



# Revista de Psiquiatría y Salud Mental

[www.elsevier.es/saludmental](http://www.elsevier.es/saludmental)



## EDITORIAL

### Ante el nuevo reto de identificar el síndrome negativo de la esquizofrenia



### The new challenge in identifying the negative syndrome of schizophrenia

M. Paz García-Portilla\* y Julio Bobes

Universidad de Oviedo, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Servicio de Salud del Principado de Asturias, SESPA, España

En el año 2006 el NIMH propuso un *consensus statement on negative symptoms*<sup>1</sup> para avanzar en el conocimiento de la dimensión negativa de la esquizofrenia, utilizando una estrategia similar a la del proyecto MATRICS<sup>2</sup>. El *consensus* (1) estableció y definió los síntomas negativos de la esquizofrenia, (2) subrayó su situación como necesidad terapéutica sin cubrir, y (3) recomendó enérgicamente el desarrollo de nuevos instrumentos de evaluación que resolviesen las limitaciones importantes de los ya existentes. Desde entonces se acepta que los síntomas negativos de la esquizofrenia son: aislamiento social, anhedonia, avolición, afecto aplanado y alogia<sup>1,3</sup>.

Aparentemente nada nuevo bajo el sol. Ya en 1980, Crow clasificó la esquizofrenia en subtipos I y II en función de la sintomatología predominante, positiva o productiva frente a negativa o de déficit<sup>4</sup>, retomando la distinción entre síntomas positivos y negativos que en 1942 había introducido en el mundo de la psiquiatría de Clérambault sin mucho éxito<sup>5</sup>. Los síntomas negativos descritos por Crow eran: aplanamiento o embotamiento afectivo, pobreza del lenguaje (alogia) o del contenido del discurso, bloqueos, escaso autocuidado, pérdida de motivación, anhedonia y retraimiento social. Podría pensarse que tras 25 años de investigación en esquizofrenia el síndrome negativo permanece anclado en el pasado, con las mismas limitaciones y dificultades conceptuales. Aunque todavía existen insuficiencias, se han producido avances significativos en la conceptualización y

diferenciación entre esta dimensión y el resto de las dimensiones de la esquizofrenia. Por un lado, la distinción entre síntomas negativos primarios y secundarios<sup>6,7</sup> ha permitido delimitar más certeramente lo nuclear del síndrome negativo, y ha estimulado a los clínicos a identificar y tratar los síntomas negativos secundarios. Por otro lado, la distinción de la anhedonia entre anticipatoria, más propia de la esquizofrenia y en relación con la falta de motivación y la conducta dirigida a un objeto, y consumatoria o experiencial, más propia de la depresión<sup>8,9</sup>, ha contribuido a mejorar nuestra comprensión y evaluación de este síntoma en el contexto de la esquizofrenia y a fortalecer los límites entre las dimensiones afectiva y negativa. Recientemente, la deconstrucción de la dimensión negativa en 2 subdimensiones<sup>10</sup>, la experiencial o de involucración con el entorno (asocialidad, anhedonia y avolición) frente a la expresiva (aplanamiento afectivo y alogia), ha ayudado a profundizar tanto en el concepto como en su evaluación psicométrica.

Una de las mayores dificultades en la conceptualización de esta dimensión la constituye la frontera entre las dimensiones cognitiva y negativa, todavía objeto de debate. Mayoritariamente se acepta que, si bien presentan características similares en cuanto a prevalencia, dificultad de evaluación, curso, implicaciones pronósticas y falta de tratamientos eficaces, constituyen 2 dimensiones independientes pero interrelacionadas. Dicha interrelación está en función, por una parte, de los síntomas que se incluyan en la dimensión negativa, y, por otra, de la definición de los mismos que se adopte<sup>11</sup>. Teniendo en cuenta lo anterior cabe plantearse la adecuación de incluir la alogia, entendida como disminución de la cantidad y elaboración

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [albert@uniovi.es](mailto:albert@uniovi.es) (M.P. García-Portilla).

espontánea del habla o discurso, en la dimensión negativa en lugar de en la cognitiva, ya que la mayor parte de los mecanismos propuestos para explicar este signo están en relación con procesos ejecutivos asociados con el funcionamiento del lóbulo frontal. En este sentido, un estudio reciente<sup>12</sup> encontró que en los pacientes con esquizofrenia la alogia se asociaba con rendimiento bajo en pruebas cognitivas de planificación, fluencia verbal y concentración/atención.

