

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**ALTERACIONES EN LA COGNICIÓN SOCIAL EN PACIENTES CON SOSPECHA
DE ESQUIZOFRENIA, Y SU RELACIÓN CON LA NEUROCOGNICIÓN.**

MARIANA ANDREA GARIN CONCHA

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGISTER EN NEUROCIENCIAS**

Director de Tesis: Prof. Dr. Pablo Gaspar Ramos.

2017



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la candidata

MARIANA ANDREA GARÍN CONCHA

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en Neurociencias en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 21 de Noviembre de 2017.

**Prof. Dr. Pablo Gaspar Ramos
Director de Tesis
Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Chile**

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dra. Karen Ulloa

Prof. Dr. Alejandro Maturana

**Prof. Dr. Pedro Maldonado
Presidente Comisión**



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

DEDICATORIA

A mi hijo Andrés

A mis padres y hermano

A Marisol

Al Psiquislab

A todos mis amigos y familiares

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que aportaron en mayor o menor medida a que este trabajo saliera a flote:

En primer lugar quiero agradecer a mis padres, Alan Garín y Lina Concha, y a mi hermano Alan F. Garín quienes han estado conmigo en las buenas y en las malas, entregándome todo el cariño y fuerzas necesarias para salir adelante. Les agradezco infinitamente el amor que me dan sin importar mis logros o mis derrotas.

A mi abuela, a Marisol y a mi amiga Feña, ya que fueron un pilar fundamental al convertirse en una madre más para mi hijo, cuidándolo de la mejor manera cada vez que yo iba a la U o trabajaba en mi tesis.

A mi amiga Marce, mi familia, mis amigos psicólogos y amigas de la vida, quienes han estado siempre a mi lado dándome una mano o palabra de aliento.

También agradezco a mi director de tesis, Dr. Pablo Gaspar por su confianza y apoyo incondicional desde el primer momento en que pisé Psiquislab. Ha sido un honor poder aprender de una gran persona y científico, quien con su paciencia, entrega y entusiasmo contribuyó a poder concretar este trabajo, y a alivianar el proceso implicado en él.

Al hermoso grupo humano que compone Psiquislab, por hacer más agradable mi estancia allá, por toda la orientación y apoyo recibido en cada una de las etapas del Magister.

A mi comisión revisora, la Dra. Karen Ulloa y los Dres. Pedro Maldonado y Alejandro Maturana, por la dedicación y el aporte dado en cada la corrección de los informe entregados, contribuyendo a la construcción de una tesis coherente y significativa.

A Fundación Puelma por su aporte monetario en la realización de esta tesis.



Y finalmente quiero agradecer a la luz de mi vida, mi hijo Andrés (mi primera “tesis”), porque su llegada me hizo crecer y ser más fuerte, creer en mí misma y darme cuenta de todo el amor que nos rodea. Él fue mi motivación y causante principal de mi anhelo por salir adelante, y persistir en la tarea de concretar el Magister, a pesar que en algunos momentos esto se veía como algo imposible.



INDICE

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

RESUMEN	8
ABSTRACT	10
INTRODUCCIÓN	12
Cognición social en pacientes con sospecha de Esquizofrenia	15
Teoría de la mente (ToM) y psicosis	16
Reconocimiento de emociones y psicosis	18
Cognición social en pacientes con sospecha de Esquizofrenia:	20
Rol de la neurocognición y sintomatología clínica	
Neurocognición y cognición social	20
Cognición social y sintomatología	22
HIPÓTESIS DE TRABAJO	24
OBJETIVOS	25
Objetivo general	25
Objetivos Específicos	25
MATERIALES Y MÉTODOS	26
Participantes	26
Evaluación Neurocognitiva	27
MoCA (Montreal Cognitive Assessment)	27
Batería Cognitiva Consensuada MATRICS (MCCB)	27
Evaluación Clínica	28
Evaluación Cognición Social	29
Tarea de reconocimiento de emociones.	29
Tarea de Teoría de la mente Yoni	30
Procedimiento	33
Análisis Estadístico	33
RESULTADOS	34
Características sociodemográficas	34
Cognición social	35
Teoría de la mente (ToM)	35
Correlación entre teoría de la mente y dominios neurocognitivos	36
Reconocimiento de emociones faciales	37
Correlación entre reconocimiento de emociones faciales y dominios neurocognitivos	38
Neurocognición y reconocimiento de emociones negativas en pacientes con sospecha de Esquizofrenia	40
Sintomatología en grupos CHR	41
Cognición social y sintomatología CHR	42



DISCUSIÓN

Implicaciones

43

Limitaciones

48

49

CONCLUSIONES

50

BIBLIOGRAFÍA

51

ANEXOS

62

Desempeño neurocognitivo

62

Teoría de la mente

63

Reconocimiento de emociones y dominios neurocognitivos

64

RESUMEN

La cognición social, entendida como un conjunto de operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales, ha sido identificada como un foco esencial para las intervenciones en pacientes con psicosis al ser un predictor significativo del desempeño funcional de estos. Alteraciones en la cognición social han sido observadas previamente a la aparición de la enfermedad, lo que sugiere su papel como rasgo estable en la psicosis. Estos déficits han sido apreciados en variados dominios como teoría de la mente (ToM) y reconocimiento de emociones, sin embargo aún no hay claridad respecto a grado y la naturaleza en que ToM y reconocimiento de emociones se encuentran afectados durante etapas tempranas de enfermedad. El presente estudio exploró la hipótesis de que alteraciones en los aspectos emocionales complejos de ToM (ToM afectiva de 2do orden) y déficits en el reconocimiento de emociones negativas, están presentes en pacientes con sospecha de esquizofrenia.

14 pacientes con sospecha de esquizofrenia, compuesta por 6 pacientes con alto riesgo clínico para psicosis y 8 sujetos con primer episodio psicótico, y 11 sujetos sanos, completaron tareas de ToM y reconocimiento de emociones faciales para evaluar cognición social, mientras que para explorar dominios neurocognitivos se utilizó la batería MCCB. Los resultados revelan que el grupo de pacientes obtuvo un menor desempeño en comparación con el grupo control en el reconocimiento de emociones y en el ToM de segundo orden cognitivo y afectivo. Asimismo, los resultados de correlaciones y regresiones muestran la independencia de ToM con respecto a la neurocognición, mientras que el reconocimiento de emociones mostró una relación significativa con variados dominios neurocognitivos. Estos resultados sugieren que pacientes con sospecha de esquizofrenia presentan déficits específicos Teoría de la mente y reconocimiento de emociones, mientras que la neurocognición parece jugar un importante



papel en el surgimiento de déficits en el reconocimiento de emociones, pero no tendría efectos sobre ToM. Esto implica que las intervenciones en psicosis debieran considerar incluir distintos focos para neurocognición y ToM.

ABSTRACT

Social cognition correspond to a set of mental operations that underlie social interactions, it has been identified as an important treatment target in psychosis and as a significant predictor of long term functional outcome. Impairments in social cognition are present prior to the onset of psychosis, suggesting its role as a trait marker of the illness. These deficits have been observed in several domains such as Theory of Mind (ToM) and emotion recognition; however findings regarding the nature and extent to which ToM and emotion recognition are impaired in the early stages of psychosis spectrum disorders remains unclear. The present study tested the hypothesis that impairment in the complex emotional aspects of ToM (2nd order affective ToM) rather than general ToM abilities, and deficits in the recognition of negatives emotions are present in patients with suspected schizophrenia.

14 patients with suspected schizophrenia (comprised of 6 clinical high risk for psychosis (CHR) and 8 first- episode psychosis (FEP) individuals) were compared with 11 healthy controls. All of them completed three behavioral tasks: 1) ToM task, 2) emotion recognition task to assess social cognition, and 3) MCCB battery in order to explore neurocognitive domains. Results revealed that patients performed more poorly than controls on emotion recognition and affective Theory of mind. Furthermore, correlations and regressions results show that neurocognition and ToM are independent constructs, while emotion recognition showed significant relationship with broad range of individual neurocognitive measures. These results suggest that Theory of mind and emotion recognition are selective impaired at early stages of psychosis. Neurocognition seems to play an important role in arising deficits in emotion recognition, but it has no effects on ToM. This also implies that interventions in early



stages of psychosis should consider including a distinct focus on both neurocognitive and ToM.

INTRODUCCION

Los trastornos psicóticos son alteraciones del neurodesarrollo cuya sintomatología generalmente se manifiesta durante la adolescencia, obstaculizando la transición normal hacia la adultez, causando niveles significativos de discapacidad, pérdida de funcionamiento psicosocial adecuado e impactando negativamente en la calidad de vida tanto de quien los padece, como de sus familiares (Caqueo & Lemos, 2008).

Los síntomas asociados a los desórdenes psicóticos tradicionalmente han sido clasificados como positivos (distorsión de la realidad como delirios, alucinaciones), negativos (anhedonia, alogia, aplanamiento afectivo, aislamiento, abulia), desorganizados (discurso tangencial, afecto inapropiado), y síntomas cognitivos (Minor & Lysaker, 2014). Estos se manifiestan tempranamente en el curso del trastorno, no obstante su severidad varía según la etapa en que el sujeto transite dentro de este. En este sentido, el desarrollo de los trastornos psicóticos ha sido comúnmente dividido en 4 fases según su curso clínico (Heckers, S., 2009; Debbané et al., 2016):

- a) Etapa pre mórbida: caracterizada por la aparición progresiva de síntomas inespecíficos, seguido por alteraciones fisiológicas, neuropsicológicas y sociales leves (Millan et al., 2016).
- b) Etapa prodrómica de alto riesgo (CHR): esta etapa se presenta durante la adolescencia o adultez temprana y se evidencian síntomas psicóticos atenuados que no son lo suficientemente severos como para alcanzar el umbral de psicosis. Por ejemplo, una persona puede tener distorsiones perceptuales, como escuchar voces pero se da cuenta que estas no son reales, indicando un insight preservado por parte del sujeto. Además se evidencian síntomas negativos, alteraciones cognitivas y

funcionales, y la búsqueda de ayuda médica. Quienes cumplen con los criterios del grupo CHR cuentan con una mayor probabilidad de desarrollar algún trastorno psicótico, principalmente desordenes del espectro de la Esquizofrenia (Fusar-Poli et al., 2017). Luego de 6 a 36 meses desde que se han identificado los síntomas psicóticos atenuados, entre un 9 a 36% de los pacientes CHR convierten a psicosis. Mientras que quienes no convierten a psicosis poseen elevada vulnerabilidad para desarrollar otros desórdenes mentales (Del Re et al., 2015).

- c) Primer episodio psicótico (FEP): este periodo marca la conversión clínica a psicosis, en donde los individuos experimentarían por primera vez síntomas psicóticos propiamente tal, acompañados de un gran deterioro funcional asociado a sintomatología negativa (Lee et al., 2017). En general esta fase se demarca entre los 2 a 5 años posteriores al desarrollo de síntomas psicóticos (Breitborde, Srihari, & Woods, 2009).
- d) Etapa post conversión: la psicosis sigue un curso fluctuante, por lo que se pueden presentar periodos de remisión y posterior episodio psicótico agudo, remisión total o cronicidad de la enfermedad psicótica (Debbané et al., 2016). Esto quiere decir que la presencia de un episodio psicótico no implica necesariamente el desarrollo de alguna alteración del espectro de la Esquizofrenia u otro desorden psicótico.

