la evaluación de esquizofrenia que se utilizan para el estudio de su fenomenología clínica y severidad^{23,24}. La *SAPS* contiene 30 ítems y está organizada en las subescalas: alucinaciones, delirios, comportamientos extraños, trastornos formales del pensamiento y afecto inapropiado. La *SANS* contiene 20 ítems organizados en las subescalas: aplanamiento afectivo, alogia, abulia, anhedonia, asocialidad y deterioro en la atención. Ambas escalas fueron validadas en población colombiana y mostraron tener validez de constructo convergente, confiabilidad prueba-reprueba e interevaluador, y sensibilidad al cambio²⁷.
- *EEAG*: Evalúa el funcionamiento global del individuo durante un periodo específico en un continuum desde enfermedad hasta salud psicológica o psiquiátrica. Los valores de la escala van desde 1, que representa el sujeto hipotéticamente más enfermo, hasta 100, que representa el más sano²⁵.
- *Prueba de Desempeño Continuo de Estímulo Degradado (DS-CPT)*: Es una prueba desarrollada para medir atención sostenida o vigilancia²⁸. El participante debe monitorear una serie de dígitos del cero al nueve que son presentados cada 40 ms, su objetivo es oprimir un botón del ratón de computador cuando identifique un cero. Los dígitos están borrosos lo cual aumenta la dificultad de la prueba y se ha considerado que por esto es más apropiada para la investigación de endofenotipos de esquizofrenia. Se registra la tasa de éxitos y falsas alarmas que se usan para calcular la sensibilidad (d') como medida principal.
- *Prueba de Sucesión de Letras y Números (SLN)*: Tomada de la Escala de Inteligencia para Adultos de Weschler (WAIS-III)²⁹. Es una prueba de memoria de trabajo en la que se presentan a los individuos grupos de números entremezclados con letras. La tarea es ordenar mentalmente los números de forma ascendente y las letras alfabéticamente. Se realizan siete ensayos, cada uno de tres secuencias, cuando se pasa al ensayo siguiente los números y letras se incrementan. Si el sujeto se equivoca en las tres secuencias que hacen parte de un ensayo, la prueba se interrumpe.
- *Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin versión modificada del grupo de neurociencias de la Universidad de Antioquia*³⁰: Evalúa función ejecutiva en sus aspectos de estrategias de planificación, uso de la retroalimentación ambiental, orientación de la conducta para el logro del objetivo y modulación de respuestas impulsivas. Consta de 48 cartas, como la versión de Nelson, pero no se permite que el sujeto elija una categoría para comenzar la prueba sino que se empieza por color^{30,31}.
- *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TA-VEC)*: Fue desarrollada teniendo en cuenta los principios de la Prueba de Aprendizaje Verbal de California (CVLT)³². Se administran cinco ensayos de 16 palabras que se hacen parte de cuatro grupos semánticos. El recuerdo es evaluado inmediatamente después de cada ensayo, luego de una segunda lista de 16 palabras y tras una espera de 20 minutos.
- *Tarea de Multitransformación de la Expresión Emocional (TMEE)*: Es una prueba dinámica de reconocimiento de expresiones emocionales diseñada en el Centro de Neurociencias de Cuba consistente en una serie de imágenes que muestran la transformación progresiva de una imagen facial neutra, (0% de expresión), en una expresión emocional completa, (100% de la expresión)³³. Para el estudio, se usaron los modelos de Ekman, que representan siete expresiones emocionales básicas: neutra, alegría, sorpresa, tristeza, ira, asco y miedo. La expresión emocional neutra se utiliza sólo para el comienzo de cada secuencia. Se mide la sensibilidad (número promedio de expresiones intermedias antes de identificar una emoción) y la exactitud (porcentaje de reconocimientos correctos para cada emoción).

Análisis estadístico

Para describir a los sujetos participantes en el estudio, se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las cualitativas.

Para identificar los subtipos neurocognitivos de esquizofrenia se realizó un análisis de clases latentes con el programa estadístico Latent Gold 4,5 usando las variables neuropsicológicas de las pruebas que han sido empleadas en estudios previos sobre endofenotipos en esquizofrenia³⁴, y que no tuvieran alta correlación estadística con otras variables tomadas de la misma prueba. De tal modo, se tomaron: la sensibilidad (d') del DS-CPT, el puntaje total en la SLN, el

total de correctas en los cinco ensayos de memoria a corto plazo del TAVEC, el número de categorías y perseveraciones en la prueba de clasificación de tarjetas y la exactitud y sensibilidad de la TMEE. Debido a los requerimientos del análisis de clases latentes, fue necesario hacer medidas dicotómicas de los puntajes en las pruebas neuropsicológicas. Para esto, se establecieron puntos de corte teniendo en cuenta la edad y la escolaridad, según el cuartil correspondiente al desempeño más bajo en los puntajes obtenidos por el grupo de sujetos no afectados. A continuación, se estimaron diez modelos y para cada uno se estimó la bondad de ajuste por el índice de "criterio de información de Akaike" (AIC) y el criterio de información Bayesiano (BIC). Se seleccionó aquel modelo que tuviera el menor AIC y BIC y se realizó un método de remuestreo Bootstrap para obtener un valor ajustado de p , el cual se consideró adecuado si era mayor de 0,05. Se comprobó el cumplimiento del supuesto de independencia local y la relación tamaño de muestra y número de parámetros estimados, el cual debe ser superior a 5.