El interés que los síntomas negativos han despertado en la actualidad en la comunidad científica es fruto de la necesidad clínica y social. Los síntomas negativos son síntomas frecuentes en la esquizofrenia, casi el 60% de los pacientes en tratamiento presenta al menos un síntoma negativo y el 18% presenta los 3 síntomas negativos evaluados por la PANSS (asocialidad, aplanamiento afectivo y alogia)<sup>13</sup>; además, entre el 15 y el 30% de las personas con esquizofrenia presentan síntomas negativos de tal magnitud y persistencia como para ser diagnosticadas de síndrome deficitario<sup>6,14</sup>. Estos síntomas están presentes ya en el inicio de la enfermedad incluso antes que los síntomas positivos, carecen de instrumentos de evaluación apropiados y de tratamientos eficaces, y, junto con los cognitivos, producen el mayor impacto sobre el funcionamiento, los hábitos de vida y la salud somática de las personas que los padecen. Numerosos estudios han demostrado una correlación positiva entre la gravedad de los síntomas negativos y el deterioro en el funcionamiento ocupacional, familiar y social de los pacientes, siendo la anhedonia anticipatoria y la avoliación los síntomas que parecen tener más relevancia<sup>9,13,15-17</sup>. Es decir, estos síntomas serían los responsables en gran medida de la *afuncionalidad precoz* que caracteriza a la esquizofrenia. Por ello, resulta chocante que si bien el deterioro en el funcionamiento social, familiar y laboral es un criterio obligado para el diagnóstico de la esquizofrenia, los síntomas negativos presenten tan poco peso para su diagnóstico en las clasificaciones diagnósticas universales (CIE y DSM).

La identificación y evaluación del síndrome negativo en la esquizofrenia es otra de las áreas con insuficiencias. En la práctica clínica cotidiana el reconocimiento, evaluación y registro de estos síntomas son inferiores a los de los positivos a pesar de su persistencia e impacto en el funcionamiento de los pacientes, en parte debido a las limitaciones en las herramientas de evaluación. Sin embargo, gracias a la iniciativa del NIMH, la evaluación psicométrica está experimentando un gran desarrollo y refinamiento metodológico para sortear los principales problemas que presentaban los instrumentos para la evaluación de estas manifestaciones clínicas: validez de contenido inadecuada y utilización de referentes comportamentales en lugar de experienciales. Bajo estas premisas se han desarrollado hasta el momento 2 nuevos instrumentos, la Escala Breve para Síntomas Negativos (BNSS)<sup>18</sup> y la Entrevista para la Evaluación Clínica de los Síntomas Negativos (CAINS)<sup>19</sup>, con adecuada validez de contenido –ambos incorporan los 5 síntomas negativos identificados y diferencian entre anhedonia anticipatoria y experiencial– que adoptan un enfoque de evaluación de las experiencias vividas por el paciente en los 3 síntomas negativos experienciales (asocialidad, anhedonia y avoliación) y de observación del comportamiento en los 2 signos negativos expresivos (aplanamiento afectivo y alogia). Por ello, hoy en día se pueden considerar 2 generaciones de

instrumentos, 1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup>. Los instrumentos de 1.<sup>a</sup> generación incluyen la Escala para la Evaluación de los Síntomas Negativos (SANS)<sup>20</sup> y la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS)<sup>21</sup>. Los instrumentos de 2.<sup>a</sup> generación, desarrollados ambos a iniciativa del NIMH, son la BNSS<sup>18</sup> y la CAINS<sup>19</sup>. La Escala para la Evaluación de los Síntomas Negativos (NSA)<sup>22</sup> representa la transición entre ambas generaciones; su validez de contenido es adecuada al incluir los 5 síntomas negativos pero en varios de sus ítems se adopta un enfoque comportamental en lugar de experiencial que sería más adecuado. Recientemente, Kane<sup>23</sup> ha realizado una revisión excelente del estado de desarrollo de los instrumentos disponibles.

En la carrera psicométrica los instrumentos de 1.<sup>a</sup> generación han ido evolucionando y recientemente han aparecido nuevas versiones: en 2012 Levine y Leucht<sup>24</sup> desarrollaron una versión breve de la SANS, y en 1997 Marder et al.<sup>25</sup> extrajeron una nueva subescala o factor negativo de la subescala negativa de la PANSS mediante un análisis de componentes principales. La NSA también ha evolucionado hacia versiones más breves, la NSA-16 en 1993<sup>26</sup> y la NSA-4 en 2010<sup>27</sup>. Sin embargo, estas nuevas versiones, si bien incluyen modificaciones importantes, siguen presentando las limitaciones de los originales por lo que se prevé que el futuro en la evaluación esté en manos de los instrumentos de 2.<sup>a</sup> generación.

Un reto añadido en la comprensión del síndrome negativo reside en la dificultad para desarrollar modelos clínicos (endofenotipos) basados en nuevos biomarcadores y modelos animales válidos que nos ayuden a identificar su sustrato neurobiológico y a descubrir nuevas dianas terapéuticas<sup>28</sup>. La dimensión negativa de la esquizofrenia está íntimamente relacionada con una serie de funciones complejas que el ser humano ha ido adquiriendo a lo largo de la evolución y que le diferencian del resto de los seres vivos. Si bien se puede argüir que los modelos animales pueden reproducir comportamientos sociales complejos, en parte homólogos a los de los seres humanos, no dejan de ser modelos comportamentales que captan la superficie pero no la experiencia interna que vive el sujeto y que define a los síntomas negativos tal como acabamos de ver. Para afrontar este reto se necesita una colaboración estrecha entre investigadores clínicos, de la conducta animal y ecólogos del comportamiento<sup>29</sup>.