Déficits en variados dominios cognitivos representan características centrales de trastornos psicóticos, específicamente de la Esquizofrenia. Como se mencionaba previamente, estas alteraciones son observadas desde periodos tempranos de la enfermedad como en la etapa prodrómica, permaneciendo durante el primer episodio psicótico y manteniéndose relativamente estable en el tiempo (Gkintoni et al., 2016). Están fuertemente asociados a la

funcionalidad del paciente (Fett et al., 2011; de Paula et al., 2015) y en general son resistentes al tratamiento con antipsicóticos (Young & Geyer, 2015). En el caso de la cognición social, se ha sugerido que esta actúa como mediador entre la neurocognición y funcionamiento social (Ventura et al., 2014), que tendría efectos directos en las habilidades sociales de los sujetos, y un mayor impacto que la neurocognición en los resultados laborales y en el desenvolvimiento en comunidad (Fett et al., 2011), recibiendo bastante atención como potencial fenotipo de la enfermedad (Takano et al., 2016).

En los últimos años ha existido un creciente interés en el estudio de las etapas tempranas de la psicosis gracias al potencial efecto benéfico que tendría la identificación de síntomas e intervención en las etapas de riesgo, debido a que permitiría prevenir la transición a psicosis, mientras que en la etapa de primer episodio psicótico contribuiría a enlentecer o detener el deterioro producto de la enfermedad, acortando la duración de la fase activa de psicosis, y mejorando el curso de esta (Lieberman et al., 2001). Conocer respecto a la severidad y especificidad de los daños cognitivos en etapas tempranas permite el establecimiento de nuevos focos de tratamiento y estrategias para intervenir en esta población. Igualmente, el estudio de cognición social en etapas tempranas de la enfermedad puede ayudarnos a comprender mejor los mecanismos neurobiológicos que se encuentran alterados en los desórdenes psicóticos (Savla et al., 2013).

Por este motivo, la presente investigación se centrará en el estudio de cognición social en sujetos con riesgo a desarrollar psicosis y con primer episodio psicótico, los cuales serán agrupados como pacientes con sospecha de Esquizofrenia.

Cognición social en pacientes con sospecha de Esquizofrenia.

La cognición social es la capacidad para percibir, interpretar y responder a la información social, permitiendo a la persona comprender, actuar y beneficiarse del mundo interpersonal (Kucharska-Pietura & Mortimer, 2013). Este constructo abarca dominios como el reconocimiento de emociones, la capacidad para inferir estados mentales de otros tales como sus creencias e intenciones, es decir teoría de la mente (ToM), la atribución del significado a las acciones de los demás, la lectura de las señales sociales en otros y gestión de las propias emociones con el fin de mantener relaciones interpersonales (percepción/conocimiento social) (Nitzburg et al., 2015). Debido a la relevancia que tiene la cognición social en la calidad de vida y funcionalidad de las personas, los estudios de esta en sujetos con alteraciones del espectro de la Esquizofrenia han aumentado de modo considerable en las últimas décadas.

En cuanto a los déficits en cognición social durante el curso de la enfermedad, en un estudio transversal realizado por Green et al. (2012) con pacientes en distintas fases de Esquizofrenia (CHR, FEP y crónicos), evidenció la existencia de déficits en cognición social desde etapas de riesgo de psicosis, la cual se mantenía estable en el posterior curso de la enfermedad. Sin embargo, al comparar el desempeño en tareas de cognición social sólo en grupos CHR y FEP en relación a población sana, Thompson et al. (2012) plantean que el grupo FEP muestra un peor rendimiento en todos los dominios de cognición social evaluados en relación al grupo control, mientras que el rendimiento del grupo CHR era intermedio entre el grupo control y grupo FEP, encontrando sólo diferencias significativas con el grupo control en tareas de teoría de la mente. En este sentido, el reconocimiento de emociones y teoría de la mente han sido bastante estudiados en esta población, mostrando un déficit significativo y

gran tamaño de efecto en comparación con sujetos sanos ($g = .89$ para reconocimiento de emociones; $g = .96$ para Teoría de la mente) (Savla et al., 2012). El énfasis del presente estudio se centrará específicamente en el rendimiento de pacientes con sospecha de Esquizofrenia en los dominios recién mencionados.

Teoría de la mente (ToM) y psicosis. La teoría de la mente es una habilidad metacognitiva esencial para el funcionamiento social al permitirnos entender y predecir conductas de otros a través de la inferencia de deseos, creencias, e intenciones de otros (Abu-Akel & Shamay – Tsoory, 2013).

De acuerdo al nivel de complejidad de las tareas que evalúan ToM, este ha sido diferenciado en ToM de primer o de segundo orden. ToM de primer orden hace referencia a la habilidad para distinguir entre una creencia propia y la de otra persona, mientras que la de segundo orden es más compleja e implica la capacidad para inferir lo que una persona piensa acerca de las creencias de una tercera persona (Ho et al., 2015). Igualmente, Shamay – Tsoory et al. (2005) plantea la distinción entre los componentes afectivos y cognitivos de ToM, correspondiendo el primero a la capacidad para inferir lo que una persona siente (creencia sobre sentimientos de otros), mientras que el último hace referencia a la habilidad para hacer inferencias respecto a creencias y motivaciones (creencia sobre creencias de otros).

En un estudio realizado por Pickup & Frith (2001) en pacientes con Esquizofrenia, encontraron evidencia que apunta al déficit en ToM de segundo orden, pero no en el de primer orden. Sin embargo, estudios como el de Stratta et al. (2011) muestran que el constructo ToM podría no tener un orden jerárquico, ya que observaron alteraciones en tareas de primer orden pero adecuada capacidad para realizar inferencias de segundo orden. Por otro lado, Mazza et al. (2012) encontraron alteraciones en ambos niveles de teoría de la mente en pacientes

crónicos y con primer episodio de psicosis. Asimismo, al estudiar ToM de tipo -afectivo y cognitivo, Modinos et al. (2010), sugieren que ambos componentes se encontrarían dañados en la Esquizofrenia, mientras que Shamay-Tsoory et al. (2007) plantean que pacientes con Esquizofrenia solo tendrían alteraciones en ToM de tipo afectivo más que un déficit para atribuir pensamientos o intenciones en otros (ToM cognitivo). Esto viene corroborado por estudios que indicarían que ToM cognitivo y afectivo tendría trayectorias de desarrollo diferentes, siendo esta última la que se desarrolla de modo posterior (Li et al., 2017). Sebastian et al., (2011), plantean que ToM afectivo constituiría un dominio más complejo en relación al de tipo cognitivo, y su desarrollo continuaría entre la adolescencia y la adultez.

En estudios con sujetos con alto riesgo a desarrollar psicosis o con un primer episodio psicótico, se ha encontrado gran variabilidad en los resultados, ya que algunos plantean que existirán alteraciones en ToM, específicamente en ToM de segundo orden pero no se apreciaría una disociación entre los componentes afectivos o cognitivos de este (Ho et al., 2015), mientras otros afirman que las alteraciones estarían sólo en el ámbito cognitivo de primer y segundo orden en FEP, y en el caso del grupo CHR, se encontrarían alteraciones de segundo orden (Ohmuro et al., 2016).

La mayoría de los estudios sobre ToM no consideran los distintos niveles de este constructo de modo íntegro. Algunos utilizan dos paradigmas diferentes para evaluar ToM cognitivo y afectivo, difiriendo en las demandas cognitivas que cada tarea significa, pudiendo entregar resultados poco confiables. En vista de esto, y de los escasos estudios y las inconsistencias de sus resultados, se hace necesario investigar ToM en todas sus dimensiones. Para esto, Shamay-Tsoory et al. (2007) propusieron un nuevo paradigma para evaluar de modo integral ToM, a través de una caricatura llamada Yoni. Esta fue diseñada con el objetivo de

poder valorar simultáneamente la habilidad para inferir estados mentales de primer y segundo orden de tipo afectivo o cognitivo a través del análisis de claves verbales simples o la mirada de la caricatura, implicando una baja demanda de herramientas ejecutivas o lingüísticas. Asimismo, su utilización resulta ventajosa respecto a la aplicación de distintas tareas para la evaluación e cada nivel de ToM, ya que Yoni task implica tres condiciones altamente comparables (cognitiva, física, afectiva). Cabe destacar que este nuevo paradigma ha sido aplicado en múltiples investigaciones, ya sea para el estudio de ToM en pacientes con Esquizofrenia y lesiones (Shamay-Tsoory et al., 2007), Esquizofrenia adolescente (Li et al., 2017), pacientes con primer episodio psicótico (Ho et al., 2015), con alto riesgo a desarrollar psicosis (Modinos et al., 2010), sujetos con personalidad hipomaniaca (Terrien et al., 2014), en niños y adolescentes con desordenes del espectro autista (Kim et al., 2016), pacientes con epilepsia (Hu et al., 2016) y Parkinson (Bodden et al., 2010), entre otros.

Por lo tanto, debido a que Yoni task es una tarea simple, pero que a su vez que logra medir íntegramente los componentes de ToM, y que además ha sido bastante probada en distintas poblaciones clínicas, resulta indicada para su uso en población con sospecha de Esquizofrenia.

Reconocimiento de emociones y psicosis. El reconocimiento de emociones, o la habilidad para inferir los estados emocionales de otro, es un componente esencial para el desarrollo de conductas socialmente competentes. Déficits en este dominio socio cognitivo ha sido bien establecido en la literatura científica en individuos con Esquizofrenia crónica (Kohler et al., 2009; Bediou et al., 2007; Barkhof et al., 2015).

En cuanto a los errores de identificación de emociones, se aprecian distintas posturas dentro de la literatura, no obstante la mayoría de los estudios coinciden en afirmar que

existirían déficits para reconocer emociones con valencia negativa, incluyendo miedo, tristeza, enojo y asco (Edwards et al., 2002; Bediou et al., 2005; Yalcin – Siedentopf et al., 2014).

Las alteraciones en la percepción de emociones están bien documentadas en pacientes con Esquizofrenia crónica, sin embargo este fenómeno igualmente se aprecia tempranamente en el curso de la enfermedad. Lee et al. (2015) encontraron que las alteraciones en el reconocimiento de emociones no sólo se aprecian en pacientes con primer episodio psicótico, sino también por el grupo de alto riesgo a desarrollar psicosis. Esto mismo fue observado por Amminger et al. (2012), quienes además plantean que pacientes CHR y con primer episodio psicótico fallaban más en el reconocimiento del miedo y tristeza en comparación a individuos sanos, y que disfunciones en la amígdala estarían a la base de estos déficits en ambos grupos. Comparelli et al. (2013) al explorar el reconocimiento de emociones a través de distintas etapas de la Esquizofrenia (prodrómica, primer episodio psicótico y múltiples episodios de Esquizofrenia), encontraron que en el grupo prodrómico sólo se aprecian déficits en el reconocimiento de tristeza y asco, mientras que en los otros dos grupos existían alteraciones en el reconocimiento de todas las emociones negativas presentadas. Además, no existían diferencias significativas entre los grupos, indicando que los déficits en este constructo se aprecian desde temprano en la enfermedad, y siguen estables durante el curso de esta pudiendo ser un indicador de vulnerabilidad. No obstante, Pinkham et al. (2007) no encontraron que sujetos del grupo CHR tuvieran alteraciones en estas tareas en comparación a sujetos sanos, pero sí observaron déficits en los grupos con primer episodio psicótico y con Esquizofrenia crónica. En esta línea, Romero – Ferreiro et al., (2015) señalan que alteraciones generales en el reconocimiento de emociones sólo se aprecian en etapas avanzadas de Esquizofrenia, y no serían características de fases temprana. Además señalan que pacientes con primer episodio

psicótico mostrarían sólo alteraciones para el reconocimiento de miedo, lo que podría constituir un marcador cognitivo en las primeras etapas de la psicosis.

Por lo tanto, resulta relevante establecer la existencia de déficits en el reconocimiento de emociones en pacientes con sospecha de Esquizofrenia, y en el caso de existir, determinar si es que este se aprecia específicamente en emociones negativas.