Se exploró la posible asociación entre los subtipos neurocognitivos y variables demográficas y clínicas. Las variables clínicas fueron: episodios depresivos previos, intentos de suicidio, antecedente de dependencia a sustancias, edad de inicio de la esquizofrenia, duración del trastorno (en años), deterioro grave (incapacidad para mantener un empleo y disfunción social), alucinaciones y delirios (puntaje en subescalas correspondientes de la SAPS), desorganización (puntaje en subescalas de la SAPS: "comportamientos extraños", "trastornos formales del pensamiento" y "afecto inapropiado"), síntomas negativos (puntaje total de la SANS), funcionamiento global durante el último mes (puntaje en la EEAG) y "adherencia al tratamiento farmacológico" (uso en el último mes de los medicamentos antipsicóticos con las dosis tal como fueron prescritas). Se compararon los subtipos neurocognitivos en sus características categóricas mediante la estimación de Odds Ratio (OR) y en las cuantitativas empleando la prueba de Kruskal-Wallis. El nivel de significación fue de 0,05 y todos los análisis se hicieron con el programa SPSS 20,0.

RESULTADOS

Se reclutaron 333 sujetos con posible esquizofrenia y fueron descartados 38 por no cumplir los criterios de elegibilidad y 42 por no haber logrado realizar una o más de las pruebas neuropsicológicas. Por tanto, se incluyeron 253 sujetos cuyas características demográficas y clínicas están en la tabla 1. Entre las causas para valoración neuropsicológica incompleta se anotaron, incapacidad para comprender o culminar la prueba o negativa del paciente a realizar alguna de las pruebas. Al comparar aquellos que no completaron las pruebas con aquellos que fueron incluidos en el estudio, encontramos que los primeros tenían mayores medianas de: edad (44,03 vs 36,17; U de Mann-Whitney=3398,00,

$p=0,014$), duración del trastorno (20,91 vs 13,76; U de Mann-Whitney=3291,50, $p=0,07$), desorganización (12,00 vs 4,00; U de Mann-Whitney=2512,00, $p<0,001$) y síntomas negativos (59,50 vs 39,00; U de Mann-Whitney=2813,00, $p<0,001$); además, tenían menores medianas de: escolaridad (6,50 vs 11,00; U de Mann-Whitney=2538,00, $p<0,001$) y funcionamiento global durante el último mes (35,00 vs 40,00; U de Mann-Whitney=3030,50, $p=0,002$). No encontramos diferencias en la edad de inicio de la enfermedad (22,00 vs 20,00; U de Mann-Whitney=3985,50, $p=0,413$) ni en alucinaciones y delirios (12,00 vs 7,00; U de Mann-Whitney=3591,50, $p=0,159$).

El grupo de no-afectados estuvo constituido inicialmente por 433 sujetos, de los cuales se excluyeron 37 por no cumplir los criterios de inclusión. En este grupo, 139 (35,1%) individuos eran de sexo masculino, y las medianas de edad y escolaridad fueron 24,9 años (Rango Intercuartílico: 21,5-34,4) y 14 años (Rango Intercuartílico: 12-16), respectivamente. Con ellos se establecieron los cuartiles de peor desempeño en cada uno de los puntajes de las pruebas (Tabla 2). A partir de estos cuartiles, se estableció qué sujetos con esquizofrenia tenían un desempeño deficiente y se observó que el 90,7% presentó un desempeño deficiente en al menos una de las pruebas realizadas.

Subtipos neurocognitivos

En el análisis de clases latentes, se seleccionó el modelo con mayor bondad de ajuste según los valores de BIC (2595,88) y AIC (2472,21), que fue el de cuatro subtipos. Al evaluar las características neuropsicológicas de cada uno, se denominaron así: "déficit cognitivo global", "sin déficit cognitivo", "con déficit en memoria y función ejecutiva" y "con déficit de memoria y reconocimiento de emociones faciales" (Tabla 3).

Asociación entre subtipos cognitivos y características demográficas y clínicas

Al comparar con los sujetos sin déficit cognitivo, aquellos con "déficit de memoria y función ejecutiva" y "deterioro cognitivo global" tuvieron mayor posibilidad de ser de sexo masculino; los del subtipo de "déficit cognitivo global" tenían menor edad; y todos los subtipos tenían mayor frecuencia de desempleo (Tablas 4 y 5).

Con respecto a las características clínicas, los que tenían deterioro cognitivo global tuvieron una mayor cantidad de síntomas negativos y menor funcionamiento global en el último mes que los otros subtipos neurocognitivos. No se encontraron diferencias en la edad de inicio, duración del trastorno, alucinaciones y delirios ni desorganización (Tablas 4 y 5).