La falta de tratamientos eficaces para la dimensión negativa de la esquizofrenia refleja las dificultades en las demás áreas, concepto y límites, mecanismos patofisiológicos subyacentes, y evaluación psicométrica válida y fiable. Aunque inicialmente los antipsicóticos de 2.<sup>a</sup> generación suscitaron expectativas sobre su eficacia en los síntomas negativos, tanto los estudios como la práctica clínica han demostrado su ineficacia sobre los síntomas negativos primarios en monoterapia y en polifarmacia<sup>30</sup>. La investigación sobre nuevas opciones terapéuticas específicas para los síntomas negativos como el cannabidiol, la oxitocina, los agonistas de receptores nicotínicos alfa-7, los inhibidores del transportador de glicina, y los moduladores de los receptores glutamatérgicos metabotrópicos se encuentra en distintas fases de desarrollo y los resultados obtenidos hasta el momento son en algunos casos prometedores lo que sin duda contribuirá a abandonar el descuido y el nihilismo terapéutico que caracteriza a esta área clínica.

## Bibliografía

1. Kirpatrick B, Fenton W, Carpenter WT, Marder ST. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull.* 2006;32:296–303.
2. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry.* 2004;56:301–7.
3. Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: Implications for assessment. *Schizophr Bull.* 2006;32:238–45.
4. Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry.* 1980;137:383–6.
5. Berrios GE. Positive and negative symptoms and Jackson. *Arch Gen Psychiatry.* 1985;42:95–7.
6. Carpenter Jr WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and non-deficit forms of schizophrenia: The concept. *Am J Psychiatry.* 1988;145:578–83.
7. Peralta V, Cuesta MJ, Martínez-Larrea A, Serrano JF. Differentiating primary from secondary negative symptoms in schizophrenia: A study of neuroleptic-naive patients before and after treatment. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1461–6.
8. Horan WP. Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophr Res.* 2011;132:140–5.
9. Gard DE, Kring AM, Gard MG, Horan WP, Green MF. Anhedonia in schizophrenia: Distinction between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res.* 2007;93:253–60.
10. Horan WP, Kring AM, Blanchard JJ. Anhedonia in schizophrenia: A review of assessment strategies. *Schizophr Bull.* 2006;32:259–73.
11. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative symptoms and cognitive deficits: What is the nature of their relationship? *Schizophr Bull.* 2006;32:250–8.
12. Berenbaum H, Kerns JG, Vernon LL, Gomez JJ. Cognitive correlates of schizophrenia signs and symptoms: I. Verbal communication disturbances. *Psychiatry Res.* 2008;159:147–56.
13. Bobes J, Arango C, García-García M, Rejas J, on behalf of the CLAMORS Study Collaborative Group. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: Findings from the CLAMORS Study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:280–6.
14. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW, Carpenter WT. El síndrome deficitario: un dominio dentro de la esquizofrenia. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr.* 1998;26:180–6.
15. Gard DE, Fisher M, Garrett C, Genevsky A, Vinogradov S. Motivation and its relationship to neurocognition, social cognition, and functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;115:74–81.
16. Foussias G, Remington G. Negative symptoms in schizophrenia: Avolition and Occam's razor. *Schizophr Bull.* 2010;36:359–69.
17. Harvey PD, Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: Cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatr.* 2012;11:73–9.
18. Kirpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The brief negative symptom scale: Psychometric properties. *Schizophr Bull.* 2011;37:300–5.
19. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final development and validation. *Am J Psychiatry.* 2013;170:165–72.
20. Andreasen NC. *Modified Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).* Iowa City: University of Iowa; 1984.
21. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261–71.
22. Alphas LD, Summerfelt A, Lann H, Muller RJ. The negative symptom assessment: A new instrument to assess negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 1989;25:159–63.
23. Kane JM. Tools to assess negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2013;74:e12, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.12045tx2c>.
24. Levine SZ, Leucht S. Psychometric analysis in support of shortening the Scale for the Assessment of Negative Symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012 <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.11.008>
25. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: Combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry.* 1997;58:538–46.
26. Axelrod BN, Goldman RS, Alphas LD. Validation of the 16-item negative symptom assessment. *J Psychiatr Res.* 1993;27:253–8.
27. Alphas L, Morlock R, Coon C, van Willigenburg A, Panagides J. The 4-item negative symptom assessment (NSA-4) instrument: A simple tool for evaluating negative symptoms in schizophrenia following brief training. *Psychiatry.* 2010;7:26–32.
28. Carpenter WT. It is time for a new paradigm for the study of psychoses. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc).* 2010;3:1–3.
29. Shepard PD. Modeling negative symptoms: What's missing? *Schizophr Bull.* 2006;32:403–4.
30. Stahl SM. Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc).* 2013;6:97–100.