Existe escasa y limitada evidencia respecto a las alteraciones en cognición social en etapas precoces de la enfermedad, especialmente en lo que refiere a la evaluación íntegra de ToM. Podemos encontrar pocas investigaciones que utilizan este paradigma en población de riesgo y primer episodio psicótico (Modinos, et al., 2010; Ho et al., 2016). No obstante muy pocos incluyen otros aspectos de cognición social como el reconocimiento de emociones faciales, y los evalúan de modo paralelo.

Por lo tanto, un mayor conocimiento y entendimiento respecto al comportamiento de la cognición social en etapas prodrómicas o de primer episodio psicótico, entrega información valiosa respecto al curso y características de los desórdenes psicóticos, como también elementos que permiten intervenir de modo más efectivo en esta fase.

Cognición social en sospecha de Esquizofrenia: Rol de la neurocognición y sintomatología clínica

Neurocognición y cognición social. A pesar de la creciente investigación sobre cognición social y neurocognición, y la importancia de estos dominios en la vida de los pacientes con psicosis, aún no existe claridad respecto a la naturaleza de la relación entre éstos. Por un lado, hay quienes plantean que estos dominios correlacionarían de manera consistente y con un tamaño de efecto moderado entre un rango de .22 a .33 (Ventura et al.,

2011), que la neurocognición representaría un 83% de la varianza en la cognición social (Vauth et al., 2004) y que conformarían un único constructo. Sin embargo, existe evidencia que señala que la cognición social sería mejor entendida como un dominio relacionado pero distinto e independiente de la neurocognición (Sergi et al., 2007).

En cuanto al reconocimiento de emociones, hay quienes plantean que representa una función cognitiva independiente que no necesariamente requiere de una neurocognición preservada en pacientes con Esquizofrenia, con primer episodio psicótico y CHR (Arous et al., 2016; Lee et al., 2015). No obstante, Fanning et al. (2012) al estudiar una población compuesta por 119 individuos diagnosticados con Esquizofrenia o desorden esquizoafectivo, encontraron que ámbitos de cognición social, como reconocimiento de emociones era predicha por memoria de trabajo y atención y vigilancia, mientras que ToM era predicha por velocidad de procesamiento. Asimismo, alrededor de 2/3 de la muestra contaban con alteraciones en ambos dominios cognitivos, 1/4 de los participantes evidenciaron déficit en cognición social pero adecuada neurocognición y un solo participante obtuvo un rango normal en las pruebas de cognición social pero alterada la neurocognición.

Al investigar teoría de la mente en pacientes en remisión de síntomas positivos y desorganizados, Mehta et al. (2013) afirman que ToM de primer orden dependería de funciones ejecutivas y de memoria visual, mientras que esta última, sumado a memoria verbal predicen ToM de segundo orden. En pacientes CHR, Zhang et al. (2016) plantean que la manera en que los sujetos infieren intenciones en otros, estaría mediado por la neurocognición. Un hallazgo similar fue reportado por Yong et al. (2014), quienes aseveran que déficits en ToM y reconocimiento de emociones correlacionarían de modo positivo con tareas

neurocognitivas que involucraban atención y memoria, afirmando que déficits en la cognición social estaría asociada a alteraciones en la atención y memoria en sujetos CHR.

Resulta relevante indagar el papel de la neurocognición sobre la cognición social en sujetos con sospecha de Esquizofrenia ya que, en caso de encontrar alteraciones en este último dominio, es importante saber si es consecuencia de déficits en la neurocognición, o se trataría de un marcador independiente de la enfermedad. Entender esta relación tendría implicancias para la realización efectiva de una intervención temprana.

Cognición social y sintomatología. Los síntomas mostrados en pacientes con desordenes psicóticos, y los déficits observados en cognición social son importantes determinantes de la disfunción socio ocupacional de estos sujetos. Se ha planteado que existiría una estrecha relación entre la intensidad de estos y el desempeño socio cognitivo, sin embargo la naturaleza de esta relación sigue sin resolverse por completo.

Fett et al. (2013), al estudiar ToM y reconocimiento de emoción en pacientes con Esquizofrenia y su relación con síntomas clínicos, encontraron una relación intermedia entre ToM y síntomas negativos, y una asociación débil con síntomas positivos. Al estudiar el reconocimiento de emociones, encontraron que este se relacionaba de manera más fuerte con sintomatología desorganizada y negativa. Por otro lado, en una investigación reciente Bliksted et al. (2017), encontraron que pacientes con primer episodio psicóticos que contaban con elevados niveles de sintomatología negativa, también tenían déficits significativos en cognición social y neurocognición, independientemente del nivel de síntomas positivos, mientras que pacientes que contaban con bajo nivel sintomático negativo pero elevados niveles del positivo, eran quienes exhibían un mejor rendimiento cognitivo, llegando incluso a

tener un desempeño similar al grupo control sano. Por otro lado, Barbato et al., (2015) encontraron que ni ToM ni reconocimiento de emociones correlacionaban con la severidad sintomática en pacientes CHR.

En síntesis, y en base en lo anteriormente planteado, resulta relevante indagar si las alteraciones en cognición social, específicamente en el reconocimiento de emociones y en los componentes de ToM, se comportarían de modo similar en sujetos con sospecha de Esquizofrenia (CHR y FEP) a lo reportado por la literatura en pacientes con Esquizofrenia, es decir que existirían alteraciones en la percepción de emociones faciales negativas, y en ToM de segundo orden afectivo. Asimismo, cabe preguntarse si en población con sospecha de Esquizofrenia es posible que los déficits en cognición social sean explicados por dominios neurocognitivos, y además, cuál sería el rol que la sintomatología psicótica juega en el los dominios socio cognitivos explorados.

Por lo tanto, se plantea la siguiente hipótesis:



HIPÓTESIS DE TRABAJO.

“Sujetos con sospecha de Esquizofrenia presentarían déficits en Teoría de la mente afectiva de segundo orden, y en el reconocimiento de emociones negativas. Estas alteraciones serían producto de un bajo rendimiento neurocognitivo”



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

OBJETIVOS

Objetivo General.

Evaluar cognición social a través de pruebas de ToM afectivo y cognitivo y de primer y segundo orden, y de reconocimiento de emociones en pacientes con sospecha de esquizofrenia en comparación con sujetos sanos. Del mismo modo, se espera valorar la relación presente entre los dominios neurocognitivos y de cognición social en pacientes.

Objetivos Específicos.

- Caracterizar al grupo de sospecha de esquizofrenia a través de su rendimiento en tareas neurocognitivas y de cognición social.
- Relacionar el rendimiento en tareas de cognición social de pacientes con puntajes en neurocognición.
- Explorar la relación existente entre el desempeño socio cognitivo y el nivel de sintomatología clínica.



MATERIALES Y MÉTODOS.

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Participantes

Los participantes con síntomas prodrómicos de psicosis fueron seleccionados a través de revisión de fichas clínicas de pacientes atendidos en la Clínica Psiquiátrica Universitaria, del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, mientras que los pacientes con primer episodio psicótico, fueron derivados por la clínica psiquiátrica Mirandes. En total fueron 14 pacientes entre 16 y 46 años que presentaron cualquiera de los síndromes de alto riesgo de psicosis definidos a través de la entrevista estructurada SIPS/SOPS (ver más abajo para más detalle), o que estén en tratamiento por un primer episodio psicótico. Los criterios de exclusión fueron: 1) discapacidad intelectual o deterioro cognitivo moderado a severo 2) Sin dependencia o abuso de sustancias en los últimos 6 meses. 3) Enfermedad neurológica concomitante como epilepsia, Parkinson. 4) que no sea capaz de dar su consentimiento o asentimiento informado.

El grupo control, conformado por 11 sujetos entre 17 y 31 años, debieron cumplir con los mismos criterios de inclusión y exclusión que el grupo de pacientes, pero además no debieron reportar historial previo de enfermedad neuropsiquiátrica.

Todos los participantes firmaron un consentimiento o asentimiento informado según corresponda, en donde se les explicó el estudio y en qué consistía su colaboración. Esto posterior a la aprobación del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.



Evaluación Neurocognitiva

Para evaluar el rendimiento cognitivo de los participantes, se les aplicaron las siguientes pruebas:

MoCA (Montreal Cognitive Assessment). Este test evalúa la función ejecutiva y visuoespacial, memoria, atención, lenguaje, abstracción, orientación y cálculo. El tiempo de administración es de aproximadamente diez minutos. El puntaje máximo es de 30 y un puntaje igual o superior a 26 se considera normal.

Batería Cognitiva Consensuada MATRICS (MCCB). Esta batería fue desarrollada por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) de Estados Unidos para la evaluación de la función cognitiva en la esquizofrenia a través siete áreas cognitivas básicas: velocidad de procesamiento (evaluada a través del “Trail Making Test A” y del “Category fluency: animals naming”), atención- vigilancia (evaluada a través del “Continuous performance test-identical pairs), memoria de trabajo (evaluada por el “Letter-number span” y el “Weschler memory scale-III SS”), aprendizaje verbal (evaluado por el “Hopkins verbal learning test-revised”), aprendizaje visual (evaluado por el “Brief visuospatial memory test-revised”), razonamiento y resolución de problemas (evaluado por “Neuropsychological assessment battery”) y cognición social (evaluada por el “Mayer-Salovey-Caruso emotional intelligence test MSCEIT- Managing emotions”).

En el caso del presente estudio, no se utilizó el test que mide cognición social.



Evaluación Clínica

Para evaluar la presencia de sintomatología psicótica atenuada en los participantes se utilizó la Entrevista Estructurada Para Síndromes Prodrómicos (SIPS) (McGlashan et al., 2001), la cual fue aplicada por un profesional médico capacitado para esto. Esta entrevista tiene por objetivo entregar una medida sistemática de la presencia o ausencia de síndromes prodrómicos, medir la gravedad de estos y definir los umbrales de la psicosis de manera operativa (Fernández, Ortega, & García, 2006). El SIPS incluye la Escala de Síntomas Pródromos (SOPS) (McGlashan et al., 2001) diseñado para valorar la severidad de los síntomas pródromos y sus cambios en el tiempo. Consiste en 19 ítems y está compuesto por 4 dominios: síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas generales y síntomas de desorganización.

SIPS/SOPS diagnostican tres tipos de Síndromes de Riesgo de Psicosis: Estado de síntomas prodrómicos positivos atenuados; Estado Psicótico Breve, Limitado e Intermitente; y Síndrome de Riesgo Genético y Deterioro Funcional.

El sistema de puntuación de la SOPS oscila entre los 0 y 6, siendo 0 equivalente a ausente y 6 a grave psicótico.

Para establecer la presencia de síntomas prodrómicos positivos atenuados es necesario que el participante obtenga una puntuación de 3, 4 o 5 en cada una de las secciones del dominio de síntomas positivos (P1, P2, P3, P4, P5). Asimismo, es necesario que el síntoma haya comenzado en el último año o que se haya agravado respecto al nivel que tenía hace 12 meses. Por último, el síntoma debe presentarse al nivel de intensidad actual al menos en una frecuencia de al menos una vez por semana durante el último mes (McGlashan et al., 2003)

Evaluación Cognición Social

Para evaluar la existencia de daño en cognición social en sujetos sospecha de esquizofrenia, se programaron las siguientes tareas en el software E-Prime 2.0:

Tarea de reconocimiento de emociones.

Estímulos. Cada estímulo estuvo compuesto por una emoción básica, y a los participantes se les explicó que debían identificarlas desde un set de fotografías de rostros expresando emociones, tomadas desde Karolinska Directed Emotional Faces Database (Lundqvist et al., 1998). Para cada emoción básica (alegría, tristeza, asco, enojo, miedo y expresión neutral) se presentaron 16 fotografías de sujetos mirando hacia al frente (8 hombres y 8 mujeres), conformando un total de 112 trials. Previo al inicio de la prueba, se realizó una sesión de practica de 32 trials, en donde luego de cada respuesta el programa indicaba si esta era correcta o no.