Tabla 1				
Características demográficas, clínicas y neuropsicológicas de los sujetos con esquizofrenia				
Característica	Mediana	Rango Intercuartílico	Mínimo	Máximo
Demográficas				
Edad (años)	38,99	27,95 - 48,81	18,00	65,00
Escolaridad (años)	10,00	7,00 - 11,00	1,00	20,00
Clínicas y puntajes en escalas				
Duración del trastorno (años)	14,39	7,66 - 24,65	1,08	47,36
Edad de inicio de la esquizofrenia (años)	20,00	17,00 - 26,00	4,00	49,00
Alucinaciones y delirios (SAPS)	7,00	1,75 - 23,00	0,00	73,00
Desorganización (SAPS)	4,00	0,00 - 10,50	0,00	44,00
Síntomas negativos (SANS)	40,00	23,00 - 56,75	0,00	86,00
EEAG en el último mes	40,00	31,00 - 55,00	11,00	80,00
Pruebas neuropsicológicas				
DS-CPT - d'	1,59	0,91 - 2,21	0,02	4,90
Prueba de sucesión de letras y números	6,00	4,00 - 8,00	1,00	13,00
TAVEC - Total de correctas	31,00	24,00 - 39,00	8,00	62,00
TAVEC - Estrategias semánticas	1,00	1,00 - 2,00	0,00	9,00
Función Ejecutiva* - Categorías	2,00	1,00 - 3,00	0,00	6,00
Función Ejecutiva* - Perseveraciones	20,00	16,00 - 25,00	2,00	47,00
TMEE - % de correctas (exactitud)	56,60	44,59 - 67,31	20,00	90,57
TMEE - Media de ensayos (sensibilidad)	15,45	14,03 - 16,44	10,03	18,96
Característica			Frecuencia	Porcentaje
Demográficas				
Sexo Masculino			208	70,5
Desempleado			181	61,4
Clínicas				
Curso				
· Curso episódico			151	51,2
· Curso continuo			131	44,4
· Sin dato			13	4,4
Deterioro				
· Deterioro grave			110	37,3
· Deterioro leve y moderado			172	58,3
· Sin dato			13	4,4
Adherencia al tratamiento farmacológico			196	66,4
Antecedente de episodio depresivo mayor			45	15,3
Antecedentes de intento suicida			67	22,7
Antecedente de dependencia a sustancias (no nicotina)			73	24,7
Desempeño deficiente en pruebas neuropsicológicas				
Atención sostenida			102	34,6
Prueba de sucesión de letras y números			191	64,7
Memoria verbal - Total de correctas			242	82,0
Memoria verbal - Estrategias semánticas			120	40,7

Tabla 1	Continuación	
Característica	Frecuencia	Porcentaje
Función Ejecutiva – Categorías	178	60,3
Función Ejecutiva – Perseveraciones	132	44,7
Reconocimiento de Emociones – Total de correctas	176	59,7
Reconocimiento de Emociones – Media de ensayos	173	58,6

SAPS: Escala de síntomas positivos, SANS: Escala de síntomas negativos, EAP: Escala de ajuste premórbido, EEAG: Escala de evaluación de funcionamiento global, DS-CPT: Prueba de Desempeño Continuo de Estímulo Degradado. TMEE: Tarea de Multitransformación de la Expresión Emocional.
*Medido con Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin versión modificada del grupo de neurociencias de la Universidad de Antioquia

Tabla 2	Puntajes correspondientes al peor cuartil de desempeño en las pruebas neuropsicológicas en la población no afectada						
	Grupos	Variable Neuropsicológica					
d' (DS-CPT)		Total Correctas (TAVEC)	Porcentaje Correctas (TMEE)	Media de Ensayos (TMEE)	Puntaje Total (SLN)	Número de Categorías (WSCTm)	Errores Perseverativos (WSCTm)
18 a 40 años de edad							
Escolaridad							
0 a 5 años	1,67	33	28	15,69	4	2	21
6 a 11 años	1,36	42	38	15,01	8	2	22
Más de 11 años	1,82	49	37	14,62	9	3	15
41 a 50 años de edad							
Escolaridad							
0 a 5 años	0,75	38	30	15,49	4	1	19
6 a 11 años	0,89	39	31	14,75	5	0	23
Más de 11 años	1,38	43	42	13,92	7	2	16
51 a 65 años de edad							
Escolaridad							
0 a 5 años	0,74	34	25	14,98	4	0	27
6 a 11 años	0,80	33	31	16,32	5	1	25
Más de 11 años	1,39	43	37	15,46	6	1	21

CPT-DS: Prueba de Desempeño Continuo con Estímulo Degradado. TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. TMEE: Tarea de Multitransformación de la Expresión Emocional. SLN: Prueba de Sucesión de Letras y Números. WSCTm: Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, versión modificada del grupo de neurociencias de la Universidad de Antioquia.

Al realizar comparaciones con el subtipo sin deterioro cognitivo, se encontró que: 1) los subtipos deterioro cognitivo global y con déficit de memoria y reconocimiento emocional tenían menor posibilidad de episodios depresivos previos; 2) los subtipos "con déficit de memoria y función ejecutiva" y "deterioro cognitivo global" presentaron una mayor frecuencia de adherencia al tratamiento y de sexo masculino; 3) los tres subtipos con algún déficit mostraron una mayor probabilidad de ser clasificados como con "deterioro grave" y estar desempleados. No encontramos diferencias significativas en el antecedente de dependencia a sustancias (sin nicotina) o intentos suicidas (Tablas 4 y 5).

DISCUSIÓN

Identificamos cuatro subtipos neurocognitivos en la esquizofrenia que varían desde un déficit cognitivo global a la ausencia de déficit cognitivo. Se ha reportado previamente este tipo de "espectro" neurocognitivo, en el cual se detecta una proporción de pacientes, entre un 15 a 30%, que se consideran con funcionamiento cognitivo normal^{6,35,36}.

Los subtipos se identificaron empíricamente según los criterios estadísticos definidos en el análisis de clases laten-

Función Neuropsicológica	Subtipos Neurocognitivos			
	Con déficit de memoria y función ejecutiva	Déficit cognitivo global	Con déficit de memoria y reconocimiento emocional	Sin déficit cognitivo
	n = 75	n = 74	n = 60	n = 44
	Probabilidad*	Probabilidad*	Probabilidad*	Probabilidad*
Atención sostenida	0,373	0,600	0,284	0,170
Memoria de Trabajo	0,642	0,993	0,668	0,391
Memoria Verbal (Total Correctas)	0,954	0,921	0,890	0,471
Memoria Verbal (Estrategias Semánticas)	0,330	0,608	0,449	0,210
Función ejecutiva (Categorías)	0,717	0,996	0,120	0,462
Función Ejecutiva (Perseveraciones)	0,645	0,656	0,070	0,269
Reconocimiento de emociones faciales (Total correctas)	0,293	0,952	0,868	0,052
Reconocimiento facial de emociones (media de ensayos)	0,515	0,787	0,806	0,080

* Probabilidad de estar afectado en la prueba neuropsicológica dado que se pertenece a la categoría.

tes; otros estudios con otros métodos empíricos (como análisis de clúster) o clasificaciones a priori han determinado diferentes cantidades de subtipos, que varían entre dos a cinco^{9,11,36,37}. A pesar de estas diferencias, se describe la presencia de alteraciones de memoria de trabajo y verbal y función ejecutiva como variables que permiten la tipificación de los pacientes con esquizofrenia, especialmente en diferenciar aquellos individuos con subtipos neurocognitivos "intermedios"⁶. Aunque no es común el uso del reconocimiento de emociones faciales para la subtipificación, nuestro estudio permitió discriminar uno de los perfiles de funcionamiento intermedio. Dado que esta variable es un importante candidato a endofenotipo neuropsicológico^{33,38,39}, su inclusión en la creación de nuevos subtipos puede ayudar a mejorar la validez diagnóstica de estos, como lo han sugerido otros autores⁴⁰.

Pudimos determinar que aquellos sujetos clasificados en subtipos con mayor deterioro cognitivo tienen también una más alta cantidad de síntomas negativos; sin embargo, no encontramos diferencias entre subtipos en la gravedad de desorganización, alucinaciones y delirios. La asociación con síntomas negativos es concordante con los hallazgos de otros estudios, pero la falta de diferencias en síntomas positivos ha tenido resultados divergentes: algunos han observado que los sujetos con mayor déficit cognitivo tienen más

síntomas desorganizados y otros no han encontrado asociación^{6,41,42}. Es posible que la falta de asociación sea por la estabilidad clínica requerida para el ingreso a la investigación que hace que los sujetos de nuestra muestra tengan menos síntomas positivos en comparación con los pacientes de la práctica usual y los participantes en otras investigaciones.

En el presente estudio, observamos mayor presencia de psicopatología afectiva en el grupo sin déficit cognitivo, esto ha sido reportado previamente y se ha visto que no sólo se asocia con una mayor preservación cognitiva, sino, de forma independiente, con un mayor coeficiente intelectual⁴³. Esto concuerda con otros hallazgos en los que aquellos con mayor capacidad cognitiva e introspección, tienen una peor percepción de su enfermedad, más desmoralización y un mayor riesgo de depresión y suicidio⁴⁴. Aún así, otras explicaciones pueden existir, por ejemplo, la presencia de una menor adherencia al tratamiento observada en este subtipo en nuestro estudio, lo que ha mostrado asociación con el riesgo de depresión y suicidio⁴⁵. Según esto, los sujetos con un funcionamiento cognitivo cercano al normal podrían enfrentar otras dificultades psicopatológicas y una menor adherencia al tratamiento antipsicótico, lo que representa un reto clínico diferente. No obstante, la menor adherencia al tratamiento farmacológico que hallamos en sujetos sin déficit cognitivo en comparación con los subtipos "con déficit