Los estímulos de caras con emoción fueron validados por un grupo de 4 individuos, quienes debieron realizar la tarea con el fin de evaluar la capacidad de cada estímulo para expresar efectiva la emoción que corresponde, como también de asegurar la comprensión del método de respuesta de la tarea.

Todos los estímulos fueron presentados en una pantalla de 15.6 pulgadas (resolución de 1280 x 768 pixeles). Cada participante realizó 112 trials, presentando al azar tanto la emoción representada, como el género del rostro de la fotografía. Las etiquetas verbales para cada emoción se plasmaron alrededor de cada rostro, asociado a un número. Luego, cada

sujeto debía seleccionar la emoción representada en la fotografía presionando el número correspondiente en un teclado numérico entregado especialmente para esto (Ver figura 1)

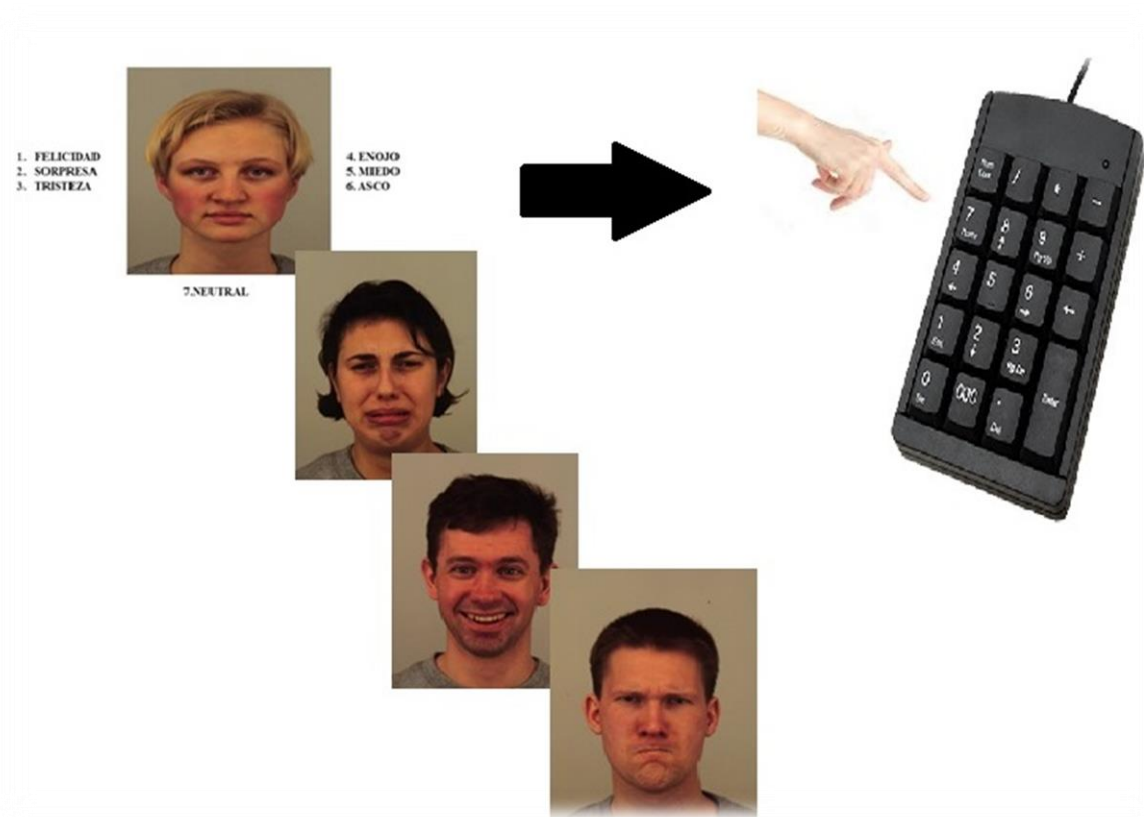


Figura 1. Ejemplo de estímulos presentados. El participante debe seleccionar la emoción que representa cada foto, y seleccionar el número correspondiente, para luego presionarlo en el teclado.

Yoni task (Shamay-Tsoory et al., 2007).

Estímulos. A cada participante se le presentó imágenes que mostraban en el centro de la pantalla el rostro de un dibujo animado llamado Yoni, y cuatro imágenes de objetos que pertenecen a una sola categoría (por ejemplo, frutas, autos) o caras en cada una de las esquinas de la pantalla. Cada imagen fue acompañada por una oración que aparecía simultáneamente en la parte superior de la pantalla. Se presentan 3 condiciones principales: 24 trials de tipo cognitiva, 24 trials de tipo afectivo y 16 trials de tipo físico, en las que cada una requiere de inferencias de 1er orden (32 trials) o de 2do orden (32 trials). Las condiciones cognitivas y

afectivas implican la realización de inferencias mentales, mientras que la condición física requiere de la realización de una elección basada en un algún atributo físico de Yoni. Esta última condición sirve como medida control para asegurar que el sujeto haya comprendido la tarea. El total de trials fue de 64 los cuales fueron presentados al azar. La posición de las teclas de respuestas (teclas E, Y, X o B) correspondían a la posición de los 4 estímulos en las esquinas de la pantalla.

La duración promedio de esta tarea fue de 20 minutos. A los sujetos se les presentó Yoni, y se les dio la instrucción de determinar con qué objeto interactúa Yoni presionando las teclas correspondientes. Para evitar que el participante olvide qué respuesta representa cada tecla, se le pasó una hoja en donde se señalan las alternativas de respuestas para que las revise mientras ejecuta la tarea. Posterior a la entrega de instrucciones, se realizó una sesión de ensayo, en donde el participante recibe retroalimentación respecto a su desempeño. La fase de ensayo estuvo constituida por un total de 6 trials, que fueron mostrados dos veces. Cada trial del ensayo representó una condición de ToM (cognitiva, afectiva o física) y un nivel de inferencia (de 1er o 2do orden). Para tomar una decisión, el participante debía considerar las claves verbales, la mirada y expresión facial de Yoni, o la mirada o expresión facial de las caras con las cuales Yoni podría estar interactuando.

Para el análisis estadístico, se consideraron los puntajes de respuestas correctas (respuesta correcta: 1 puntos; respuesta incorrecta: 0 puntos).

Esta tarea fue validada por un grupo de 4 individuos con el fin de asegurar la comprensión del procedimiento y de las claves verbales entregadas.

Físico

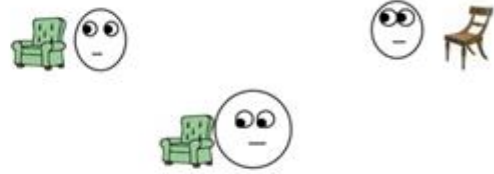
Primer Orden

Yoni está próximo a _____



Segundo Orden

Yoni tiene la silla que _____ tiene



Cognitivo

Yoni está pensando en _____



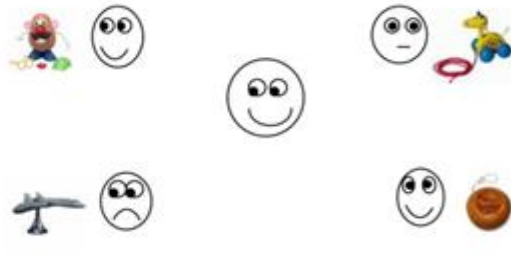
Yoni piensa en la fruta que _____ quiere



Yoni no ama _____



Yoni ama al juguete que _____ no ama



Afectivo



Figura 2. Ejemplo de estímulos presentados, y sus distintos niveles. El participante debe seleccionar una de las cuatro respuestas que se ubican en cada extremo de la pantalla, y luego seleccionar la tecla correspondiente (E, X, Y o B).



Procedimiento

Cada participante fue citado a la Clínica Psiquiátrica Universitaria del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, realizándose evaluaciones individuales en las dependencias del laboratorio de Psiquiatría Traslacional. Previo al inicio de la evaluación se le entregó el consentimiento/asentimiento informado en donde se les explicó las condiciones de la evaluación, y si estaban de acuerdo con ser parte del estudio, lo que quedó plasmado a través de una firma. Luego se aplicaron las evaluaciones, que en promedio tomaron un tiempo entre 90-120 minutos.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos fueron realizados con el software SPSS™ 24. Se utilizaron análisis descriptivos para la exploración de los datos sociodemográficos y sintomatología de los pacientes. Para establecer las diferencias grupales, primeramente se aplicó la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov, y según correspondiera, U-Mann Whitney o t-Student. Para establecer relaciones de predicción entre neurocognición y cognición social, se aplicaron pruebas de correlaciones bivariadas, parciales y regresión lineal.



RESULTADOS

1. Características sociodemográficas

La muestra estuvo compuesta por un total de 25 participantes, de los cuales 14 pertenecían al grupo de pacientes con sospecha de Esquizofrenia, y 11 al grupo control.

El grupo de pacientes promedió una edad de 23 años, y 12.9 años de educación. Con respecto a la proporción del género, un 85.7 % correspondió a hombres y 14.3% a mujeres. Se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la variable género ($p = .08$).

En cuanto al grupo control, este estuvo compuesto por un 54.5% de hombres y 45.5% de mujeres. El promedio de edad de los sujetos fue de 24.45, y de años de educación fue de 15.36.

No se aprecian diferencias significativas en la edad y años de educación entre ambos grupos, sin embargo es posible apreciar diferencias significativas en la variable género entre ambos grupos ($p = .028$).

	Pacientes (N = 14)	Control (n=11)	<i>p</i>
Edad	23.07(7.06)	24.45(4)	.591
Años de educación	12.92 (3.04)	15.36 (3.07)	.064
Género			.028*
Femenino	2(14.3)	5(45.5)	
Masculino	12(85.7)	6(54.5)	

Tabla 1. Variables demográficas , comparación entre pacientes y controles sanos(CS).

* $p \leq 0.05$

2. Cognición social

Resultados de dominios neurocognitivos se encuentran en Anexos.

2.1 Teoría de la mente(ToM): En cuanto al constructo de Teoría de la mente evaluada a través de la tarea Yoni, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media del grupo de paciente con el grupo control sano en el puntaje total de la prueba ($p = .022$), en el puntaje total de ToM de segundo orden ($p = .02$), tanto en el de tipo cognitivo ($p = .03$) como afectivo ($p = .03$)(Gráfico 1, y Tabla 2 en anexos) . Esto sugiere que pacientes con sospecha de esquizofrenia cuentan con un mayor deterioro en comparación con el grupo control sano, en los puntajes de ToM de segundo orden de tipo afectivo y cognitiva.