Característica	Subtipos Neurocognitivos				Chi ² 4 GI*	Valor p
	Con déficit de memoria y función ejecutiva	Déficit cognitivo global	Con déficit de memoria y reconocimiento emocional	Sin déficit cognitivo		
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)		
Edad (años)	37,98 (29,47 a 46,93)	31,66 (26,22 a 46,39)	41,73 (28,97 a 49,99)	39,56 (24,78 a 50,18)	7,410	0,060
Escolaridad (años)	9,00 (5,00 a 12,50)	10,00 (7,00 a 11,00)	11,00 (7,00 a 11,00)	11,00 (9,50 a 12,75)	5,323	0,150
Edad de inicio de la Esquizofrenia (años)	21,00 (17,50 a 27,50)	18,00 (16,00 a 24,00)	20,00 (17,00 a 29,00)	21,00 (17,25 a 29,00)	6,246	0,100
Duración de la Enfermedad (años)	13,62 (7,61 a 24,65)	11,75 (6,70 a 22,76)	14,93 (8,39 a 26,01)	13,71 (7,23 a 23,41)	2,577	0,461
Alucinaciones y delirios (SAPS)	5,50 (2,00 a 18,50)	9,00 (0,00 a 22,00)	7,00 (2,00 a 25,00)	5,00 (0,00 a 20,50)	1,674	0,643
Desorganización (SAPS)	4,00 (0,00 a 8,00)	4,00 (0,00 a 11,00)	3,00 (0,00 a 13,00)	3,00 (1,00 a 7,00)	2,078	0,556
Síntomas Negativos (SANS)	35,50 (18,25 a 49,50)	47,50 (32,00 a 61,00)	37,50 (22,00 a 55,75)	26,00 (13,25 a 37,00)	25,703	< 0,0001
Funcionamiento Global durante el último mes (EEAG)	50,00 (35,00 a 60,00)	40,00 (31,00 a 55,00)	40,00 (31,00 a 55,00)	45,00 (40,00 a 57,50)	8,385	0,039

* Comparaciones no paramétricas por medio de la prueba de Kruskal-Wallis. RIC: Rango intercuartilico, SAPS: Escala de síntomas positivos, SANS: Escala de síntomas negativos, EEAG: Escala de ajuste global

cognitivo global" y "déficit de memoria y función ejecutiva", es un hallazgo que parece estar en contradicción con estudios previos. Se ha reportado que a mayor deterioro cognitivo, menor adherencia al tratamiento médico, posiblemente relacionado con una pobre introspección⁴⁶; y que deficiencias en memoria y conceptualización se asocian con menores habilidades en el manejo de la medicación⁴⁷. Sin embargo, en un estudio de seguimiento de sujetos con primer episodio psicótico, aquellos con mejor desempeño cognitivo tenían mayor probabilidad de abandonar el tratamiento en el curso de un año⁴⁸. Una explicación para nuestros hallazgos, es la definición de adherencia como la ingesta del medicamento tal como fue prescrito, sin evaluar que el paciente lo hiciera de forma activa y voluntaria. Así, es posible la influencia de los familiares quienes supervisan que los pacientes con mayor deterioro cognitivo tomen el medicamento, pero no lo hacen en quienes no aparentan tener alteraciones.

Los subtipos identificados en nuestro estudio pueden estar asociados con disfunción de ciertas zonas o redes neuronales. Como se anotó, la memoria de trabajo verbal es una función neuropsicológica comprometida en varios subtipos

y es un candidato a endofenotipo de la esquizofrenia⁴⁹⁻⁵¹; cuyo compromiso puede ser secundario a alteraciones en la actividad prefrontal, particularmente en regiones dorsolaterales⁵². La memoria semántica, que presenta alta frecuencia de alteración en dos de los subtipos, se asocia con una posible disfunción del cíngulo, giro temporal superior y precúneo⁵³. El reconocimiento de emociones faciales parece estar asociado con disfunción de la amígdala y el giro fusiforme^{54,55}. La atención sostenida se ha asociado con alteraciones sutiles en sustancia gris en núcleo talámico izquierdo, giros angular, supramarginal, frontal inferior y poscentral izquierdos⁵⁶. En cuanto a la función ejecutiva, se ha reportado una alta correlación con otras alteraciones neurocognitivas^{49,57}, por lo que se podría afirmar que fallas en atención, reconocimiento de emociones o memoria pueden depender del desempeño en esta, incluso comparte áreas cerebrales con otras funciones como la corteza prefrontal dorsolateral, ventrolateral, cíngulo anterior y tálamo⁵⁸. A pesar de esto, en nuestra investigación uno de los grupos no presentó alteraciones en esta función, pero sí en memoria de trabajo y reconocimiento de emociones, lo que podría sugerir algún grado de independencia entre estas funciones. Esto sugiere

Tabla 5

Asociación de características demográficas y clínicas categóricas con subtipos neurocognitivos de esquizofrenia