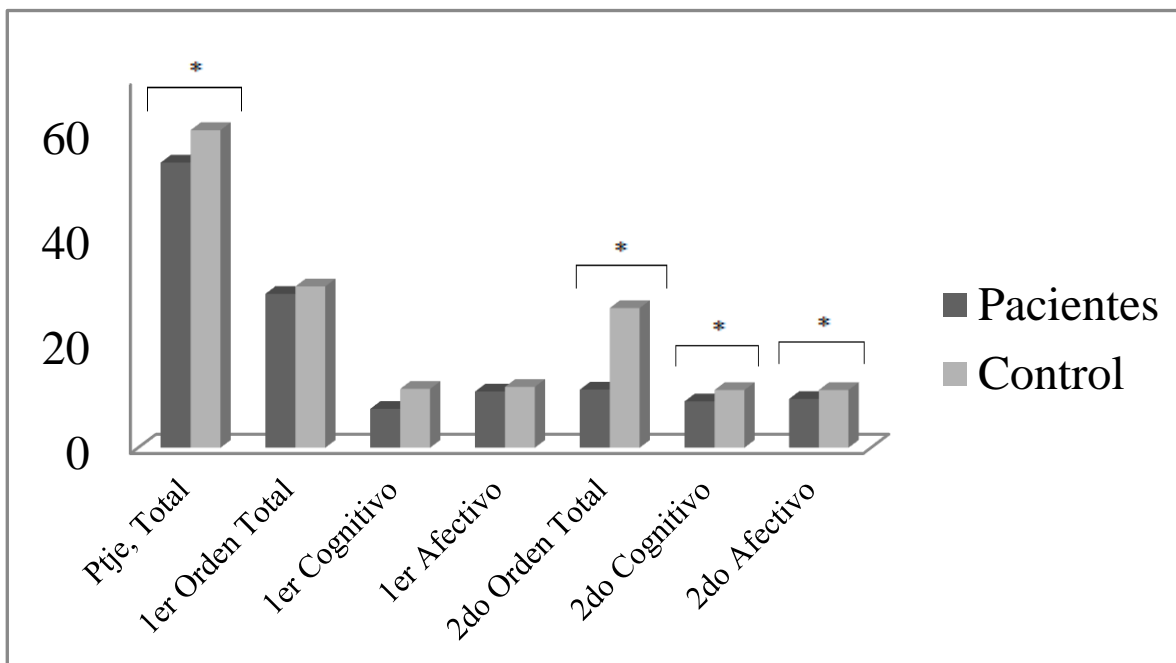


Gráfico 1. Comparación entre grupo de pacientes y controles en los puntajes de respuestas correctas en tarea de Teoría de la Mente. La significancia fue evaluada a través de t-student.
* $p \leq 0.05$

2.1.1 Correlación entre teoría de la mente y dominios neurocognitivos;

No se encontraron asociaciones significativas entre los dominios neurocognitivos ni ningún aspecto de ToM evaluado (Tabla 3).

	V. Procesamiento	Atención/ Vigilancia	Memoria trabajo	Aprendizaje Verbal	Aprendizaje Visual	Razonamiento y resolución de problemas
ToM total	.819	.862	.490	.827	.108	.513
Primer orden	.338	.852	.455	.897	.096	.998
Cognitivo	.763	.305	.646	.741	.552	.706
Afectivo	.110	.938	.826	.874	.728	.792
Segundo Orden	.943	.879	.218	.735	.145	.384
Cognitivo	.156	.435	.219	.535	.165	.433
Afectivo	.631	.766	.188	.829	.333	.866

Tabla 3. Correlación entre teoría de la mente y dominios neurocognitivos en pacientes con sospecha de Esquizofrenia. Valores $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos

2.2 Reconocimiento de emociones faciales: Diferencias entre los grupos evaluados en las tareas reconocimiento de emociones faciales son mostradas en tabla 4. Análisis con t- student revelan diferencias significativas en el reconocimiento de asco entre ambos grupos ($p = .044$). Se observa una tendencia a la significación en la diferencia entre los grupos en el rendimiento total de la prueba ($p = .06$)

	Pacientes (n=14)	Control (n=11)	<i>p</i>
Reconocimiento de emociones total	88.14(10.5)	94.45(4.54)	.06
Puntaje Felicidad	16(0)	15.72(.64)	.192
Puntaje Sorpresa	14.92 (.8)	15.18 (.87)	.466
Puntaje Tristeza	12.64(3.47)	13.63 (2.11)	.399
Puntaje Enojo	13.57(2.78)	14.63 (1.28)	.243
Puntaje Miedo	5.2 (2.93)	6.36 (2.15)	.289
Puntaje Asco	10.42(3.39)	13.18 (2.96)	.044*
Puntaje Neutral	15.42 (1.15)	15.72 (.46)	.430

Tabla 4. Comparación entre grupo de pacientes y controles en la media de puntajes de respuestas correctas en tarea de reconocimiento de emociones faciales. La significancia fue evaluada a través de t-student. Valores $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos.
* $p \leq 0.05$

2.2.1 Correlación entre reconocimiento de emociones faciales y dominios

neurocognitivos. Análisis de correlación de Pearson revelan que en pacientes con sospecha de Esquizofrenia el reconocimiento de emociones correlaciona significativamente con el dominio neurocognitivo de razonamiento y resolución de problemas ($r = .647. p=0.012$). Esta misma relación se aprecia en el reconocimiento de enojo($r = .602. p=0.023$). y asco ($r = .657. p=0.011$). Por otro lado, el reconocimiento de rostros neutralmente afectivos correlaciona de modo inverso con aprendizaje verbal ($r = - .569. p=0.034$) (Gráfico 2, y Tabla 5 en anexos).

Al controlar la variable edad, se aprecia que tristeza correlaciona de modo significativo con razonamiento y resolución de problemas ($r = .470; p =0.027$), y enojo con aprendizaje verbal. Por otro lado, al controlar la variable años de educación, enojo correlaciona con razonamiento y resolución de problemas ($r= .460 p= .036$), y el reconocimiento de rostros neutrales se asocia de modo significativo y directo con atención y vigilancia ($r= .540 p= .012$).

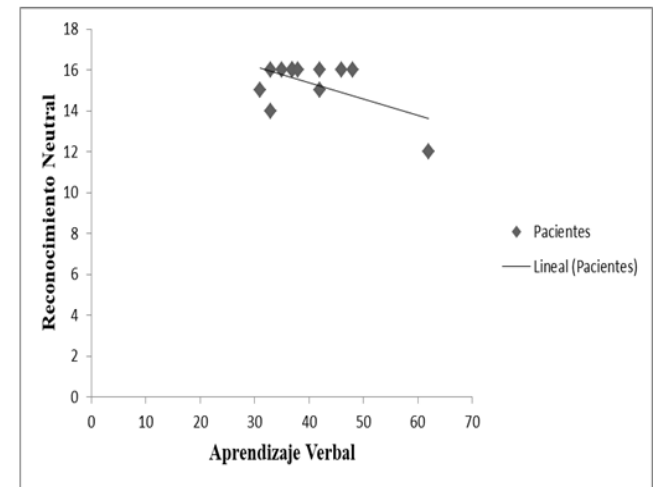
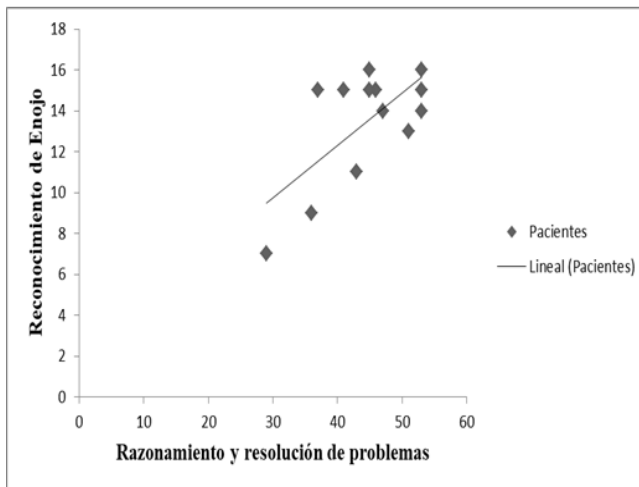
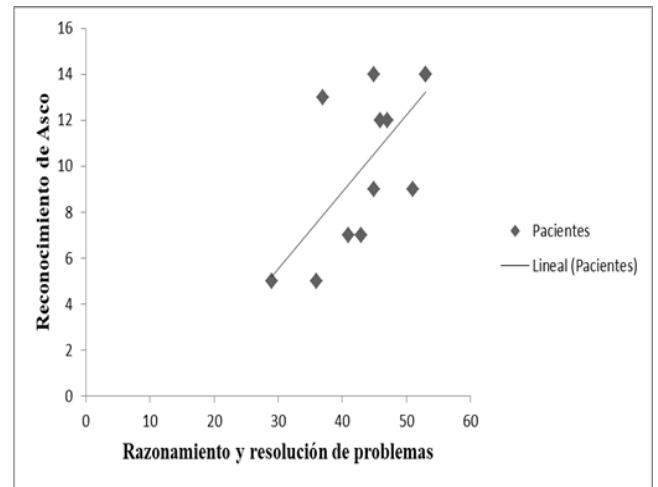
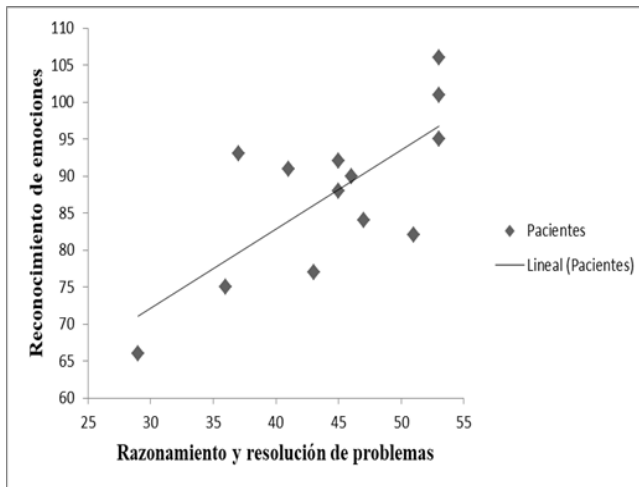


Gráfico 2. Relaciones significativas entre puntaje en tarea de reconocimiento de emociones y desempeño neurocognitivo.

2.2.2 **Neurocognición y reconocimiento de emociones negativas en pacientes con sospecha de Esquizofrenia.** Con el fin de examinar la varianza en el reconocimiento de emociones explicada por la neurocognición, se realizaron regresiones replicando el procedimiento establecido por Fanning et al. (2012). Para esto, primeramente se utilizó un método de eliminación hacia atrás para cada variable comprendida en la tarea de reconocimiento de emociones (variable dependiente) con los 6 puntajes de los dominios neurocognitivos (variables independientes). Posteriormente se aplica el método stepwise para la selección de variables que no fueron eliminadas en el primer paso. Reconocimiento de emociones es predicha en un 37% por la variable razonamiento y resolución de problemas ($\beta = .647, t = 2.93, p = 0.012$), mientras que disgusto está mejor predicho por el modelo compuesto por las variables de aprendizaje verbal ($\beta = .419, t = 2.19, p = 0.05$), y razonamiento y resolución de problemas ($\beta = .707, t = 3.701, p = 0.03$), quienes explican un 53% de la varianza de esta variable. Igualmente, reconocimiento de rostro neutral estaría predicho por la variable aprendizaje verbal en un 26% ($\beta = -.565, t = -2.274, p = 0.044$) (Tabla 6).

Variable dependiente	Predictores	<i>p</i>	R ² Ajustado
Reconocimiento de emociones	Razonamiento y resolución de problemas	,012	,370
Reconocimiento Asco	Razonamiento y resolución de problemas Aprendizaje verbal	,06	,532
Reconocimiento Neutral	Aprendizaje Verbal	,044	,258

Tabla 6. Análisis de regresión lineal con variables de reconocimiento de emociones y dominios neurocognitivos en el grupo de pacientes.

3. Sintomatología en grupo CHR.

El análisis sintomático de la muestra fue realizado únicamente con 4 sujetos del grupo de alto riesgo clínico. Por el tamaño de la muestra, sólo se informaran los puntajes de cada participante en la tabla 7.

CHR (n=4)	Síntomas Positivos	Síntomas Negativos	Síntomas Desorganizados
Sujeto 1	12	26	11
Sujeto 2	6	24	9
Sujeto 3	21	4	11
Sujeto 4	15	15	9

Tabla 7. Puntajes de sintomatología clínica de sujetos CHR

3.1 Cognición social y sintomatología en CHR. En cuanto a la asociación entre cognición social y sintomatología, debido al bajo número de casos con esta información sólo es posible realizar un análisis exploratorio y de casos. En este sentido se aprecia que los sujetos con mayores puntajes en síntomas negativos (Sujetos 1 y 2), presentan los niveles de desempeño más bajos en las tareas de cognición social. Esto se puede apreciar en Gráfico3.