Variable	Subtipos Neurocognitivos*					
	Con déficit de memoria y función ejecutiva		Déficit cognitivo global		Con déficit de memoria y reconocimiento emocional	
	OR	(IC 95%)	OR	(IC 95%)	OR	(IC 95%)
Sexo masculino	2,50	(1,09 a 5,74)	3,00	(1,33 a 6,76)	1,77	(0,77 a 4,04)
Antecedente de Episodio Depresivo	0,65	(0,27 a 1,57)	0,39	(0,16 a 0,97)	0,21	(0,07 a 0,66)
Dependencia a Sustancias (no nicotina)	1,52	(0,60 a 3,88)	1,51	(0,61 a 3,76)	1,46	(0,56 a 3,81)
Adherencia al tratamiento farmacológico	2,75	(1,19 a 6,38)	3,66	(1,58 a 8,47)	1,26	(0,56 a 2,86)
Gravedad						
Deterioro Grave	3,40	(1,17 a 9,85)	4,81	(1,71 a 13,58)	5,52	(1,89 a 16,14)
Deterioro Leve y moderado**						
Intentos Suicidas	0,91	(0,61 a 1,35)	0,93	(0,64 a 1,34)	0,90	(0,59 a 1,37)
Desempleo	3,00	(1,33 a 6,77)	5,23	(2,33 a 11,80)	2,43	(1,06 a 5,55)

*Razón de disparidad tomando como grupo de comparación aquellos sin déficit cognitivo contra cada subtipo neurocognitivo.
**Categoría de comparación para los factores en la variable.

re que nuestros subtipos tienen predominio de compromiso prefrontal, temporal, del cíngulo y el tálamo; y que aquellos en los cuales hay alteraciones en el reconocimiento de emociones presentan disfunción de la amígdala. Sin embargo, es necesario realizar nuevos estudios para validar y correlacionar los subtipos neurocognitivos con características neurofisiológicas y neuroanatómicas para corroborar estas hipótesis.

El presente estudio presenta varias limitaciones: 1) Al hacer el análisis de clases latentes para la identificación de subtipos, las variables de desempeño cognitivo que eran continuas, se volvieron dicotómicas empleando el peor cuartil de desempeño de un grupo de sujetos no afectados. Esto se hizo para facilitar la realización del análisis de clases latentes y la interpretación de los subtipos, aunque somos conscientes de que conlleva pérdida de información. 2) Se presentó heterogeneidad significativa en la duración de la esquizofrenia, además, no era posible evaluar el efecto acumulativo de los psicofármacos, ni se ajustó por la dosis y medicamentos consumidos. 3) Aunque incluimos aquellas variables neuropsicológicas reportadas más frecuentemente en las pruebas aplicadas, es aún posible, que la inclusión de otras variables de estas pruebas pueda generar subtipos cognitivos diferentes a los reportados. 4) No se hizo medición del coeficiente intelectual, el cual ha sido empleado en otras investigaciones para hacer ajustes en los resultados y excluir de una manera más fidedigna que la clínica a los sujetos con retardo mental leve⁵⁹. 5) Se evaluaron diferencias entre subtipos en varias características clínicas y demográficas, lo que introduce el problema de las múltiples pruebas que lleva a mayor probabilidad de asociaciones espurias por errores tipo I. Por tal razón, este análisis debe ser

considerado exploratorio y sus resultados deben ser confirmados en futuros estudios. 6) Debemos considerar que dado que este es un estudio de corte transversal, no nos es posible establecer si las asociaciones entre los subtipos y las características demográficas o clínicas, son causales, ni los cambios que podrían presentarse en el curso del trastorno. Es necesario realizar estudios similares en otras poblaciones para determinar si los hallazgos son replicables y hacer investigaciones con diseños longitudinales que permitan establecer causalidad y evaluar otras variables de interés como recaídas, respuesta al tratamiento y estabilidad de los subtipos neurocognitivos. 7) Encontramos un grupo de pacientes que experimentaban estabilidad clínica durante el último mes, pero a pesar de esto no fue posible que realizaran las pruebas neuropsicológicas. En algunos de ellos, su condición cognitiva no permitió la valoración porque no comprendían las instrucciones o los resultados no fueron válidos, y por tanto podrían conformar un grupo de sujetos con un mayor déficit cognitivo en comparación con quienes lograron completar todas las pruebas. Sin embargo, es posible que su condición clínica, representada en mayores síntomas negativos y desorganizados, dificultara la realización de las pruebas, a pesar de la estabilidad. Por consiguiente, muchos de los sujetos no evaluables podrían tener un curso más grave del trastorno, como lo sugiere la asociación con mayor tiempo de enfermedad, peor funcionalidad global y una menor escolaridad.