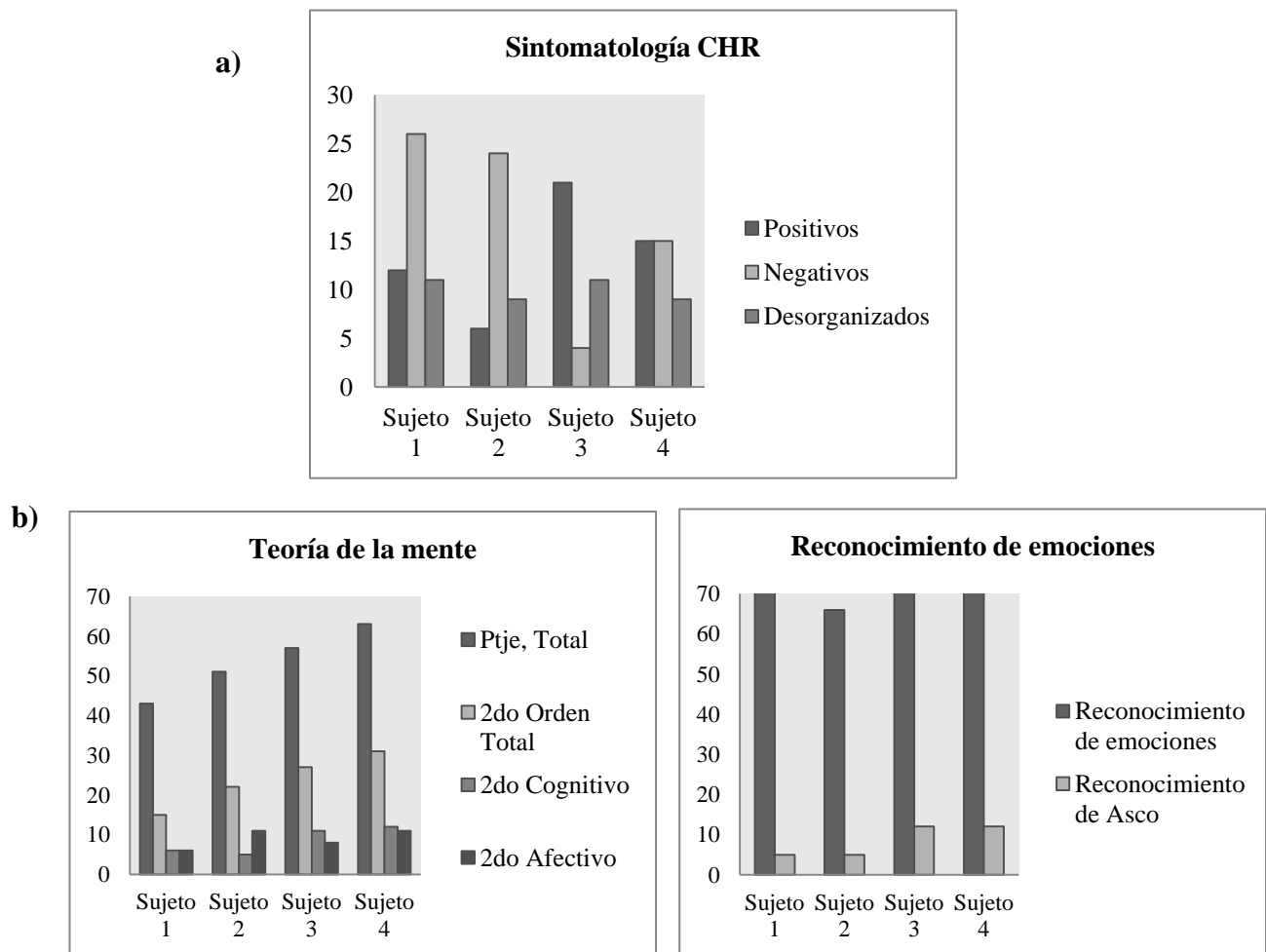


Gráfico 3. a) Puntajes de sintomatología positiva, negativa y desorganizada de 4 pacientes CHR. b) Puntajes de dominios de cognición social con déficits en relación a grupo control. Se muestran los resultados de 4 pacientes CHR.

DISCUSION

El presente estudio examinó la existencia de déficits en Teoría de la mente y reconocimiento de emociones en pacientes con sospecha de esquizofrenia, y su dependencia con dominios neurocognitivos. Los resultados principales sugieren que en pacientes con sospecha de esquizofrenia, existirían déficits en Teoría de la mente, específicamente en la de segundo orden tanto de tipo cognitivo como afectivo. Siguiendo con lo observado por Shamay – Tsoory et al. (2007) en pacientes con esquizofrenia, se esperaba encontrar alteraciones en ToM de segundo orden pero sólo a nivel afectivo, corroborando la hipótesis de disociación cognitiva/afectiva que plantean estos autores. Sin embargo, se observaron déficits en ambos tipos de ToM indicando dificultades en tareas que exigían un mayor nivel de complejidad (Modinos et al., 2010). Estos déficits en ToM afectivo y cognitivo de segundo orden, pudieran llevar a que pacientes durante interacciones sociales tengan dificultades para la toma de perspectiva respecto a los estados emocionales de otros, al no poder apreciarlos totalmente y no contar con la completa capacidad para distinguir de modo adecuado la diferencia entre los propios estados mentales y del resto (Bodden et al., 2010). Se ha establecido que con el fin de mentalizar de modo adecuado, sujetos en etapas CHR tenderían a presentar una alteración en la activación de las áreas prefrontales anteriores, dorsomediales y laterales durante las tareas de segundo orden (Modinos et al., 2010). Esto se ve corroborado con la idea de que existirían cambios en el volumen de la materia gris en áreas prefrontales durante esta etapa de la enfermedad (Pantelis et al., 2003), lo que pudiera sugerir un rol fundamental de las áreas prefrontales para la adecuada mentalización durante las etapas tempranas del desorden. En síntesis, estos resultados apuntan a que las dificultades en ToM no se relacionarían con la

ausencia de la habilidad para representar estados mentales, más bien existiría una anormalidad en la capacidad para realizar una correcta atribución de estos.

Por otro lado, se hipotetizó que el grupo de pacientes con sospecha de esquizofrenia tendría déficits en el reconocimiento de emociones negativas. Según variados estudios, sujetos con esquizofrenia poseerían dificultades para el reconocimiento de expresiones faciales y emocionales de otros, principalmente de las emociones negativas. Penn et al., (2008) mencionan que los déficits en el reconocimiento de emociones tiende a expresarse temprano en el curso de la enfermedad, siendo el mayor déficit apreciado en el reconocimiento de emociones negativas, lo cual se mantendría estable en el tiempo. Los hallazgos del presente estudio indican que sólo existirían déficits asociados al reconocimiento de asco en etapas tempranas de la enfermedad. Estudios en sujetos sanos han demostrado que durante la presentación de rostros representando expresiones de asco, existe activación de redes neurales que comprenden a los ganglios basales e ínsula (Sprengelmeyer et al., 1998). Posiblemente, las alteraciones observadas en los pacientes refleja anormalidad en este circuito, en donde se ha visto que sujetos con primer episodio psicótico tendrían una hipo activación de la amígdala, ínsula, ganglios basales y en las proyecciones que están regiones realizan hacia la corteza prefrontal medial (Barkl et al., 2014). Estas anomalías neuroanatómicas para el reconocimiento de asco pudieran derivar en dificultades en lo que se conoce como simulación: las teorías de simulación plantean que para reconocer emociones e inferir estados mentales de otros de modo efectivo, es necesario que el propio sujeto genere y experimente (simule) un estado emocional similar en sí mismo (Suzuki et al., 2006). Esto concuerda con lo que plantea Calder et al. (2000), quien sugiere que individuos que experimentan una reducción en el reconocimiento de expresiones faciales de asco, también presentarían déficits en la

experimentación de esta emoción. En este sentido, los ganglios de la base estarían involucrados en el reflejo de los estados mentales de otros, mientras que la ínsula estaría asociada a los circuitos cerebrales que nos permiten ser empáticos. A partir de esto, es posible especular que los déficits para reconocer emociones de asco en pacientes con sospecha de esquizofrenia se podrían asociar con los déficits de este grupo en la ToM de tipo afectivo, ya que este último compromete la activación del córtex ventromedial y orbitofrontal, el cíngulo anterior ventral, la amígdala y el estriado ventral. Sumado a esto, Kim et al. (2016) encontraron que durante tareas de ToM afectiva se activaban regiones como los ganglios basales e ínsula en sujetos sanos, sugiriendo un rol relevante de las áreas subcorticales límbicas asociadas al procesamiento emocional y empatía. En pacientes con alto riesgo a desarrollar psicosis, se ha observado que existiría un volumen disminuido de sustancia gris en el córtex prefrontal derecho, la ínsula, córtex temporal y ganglio basal derecho (Pantelis et al., 2003). Es decir, según la literatura, similares áreas neuroanatómicas estarían a la base del reconocimiento de asco y ToM afectivo.

Con el propósito de evaluar cómo las habilidades neurocognitivas pudieran influir en el procesamiento de información social, se utilizaron dominios tales como velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje visual, aprendizaje verbal, y razonamiento y resolución de problemas. En cuanto a alteraciones en ToM, los estudios son contradictorios en establecer si esta sería secundaria a disfunciones neurocognitivas, o si se trataría de un rasgo independiente. Mehta et al. (2013) señala que la neurocognición tendría un efecto moderado sobre ToM de primer y segundo orden (12% - 19%), siendo la primera dependiente de funciones ejecutivas y memoria visual, mientras que la de segundo orden lo sería de memoria verbal y visual. Hallazgos similares reportan

Fernández-Gonzalo et al. (2014), al afirmar que memoria de trabajo y procesamiento de información verbal predecirían de mejor manera ToM de segundo orden. No obstante, en el presente estudio fue posible apreciar coocurrencias de déficits en neurocognición, específicamente en velocidad de procesamiento y atención y vigilancia, y en teoría de mente de segundo orden, pero no fue posible establecer una relación causal entre ambos dominios. Estos resultados nos indicarían que en etapas temprana, Teoría de la mente y neurocognición constituirían dominios independientes y que los déficits en ToM constituirían un rasgo más que un estado dentro de los desórdenes del espectro psicótico. Del mismo modo, este resultado implicaría pensar en programas de intervención independientes, es decir que se orienten específicamente a la rehabilitación en Teoría de la mente, más que intervenir a través de la neurocognición.

Por otra parte, fue posible establecer relaciones de causalidad entre ciertos dominios neurocognitivos con el reconocimiento de emociones. Examinando la magnitud de la varianza en reconocimiento de emociones faciales explicada por procesos neurocognitivos, esta variaba en un rango de 25 a 53%. La máxima influencia (53%) de la neurocognición fue en el reconocimiento de emoción de disgusto a través del modelo compuesto por razonamiento/resolución de problemas y aprendizaje verbal. Asimismo, reconocimiento de emociones como índice general sería predicho en un 37% por razonamiento y resolución de problemas, mientras que la identificación de rostros neutrales sería predicho en un 26% por aprendizaje verbal. Estos resultados coinciden con estudios que aseguran que la neurocognición explicaría entre un 36 a un 39 % la varianza del reconocimiento de emociones (Fanning et al., 2012; Mehta et al., 2014). Cabe destacar el papel del dominio razonamiento y resolución de problemas sobre el reconocimiento de emociones. Lee et al. (2009) plantea que

los déficits en funciones ejecutivas, afectan el desempeño en tareas de reconocimiento de emociones faciales en pacientes con esquizofrenia, lo que puede ser explicado porque esta función neurocognitiva implica orientar la conducta hacia una meta, demandando habilidades de resolución de problemas, planificación y toma de decisiones en los sujetos. Esta dependencia del reconocimiento de emociones con funciones ejecutivas, pudiera sugerir que alteraciones neuroanatómicas asociadas a funciones ejecutivas, tales como las regiones fronto-temporales, afectarían las regiones límbicas relacionadas con el procesamiento emocional (Holmen et al., 2012; Yang et al., 2015). No obstante, este resultado también puede ser atribuido al diseño de la tarea, la que debido al modo de respuesta, pudiera haber exigido la utilización de un mayor número de competencias que no se relacionaban directamente habilidades para reconocer emociones.