CONCLUSIÓN

Los sujetos con esquizofrenia presentan un espectro de deterioro cognitivo que se divide en cuatro subtipos según

el grado y tipo de compromiso; y que concuerdan con hallazgos de estudios previos. Los subtipos con peor desempeño cognitivo están asociados con variables que indican un mayor deterioro funcional, y a diferencia de lo esperado, los de mayor nivel de funcionamiento cognitivo se asocian con una mayor frecuencia de intentos de suicidio y episodios depresivos, y menor adherencia al tratamiento farmacológico. La subtipificación con base en características neurocognitivas puede dar información adicional que podría mejorar la validez en la aproximación clínica e investigativa a la esquizofrenia.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno de los autores tiene conflicto de interés en el tema expuesto en el artículo.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por Colciencias (Código 111545921538), el CODI – Universidad de Antioquia (Código 2550) y la Estrategia de Sostenibilidad 2013-2014 de la Universidad de Antioquia dada al Grupo Académico en Epidemiología Clínica (GRAEPIC). Agradecemos a todos los pacientes y familiares que participaron en este estudio, al Hospital Universitario San Vicente Fundación, el Hospital Mental de Antioquia y la Clínica Samein de Medellín.

BIBLIOGRAFÍA

- Bleuler E. Demencia precoz: el grupo de las esquizofrenias. Buenos Aires: Hormé, 1960.
- Kraepelin E, Diefenford AR. Clinical psychiatry: a text-book for students and physicians. New York: The Macmillan Company, 1907.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition. DSM-5. Arlington VA: American Psychiatric Association, 2013.
- Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor, 1992.
- Bornstein RA, Nasrallah HA, Olson SC, Coffman JA, Torello M, Schwarzkopf SB. Neuropsychological deficit in schizophrenic subtypes: paranoid, nonparanoid, and schizoaffective subgroups. *Psychiatry Res.* 1990 Jan;31(1):15-24.
- Hill SK, Ragland JD, Gur RC, Gur RE. Neuropsychological profiles delineate distinct profiles of schizophrenia, an interaction between memory and executive function, and uneven distribution of clinical subtypes. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2002 Sep;24(6):765-80.
- Goldberg TE, Weinberger DR. A case against subtyping in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1995 Oct;17(2):147-52.
- Tsuang MT, Lyons MJ, Faraone SV. Heterogeneity of schizophrenia. Conceptual models and analytic strategies. *Br J Psychiatry.* 1990 Jan;156:17-26.
- Dawes SE, Jeste DV, Palmer BW. Cognitive profiles in persons with chronic schizophrenia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2011 Oct;33(8):929-36.
- Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Toomey R, Tsuang MT. Heterogeneity of schizophrenia: a study of individual neuropsychological profiles. *Schizophr Res.* 2004 Dec 1;71(2-3):307-21.
- Szendi I, Racsmany M, Cimmer C, Csifcsak G, Kovacs ZA, Szekeres G, et al. Two subgroups of schizophrenia identified by systematic cognitive neuropsychiatric mapping. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010 Apr;260(3):257-66.
- Iampietro M, Giovannetti T, Drabick DA, Kessler RK. Empirically defined patterns of executive function deficits in schizophrenia and their relation to everyday functioning: a person-centered approach. *Clin Neuropsychol.* 2012;26(7):1166-85.
- Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol Rev.* 2009 Sep;19(3):365-84.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003 Apr;160(4):636-45.
- Jablensky A. Subtyping schizophrenia: implications for genetic research. *Mol Psychiatry.* 2006 Sep;11(9):815-36.
- Gur RE, Nimgaonkar VL, Almasy L, Calkins ME, Ragland JD, Pogue-Geile MF, et al. Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2007 May;164(5):813-9.
- Nuechterlein KH, Subotnik KL, Ventura J, Green MF, Gretchen-Doorly D, Asarnow RF. The puzzle of schizophrenia: tracking the core role of cognitive deficits. *Dev Psychopathol.* 2012 May;24(2):529-36.
- Magidson J, Vermunt JK. Latent class models for clustering: A comparison with K-means. *Canadian Journal of Marketing Research.* 2002;20:37-44.
- Davidson JE, Irizarry MC, Bray BC, Wetten S, Galwey N, Gibson R, et al. An exploration of cognitive subgroups in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010 Mar;16(2):233-43.
- Mavandadi S, Nazem S, Ten Have TR, Siderowf AD, Duda JE, Stern MB, et al. Use of latent variable modeling to delineate psychiatric and cognitive profiles in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009 Nov;17(11):986-95.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR (Text Revision). American Psychiatric Publishing, 2000.
- Nurnberger JI Jr, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, et al. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 Nov;51(11):849-59.
- Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989 Nov;(7):49-58.
- Andreasen NC. Scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). Iowa: University of Iowa, 1984.
- Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* 1976 Jun;33(6):766-71.
- Palacio CA, Garcia J, Arbeláez MP, Sanchez R, Aguirre B, Garces IC, et al. Validation of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) in Colombia. *Biomedica.* 2004 Mar;24(1):56-62.
- García J, Palacio CA, Garcés I, Arbeláez MP, Sánchez R, López CA, et al. Inferencias fenomenológicas y nosológicas en la esquizofrenia a partir de la validación de las escalas de síntomas positivos (SAPS) y de síntomas negativos (SANS) en Colombia. *Revista de Neuro-Psiquiatría.* 2003;66:195-214.
- Nuechterlein KH, Parasuraman R, Jiang Q. Visual sustained attention: image degradation produces rapid sensitivity decrement over time. *Science.* 1983 Apr 15;220(4594):327-9.