Finalmente, debido al escaso número de observaciones asociados con el registro de sintomatología en los pacientes, no fue posible realizar análisis estadísticos inferenciales con esta información. No obstante, según lo observado descriptivamente se podría suponer que pacientes con elevados niveles de sintomatología negativa mostrarían déficits significativos en cognición social en comparación con quienes tenían menores niveles. Con un tamaño de muestra adecuado sería posible indagar si esta hipótesis se cumple, además de explorar de qué manera se relacionan y si déficits en cognición social contribuyen a la aparición de síntomas negativos o viceversa. Del mismo modo, estudios en pacientes con esquizofrenia han demostrado una fuerte asociación entre cognición social y síntomas desorganizados (Fett et al., 2013; Minor et al., 2014). Por lo tanto, resulta interesante investigar respecto al rol de los síntomas desorganizados y negativos en la cognición social durante distintas etapas de la enfermedad.

En el presente estudio fue posible establecer diferencias en ToM de segundo orden entre pacientes y sujetos sanos, al igual que déficits en el reconocimiento de emociones faciales negativas, específicamente con el reconocimiento de asco. Asimismo, se clarificó la relación entre los dominios neurocognitivos y de cognición social, encontrándose una relación de dependencia del reconocimiento de emociones faciales con algunos de los aspectos neurocognitivos evaluados, especialmente con razonamiento y resolución de problemas. No obstante, no fue posible indagar de modo representativo el rol que la sintomatología ejerce sobre la cognición social en pacientes con sospecha de esquizofrenia.

Implicaciones.

En los últimos años se han desarrollado variados programas de intervención temprana en esquizofrenia, los cuales se focalizan principalmente en fases tempranas de la enfermedad incluyendo pacientes con riesgo a desarrollar psicosis y primer episodio psicótico. De acuerdo a los resultados obtenidos, se hace necesaria la utilización de programas de rehabilitación que consideren los componentes y el desarrollo de cognición social, con el objetivo de entrenar las habilidades básicas que pudieran estar carentes en pacientes con sospecha de esquizofrenia. En este sentido, existen variados programas que cumplen con este objetivo. Uno de estos es Emotion and ToM Imitation (ETIT), el cual tiene una metodología de trabajo grupal, en los que los participantes deben imitar expresiones faciales emocionales, observar la mirada de personas en fotografías, inferir estados mentales de un actor en situaciones sociales y atribuir intenciones observando las acciones de los personajes de una historieta (Tan, Lee & Lee, 2016). Este programa se basa en la teoría de simulación y de las neuronas espejo, y ha probado su eficacia en la mejora en ToM afectivo, ToM cognitivo y empatía (Pino et al., 2015).

Además, Mazza et al. (2010), demostraron la eficacia de este programa en pacientes con esquizofrenia quienes mejoraron en el reconocimiento de emociones, específicamente en el reconocimiento de ira, tristeza y asco.

Si bien existen variados programas de rehabilitación que abarcan dominios cognitivos de modo general o se focalizan en algunos, y han demostrado su eficacia en mejorar el rendimiento en los dominios intervenidos, aun no existe claridad sobre la cantidad necesaria de entrenamiento requerido para alcanzar mejoras en el funcionamiento social (Gran et al., 2017). Futuras investigaciones son necesarias para dilucidar estos aspectos.

Limitaciones

El presente estudio contó con varias limitaciones:

- El pequeño tamaño de la muestra no permitió analizar al grupo de pacientes según el diagnóstico con el que contaban, como tampoco analizar la influencia de la sintomatología en la cognición social.
- No se consideraron otro tipo de variables que podrían tener efectos en los resultados, como por ejemplo, si los pacientes se encuentran en tratamiento o el tipo y la dosis de medicación que reciben. Igualmente, no se consideraron el efecto de variables como la presencia de desórdenes neuropsiquiátricos.
- En relación al desempeño de cognición social del grupo de pacientes, medidas adicionales habrían permitido una noción más detallada de las alteraciones, por ejemplo incluir tiempos de reacción, tipos de errores cometidos, etc.

CONCLUSIONES

A partir de los resultados encontrados, es posible concluir lo siguiente:

- Pacientes con sospecha de esquizofrenia presentan déficits significativos en cognición social específicamente en Teoría de la mente y reconocimiento de emociones.
- Los déficits en Teoría de la mente se aprecian específicamente en Teoría de la mente de segundo orden, indicando que en pacientes con sospecha de esquizofrenia no carecerían de este dominio si no que presentan dificultades para inferir estados mentales de mayor complejidad.
- Se aprecian alteraciones en reconocimiento de emociones, específicamente en la identificación de rostros de asco, lo que pudiera ser asociado a alteraciones en la activación de redes neurales asociadas a zonas fronto- límbicas.
- En etapas tempranas de la enfermedad, la neurocognición estaría a la base de alteraciones en el reconocimiento de emociones, pero no de la Teoría de la mente, sugiriendo que son dos constructos independientes.
- Si bien existen variados programas de rehabilitación que se centran en la mejora de ToM y reconocimiento de emociones, aun no existe claridad respecto al impacto de estos en la funcionalidad de los pacientes.
- Debido al pequeño tamaño muestral con el que contó la investigación, estos resultados pudieran variar de modo significativo al aumentar el número de participantes.



BIBLIOGRAFÍA

Abu-Akel, A. H. M. A. D., & Shamay-Tsoory, S. G. (2013). Characteristics of theory of mind impairments in schizophrenia. *Social cognition in schizophrenia: From evidence to treatment*, 196-214.

Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Papageorgiou, K., Klier, C. M., Schlögelhofer, M., Mossaheb, N., ... & McGorry, P. D. (2012). Emotion recognition in individuals at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 38(5), 1030-1039.

Barbato, M., Liu, L., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., McGlashan, T. H., ... & Woods, S. W. (2015). Theory of mind, emotion recognition and social perception in individuals at clinical high risk for psychosis: Findings from the NAPLS-2 cohort. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2(3), 133-139.

Barkl, S. J., Lah, S., Harris, A. W., & Williams, L. M. (2014). Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: a systematic review with meta-analysis. *Schizophrenia research*, 159(1), 62-69.

Barkhof, E., de Sonnevile, L. M., Meijer, C. J., & de Haan, L. (2015). Specificity of facial emotion recognition impairments in patients with multi-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2(1), 12-19.

Bediou, B., Asri, F., Brunelin, J., Krolak-Salmon, P., D'AMATO, T. H. I. E. R. R. Y., Saoud, M., & Tazi, I. (2007). Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 191(2), 126-130.

Bliksted, V., Videbech, P., Fagerlund, B., & Frith, C. (2017). The effect of positive symptoms on social cognition in first-episode schizophrenia is modified by the presence of negative symptoms. *Neuropsychology*, 31(2), 209.

Bodden, M. E., Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., Cabanel, N., Eggert, K. M., Unger, M. M., ... & Kalbe, E. (2010). Affective and cognitive theory of mind in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 16(7), 466-470.

Bosia, M., Riccaboni, R., & Poletti, S. (2012). Neurofunctional correlates of theory of mind deficits in schizophrenia. *Current topics in medicinal chemistry*, 12(21), 2284-2302.

Breitborde, N. J., Srihari, V. H., & Woods, S. W. (2009). Review of the operational definition for first-episode psychosis. *Early intervention in psychiatry*, 3(4), 259-265.

Calder, A. J., Keane, J., Manes, F., Antoun, N., & Young, A. W. (2000). Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature neuroscience*, 3(11), 1077-1078.

Caqueo Urízar, A., & Lemos Giráldez, S. (2008). Calidad de vida y funcionamiento familiar de pacientes con Esquizofrenia en una comunidad latinoamericana. *Psicothema*, 20(4).

Comparelli, A., De Carolis, A., Corigliano, V., Di Pietro, S., Trovini, G., Granese, C., ... & Girardi, P. (2014). Symptom correlates of facial emotion recognition impairment in schizophrenia. *Psychopathology*, 47(1), 65-70.

Daros, A. R., Ruocco, A. C., Reilly, J. L., Harris, M. S., & Sweeney, J. A. (2014). Facial emotion recognition in first-episode schizophrenia and bipolar disorder with psychosis. *Schizophrenia research*, 153(1), 32-37.

De Paula, A. L. D., Hallak, J. E. C., Maia-de-Oliveira, J. P., Bressan, R. A., & Machado-de-Sousa, J. P. (2015). Cognition in at-risk mental states for psychosis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 57, 199-208.

Debbané, M., Salamini, G., Luyten, P., Badoud, D., Armando, M., Tozzi, A. S., ... & Brent, B. K. (2016). Attachment, neurobiology, and mentalizing along the psychosis continuum. *Frontiers in human neuroscience*, 10.

Del Re, E. C., Spencer, K. M., Oribe, N., Mesholam-Gately, R. I., Goldstein, J., Shenton, M. E., ... & Niznikiewicz, M. A. (2015). Clinical high risk and first episode schizophrenia: auditory event-related potentials. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 231(2), 126-133.

Fanning, J. R., Bell, M. D., & Fiszdon, J. M. (2012). Is it possible to have impaired neurocognition but good social cognition in schizophrenia?. *Schizophrenia research*, 135(1), 68-71.

Fernández, P., Ortega, J. A., García, P., Gutiérrez, A., García, A., Bobes, J., & Miller, T. (2006). Validez predictiva de la escala de síntomas prodrómicos (SOPS). *Actas Esp Psiquiatr*, 34(4), 216-223

Fett, A. K. J., Viechtbauer, W., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573-588.

Fett, A. K. J., Maat, A., & Group Investigators. (2011). Social cognitive impairments and psychotic symptoms: what is the nature of their association?. *Schizophrenia bulletin*, 39(1), 77-85.

Fusar-Poli, P., Tantardini, M., De Simone, S., Ramella-Cravaro, V., Oliver, D., Kingdon, J., ... & Galderisi, S. (2017). Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *European Psychiatry*, 40, 65-75.

Gkintoni, E., Pallis, E. G., Bitsios, P., & Giakoumaki, S. G. (2016). Neurocognitive performance, psychopathology and social functioning in individuals at high risk for schizophrenia or psychotic bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 208, 512-520.

Grant, N., Lawrence, M., Preti, A., Wykes, T., & Cella, M. (2017). Social cognition interventions for people with schizophrenia: a systematic review focussing on methodological quality and intervention modality. *Clinical Psychology Review*, 56, 55-64.

Gray, J. M., Young, A. W., Barker, W. A., Curtis, A., & Gibson, D. (1997). Impaired recognition of disgust in Huntington's disease gene carriers. *Brain: a journal of neurology*, 120(11), 2029-2038.

Green, M. F., Helleman, G., Horan, W. P., Lee, J., & Wynn, J. K. (2012). From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Archives of general psychiatry*, 69(12), 1216-1224.

Heckers, S. (2009). Who Is at Risk for a Psychotic Disorder? *Schizophrenia Bulletin*, 35(5), 847–850. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbp078>

Ho, K. K., Lui, S. S., Hung, K. S., Wang, Y., Li, Z., Cheung, E. F., & Chan, R. C. (2015). Theory of mind impairments in patients with first-episode schizophrenia and their unaffected siblings. *Schizophrenia research*, 166(1), 1-8.

Holmen, A., Juuhl- Langseth, M., Thormodsen, R., Sundet, K., Melle, I., & , Rund, B.R. (2012). Executive function tests in early- onset psychosis: which one to choose?. *Scandinavian journal of psychology*, 53(3), 200-205.

Inoue, Y., Yamada, K., Hirano, M., Shinohara, M., Tamaoki, T., Iguchi, H., ... & Kanba, S. (2006). Impairment of theory of mind in patients in remission following first episode of schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 256(5), 326-328.

Kim, E., Kyeong, S., Cheon, K. A., Park, B., Oh, M. K., Chun, J. W., ... & Song, D. H. (2016). Neural responses to affective and cognitive theory of mind in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Neuroscience letters*, 621, 117-125.

Kucharska-Pietura, K., & Mortimer, A. (2013). Can antipsychotics improve social cognition in patients with schizophrenia?. *CNS drugs*, 27(5), 335-343.

Lee, S. J., Kim, K. R., Lee, S. Y., & An, S. K. (2017). Impaired Social and Role Function in Ultra-High Risk for Psychosis and First-Episode Schizophrenia: Its Relations with Negative Symptoms. *Psychiatry investigation*, 14(2), 186-192.

Li, D., Li, X., Yu, F., Chen, X., Zhang, L., Li, D., ... & Wang, K. (2017). comparing the ability of cognitive and affective Theory of Mind in adolescent onset schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 937.

Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., & Gilmore, J. (2001). The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological psychiatry*, 50(11), 884-897.

Lundqvist, D., Flykt, A., & Öhman, A. (1998). The Karolinska directed emotional faces (KDEF). CD ROM from Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet, (1998).

McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW. A scale for the assessment of prodromal symptoms and states. En: Miller TJ, Mednick SA, McGlashan TH, Libiger J, Johannessen JO eds. Early intervention in psychotic disorders. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001; 135-139.

Mazza, M., Lucci, G., Pacitti, F., Pino, M. C., Mariano, M., Casacchia, M., & Roncone, R. (2010). Could schizophrenic subjects improve their social cognition abilities only with observation and imitation of social situations?. *Neuropsychological Rehabilitation*, 20(5), 675-703.

Mazza, M., Pollice, R., Pacitti, F., Pino, M. C., Mariano, M., Tripaldi, S., ... & Roncone, R. (2012). New evidence in theory of mind deficits in subjects with chronic schizophrenia and first episode: correlation with symptoms, neurocognition and social function. *Rivista di psichiatria*, 47(4), 327-336.

Mehta, U. M., Thirthalli, J., Subbakrishna, D. K., Gangadhar, B. N., Eack, S. M., & Keshavan, M. S. (2013). Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia research*, 148(1), 3-11.

Millan, M. J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., ... & Kahn, R. (2016). Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(7), 485-515.

Minor, K. S., & Lysaker, P. H. (2014). Necessary, but not sufficient: links between neurocognition, social cognition, and metacognition in schizophrenia are moderated by disorganized symptoms. *Schizophrenia research*, 159(1), 198-204.

Modinos, G., Renken, R., Shamay-Tsoory, S. G., Ormel, J., & Aleman, A. (2010). Neurobiological correlates of theory of mind in psychosis proneness. *Neuropsychologia*, 48(13), 3715-3724.

Nitzburg, G. C., Burdick, K. E., Malhotra, A. K., & DeRosse, P. (2015). Social cognition in patients with schizophrenia spectrum and bipolar disorders with and without psychotic features. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2(1), 2-7.

Ohmuro, N., Katsura, M., Obara, C., Kikuchi, T., Sakuma, A., Iizuka, K., ... & Matsumoto, K. (2016). Deficits of cognitive theory of mind and its relationship with functioning in individuals with an at-risk mental state and first-episode psychosis. *Psychiatry research*, 243, 318-325.

Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J., ... & Desmond, P. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *The Lancet*, 361(9354), 281-288.

Penn, D. L., Sanna, L. J., & Roberts, D. L. (2008). Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia bulletin*, 34(3), 408-411.

Pickup, G. J., & Frith, C. D. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychological medicine*, 31(2), 207-220.

Pinkham, A. E., Penn, D. L., Perkins, D. O., Graham, K. A., & Siegel, M. (2007). Emotion perception and social skill over the course of psychosis: A comparison of individuals "at-risk" for psychosis and individuals with early and chronic schizophrenia spectrum illness. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12(3), 198-212. DOI: 10.1080/13546800600985557

Pino, M. C., Pettinelli, M., Clementi, D., Gianfelice, C., & Mazza, M. (2015). Improvement in cognitive and affective theory of mind with observation and imitation treatment in subjects with schizophrenia. *Clinical Neuropsychiatry*, (3).

Romero-Ferreiro, M. V., Aguado, L., Rodriguez-Torresano, J., Palomo, T., & Rodriguez-Jimenez, R. (2015). Patterns of emotion attribution are affected in patients with schizophrenia. *The Spanish journal of psychology*, 18.

Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L., & Twamley, E. W. (2012). Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophrenia bulletin*, 39(5), 979-992.

Sebastian, C. L., Fontaine, N. M., Bird, G., Blakemore, S. J., De Brito, S. A., McCrory, E. J., & Viding, E. (2011). Neural processing associated with cognitive and affective Theory of Mind in adolescents and adults. *Social cognitive and affective neuroscience*, 7(1), 53-63.

Sergi, M. J., Rassovsky, Y., Widmark, C., Reist, C., Erhart, S., Braff, D. L., ... & Green, M. F. (2007). Social cognition in schizophrenia: relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophrenia research*, 90(1), 316-324.

Shamay-Tsoory, S. G., Shur, S., Barcai-Goodman, L., Medlovich, S., Harari, H., & Levkovitz, Y. (2007). Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry research*, 149(1), 11-23.

Sprengelmeyer, R., Rausch, M., Eysel, U. T., & Przuntek, H. (1998). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 265(1409), 1927-1931.

Stratta, P., Bustini, M., Daneluzzo, E., Riccardi, I., D'Arcangelo, M., & Rossi, A. (2011). Deconstructing theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 190(1), 32-36.

Suzuki, A., Hoshino, T., Shigemasu, K., & Kawamura, M. (2006). Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkinson's disease. *Brain*, 129(3), 707-717.

Takano, Y., Aoki, Y., Yahata, N., Kawakubo, Y., Inoue, H., Iwashiro, N., ... & Takao, H. (2017). Neural basis for inferring false beliefs and social emotions in others among individuals with schizophrenia and those at ultra-high risk for psychosis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 259, 34-41.

Tan, B. L., Lee, S. A., & Lee, J. (2016). Social cognitive interventions for people with schizophrenia: A systematic review. *Asian journal of psychiatry*.

Thompson, A., Papas, A., Bartholomeusz, C., Allott, K., Amminger, G. P., Nelson, B., ... Yung, A. (2012). Social cognition in clinical "at risk" for psychosis and first episode psychosis populations. *Schizophrenia Research*, 141(2-3), 204-209.

Vauth, R., Rüsçh, N., Wirtz, M., & Corrigan, P. W. (2004). Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia?.

Psychiatry research, 128(2), 155-165.

Ventura, J., Wood, R. C., & Hellemann, G. S. (2011). Symptom domains and neurocognitive functioning can help differentiate social cognitive processes in schizophrenia: a meta-analysis.

Schizophrenia bulletin, 39(1), 102-111.

Ventura, J., Subotnik, K. L., Ered, A., Gretchen-Doorly, D., Hellemann, G. S., Vaskinn, A., & Nuechterlein, K. H. (2014). The relationship of attitudinal beliefs to negative symptoms, neurocognition, and daily functioning in recent-onset schizophrenia. Schizophrenia bulletin, 40(6), 1308-1318.

Yalcin-Siedentopf, N., Hoertnagl, C. M., Biedermann, F., Baumgartner, S., Deisenhammer, E. A., Hausmann, A., ... & Fleischhacker, W. W. (2014). Facial affect recognition in symptomatically remitted patients with schizophrenia and bipolar disorder. Schizophrenia research, 152(2), 440-445.

Yang, C., Zhang, T., Li, Z., Heeramun-Aubeeluck, A., Liu, N., Huang, N., ... & Chen, F. (2015). The relationship between facial emotion recognition and executive functions in first-episode patients with schizophrenia and their siblings. BMC psychiatry, 15(1), 241.

Yong, E., Barbato, M., Penn, D. L., Keefe, R. S., Woods, S. W., Perkins, D. O., & Addington, J. (2014). Exploratory analysis of social cognition and neurocognition in individuals at clinical high risk for psychosis. Psychiatry research, 218(1), 39-43.



Young, J. W., & Geyer, M. A. (2015). Developing treatments for cognitive deficits in schizophrenia: the challenge of translation. *Journal of psychopharmacology*, 29(2), 178-196.

Zhang, T., Cui, H., Tang, Y., Xu, L., Li, H., Wei, Y., ... & Xiao, Z. (2016 b). Correlation of social cognition and neurocognition on psychotic outcome: a naturalistic follow-up study of subjects with attenuated psychosis syndrome. *Scientific Reports*, 6.

ANEXOS

Desempeño neurocognitivo.

Medias y desviaciones estándar de ambos grupos son presentadas en la Tabla 7. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los dominios de velocidad de procesamiento ($p = .000$) y atención/vigilancia ($p = .002$). Mientras que se aprecia una tendencia a la significación en el dominio de Razonamiento y resolución de problemas ($p = 0.061$)

	Pacientes (n=14)	CS (n=11)	<i>P</i>
MCCB			
Velocidad de Procesamiento	25.79 (7.9)	47.8 (8.05)	.000*
Atención/ vigilancia	30.15 (12)	45.8(6.1)	.002*
Memoria de trabajo	42.86 (11.1)	48.55 (6)	.118
Aprendizaje verbal	39.36 (8.41)	44.73 (8)	.120
Aprendizaje visual	44(11.86)	49.55 (8.5)	.204
Razonamiento y resolución de problemas	44 (7.35)	49.55(6.5)	.061

Tabla 8. Comparación entre grupo de pacientes y controles en el desempeño de 6 dominios neurocognitivo medido por MCCB. La significancia fue evaluada a través de t-student. Valores $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos.

* $p \leq 0.05$



Rendimiento en Teoría de la mente.

	Pacientes(n=14)	CS (n=11)	<i>p</i>
ToM total	54.15(8.3)	60.3(2.57)	0.022*
Primer orden	29.3(2.46)	30.7(1.009)	0.088
Físico	7.4 (1.44)	7.8 (0.40)	0.422
Cognitivo	10.7 (1.01)	11.2 (0.64)	0.170
Afectivo	11.07(1.03)	11.6 (0.50)	0.118
Segundo Orden	24.84 (6.3)	29.6 (1.91)	0.02*
Físico	6.69 (1.84)	7.6 (0.67)	0.106
Cognitivo	8.84 (2.9)	11 (1.18)	0.03*
Afectivo	9.3(2.3)	11(1)	0.031*

Tabla 2. Teoría de la mente en controles sanos y pacientes con sospecha de Esquizofrenia.

* $p \leq 0.05$



Reconocimiento de emociones y dominios neurocognitivos.

	V. Procesamiento	Atención/ Vigilancia	Memoria de trabajo	Aprendizaje Verbal	Aprendizaje Visual	Razonamiento y resolución de problemas
Reconocimiento Total	.473	.694	.303	.451	.404	.012*
Puntaje Felicidad	----	----	----	-----	-----	-----
Puntaje Sorpresa	.055	.865	.710	.900	.274	.435
Puntaje Tristeza	.694	.304	.746	.442	.414	.086
Puntaje Enojo	.994	.140	.201	.661	.339	.023*
Puntaje Miedo	.737	.796	.269	.386	1	.222
Puntaje Asco	.585	.509	.456	.243	.145	.011*
Puntaje Neutral	.822	.141	.795	.034*	.864	.230

Tabla 5. Correlación entre teoría de la mente y dominios neurocognitivos en pacientes con sospecha de Esquizofrenia. Valores $p \leq 0.05$ fueron considerados significativos

* $p \leq 0.05$