29. Wechsler D. Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos - III (WAIS-III). Mexico D.F.: Manual Moderno, 2001.
30. Henao-Arboleda E, Muñoz C, Aguirre-Acevedo DC, Lara E, Pineda DA, Lopera F. Datos normativos de pruebas neuropsicológicas en adultos mayores en una población colombiana. *Revista Chilena de Neuropsicología*. 2010;5(3):213-25.
31. Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*. 1976 Dec;12(4):313-24.
32. Benedet MJ, Alejandre MA. TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España - Complutense. Madrid: TEA Ediciones, 1998.
33. Mendoza R, Cabral-Calderin Y, Dominguez M, Garcia A, Borrego M, Caballero A, et al. Impairment of emotional expression recognition in schizophrenia: a Cuban familial association study. *Psychiatry Res*. 2011 Jan 30;185(1-2):44-8.
34. Snitz BE, Macdonald AW, III, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull*. 2006 Jan;32(1):179-94.
35. Heinrichs RW, Awad AG. Neurocognitive subtypes of chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 1993 Mar;9(1):49-58.
36. Ilonen T, Taiminen T, Karlsson H, Lauerma H, Leinonen KM, Wallenius E, et al. Neuropsychological subtyping of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2004 Dec 15;129(2):191-9.
37. Ammari N, Heinrichs RW, Miles AA. An investigation of 3 neurocognitive subtypes in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010 Aug;121(1-3):32-8.
38. Lavoie MA, Plana I, Bedard LJ, Godmaire-Duhaime F, Jackson PL, Achim AM. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2013 Sep 30;209(2):129-35.
39. Ventura J, Wood RC, Jimenez AM, Helleman GS. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Res*. 2013 Dec;151(1-3):78-84.
40. Bell MD, Corbera S, Johannesen JK, Fiszdon JM, Wexler BE. Social cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia: are there subtypes with distinct functional correlates? *Schizophr Bull*. 2013 Jan;39(1):186-96.
41. Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1991 Sep;5(2):123-34.
42. Zakzanis KK. Neuropsychological correlates of positive vs. negative schizophrenic symptomatology. *Schizophr Res*. 1998 Feb 9;29(3):227-33.
43. Pluck G, Lekka NP, Sarkar S, Lee KH, Bath PA, Sharif O, et al. Clinical and neuropsychological aspects of non-fatal self-harm in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2013 Aug;28(6):344-8.
44. Restifo K, Harkavy-Friedman JM, Shrout PE. Suicidal behavior in schizophrenia: a test of the demoralization hypothesis. *J Nerv Ment Dis*. 2009 Mar;197(3):147-53.
45. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):620-7.
46. Poletti S, Anselmetti S, Riccaboni R, Bosia M, Buonocore M, Smeraldi E, et al. Self-awareness of cognitive functioning in schizophrenia: patients and their relatives. *Psychiatry Res*. 2012 Jul 30;198(2):207-11.
47. Jeste SD, Patterson TL, Palmer BW, Dolder CR, Goldman S, Jeste DV. Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003 Sep 1;63(1-2):49-58.
48. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ, McEvoy JP, Hamer RM, Lieberman JA. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jan;69(1):106-13.
49. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci*. 2012 Jan;16(1):27-34.
50. Botero S, Munoz CC, Ocampo MV, Escobar M, Rangel A, Quintero C, et al. Verbal working memory in individuals with schizophrenia and their first degree relatives: relationship with negative and disorganized symptoms. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013 Mar;41(2):106-14.
51. Servan-Schreiber D, Cohen JD, Steingard S. Schizophrenic deficits in the processing of context. A test of a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Dec;53(12):1105-12.
52. Van Snellenberg JX, Torres IJ, Thornton AE. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology*. 2006 Sep;20(5):497-510.
53. Rannikko I, Paavola L, Haapea M, Huhtaniska S, Miettunen J, Veijola J, et al. Verbal learning and memory and their associations with brain morphology and illness course in schizophrenia spectrum psychoses. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(7):698-713.
54. Gur RE, McGrath C, Chan RM, Schroeder L, Turner T, Turetsky BI, et al. An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002 Dec;159(12):1992-9.
55. Onitsuka T, Niznikiewicz MA, Spencer KM, Frumin M, Kuroki N, Lucia LC, et al. Functional and structural deficits in brain regions subserving face perception in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006 Mar;163(3):455-62.
56. Salgado-Pineda P, Baeza I, Perez-Gomez M, Vendrell P, Junque C, Bargallo N, et al. Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neuroimage*. 2003 Jun;19(2 Pt 1):365-75.
57. Lee SJ, Lee HK, Kweon YS, Lee CT, Lee KU. The impact of executive function on emotion recognition and emotion experience in patients with schizophrenia. *Psychiatry Investig*. 2009 Sep;6(3):156-62.
58. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Aug;66(8):811-22.
59. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009 May;23(3):315-36.