



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DE DOCTORADO

*Cognición Social en Esquizofrenia y Sujetos con Riesgo Genético:
Desempeño, Heritabilidad y Correlatos Funcionales Centrales y Periféricos.*

AUTOR

LIC. DELFINA DE ACHÁVAL

Director: Prof. Dr. Salvador Martín Guinjoan

Consejero de Estudios: Prof. Dr. Ramón Carlos Leiguarda

Área: Salud Mental

LUGAR DE TRABAJO

Sección de Neurología Cognitiva y Neuropsicología

Instituto FLENI

Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia

2013

A mi marido Máximo, por su apoyo intelectual y emocional.

A mis padres, por su tolerancia y amor incondicional.

A Gastón y Clarita, por estar siempre a mi lado.

Agradecimientos

Al **Prof. Dr. Salvador Guinjoan**, mi gran maestro académico, que siempre me guió desde su gran humildad y sabiduría, con una simple sugerencia y sin indicarlo, hacia el camino correcto. Gracias por su constante estímulo y su confianza en mi persona. Me ha enseñado que, con esfuerzo, dedicación y trabajo en equipo siempre podremos lograr la excelencia que tanto buscamos.

Al **Prof. Dr. Ramón Leiguarda**, quien me introdujo al mundo de la investigación en neurociencia, y que gracias a su espíritu visionario y su apoyo constante logré desarrollar mi carrera profesional.

A la **Dra. Mirta Villarreal** por su capacidad docente, y su gran generosidad al compartir sus conocimientos, permitiéndome incorporar la tan compleja pero fascinante herramienta de las neuroimágenes funcionales.

A la **Dra. Elsa Costanzo** por su amistad incondicional, su gran profesionalismo, y por compartir en el día a día este camino, no siempre fácil, con optimismo y alegría permanente.

Al **Prof. Dr. Rodolfo Fahrer** y a todo el staff de las Secciones de Psiquiatría, Neurología Cognitiva y Neuropsicología de FLENI, por haber confiado en mi trabajo y brindarme su apoyo permanente.

Al **Dr. Gustavo Sevlever**, director de Docencia e Investigación de FLENI, quien ha creado el ambiente académico más propicio de nuestro medio para la investigación en neurociencia clínica.

A la **Dra. Silvia Vázquez**, jefa del Departamento de Neuroimágenes de FLENI, y a través suyo al staff de su Departamento, sin cuya ayuda no hubieran sido posibles muchos de los principales experimentos de esta Tesis.

A todos los colaboradores de este trabajo de tesis: **Jazmín Douer, Karina Buglioni, Julieta López, Rocío Berhongaray, Rosario Lartirigoyen, Lucas Drucaroff, Ignacio Jáuregui, Eliana Roldán, Daniel Vigo, y Daniel Cerquetti**; quienes han puesto mucho de su tiempo y energía para que los experimentos de la misma pudieran desarrollarse siempre en un ambiente de amistad.

A la **Dra. Arleen Salles y Dra. María Julia Bertomeu**, del Instituto de Neuroética del CIF-CO-NICET, quienes nos enseñaron a pensar filosóficamente cuestiones humanas que han comenzado a ser estudiadas mediante métodos neurocientíficos.

A **Anibal Díaz Gallinal, Lidia Guido y Marcelo Mata** por su gran profesionalismo y sus sabias sugerencias sobre la diagramación de esta Tesis.

A **Chloé, Abril y Mía Vercelli** por haberme acompañado en este camino con tanto amor, paciencia y frescura.

A los **pacientes, sus familiares y voluntarios sanos** que participaron desinteresadamente en nuestros estudios con una gran confianza y entrega.

A la **Agencia de Promoción Científica (Mincyt), CONICET, y la Universidad de Buenos Aires**, cuyas becas y subsidios me brindaron el apoyo indispensable para completar este trabajo de tesis.

Índice

Resumen	6
Abstract	7
Abreviaturas y glosario	8
Créditos	12
1. Introducción	
1.1 Esquizofrenia: aspectos clínicos y heritabilidad	15
1.2 Cognición social: definición, componentes y bases biológicas	34
1.3 De la neurocognición a la cognición social: determinantes del funcionamiento diario de pacientes con esquizofrenia	52
1.4 Conducta moral: aspecto de la cognición social en esquizofrenia.	71
1.5 Correlatos funcionales centrales: fundamentos de la resonancia magnética nuclear funcional y antecedentes de su uso en esquizofrenia	77
1.6 Correlatos funcionales periféricos: fundamentos del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y antecedentes de su uso en esquizofrenia	83
1.7 Hipótesis	86
2. Objetivos	91

3. Materiales y Métodos	
3.1 Participantes	95
3.2 Experimentos	
3.2.1 Estudios de desempeño.....	98
3.2.2 Estudios de correlatos funcionales centrales	111
3.2.3 Estudios de correlatos funcionales periféricos	119
4. Resultados	
4.1 Estudios de desempeño	125
4.2 Estudios de correlatos funcionales centrales.....	136
4.3 Estudios de correlatos funcionales periféricos.....	154
5. Discusión	
5.1 Estudios de desempeño	166
5.2 Estudios de correlatos funcionales centrales.....	172
5.3 Estudios de correlatos funcionales periféricos.....	181
6. Conclusiones	187
7. Bibliografía	193
8. Anexos	233

Resumen

La esquizofrenia es un grave problema de salud pública debido a que provoca grados severos de discapacidad en personas jóvenes al comienzo de su edad productiva. El propósito de este trabajo de tesis fue realizar una exploración sistemática de las anomalías cognitivas sociales, sus bases neurofisiológicas, y su impacto funcional en pacientes con esquizofrenia e individuos con riesgo genético aumentado. Con este fin, se emplearon técnicas recientemente desarrolladas de evaluación neurocognitiva, cognitiva social (incluyendo toma de decisiones morales) y funcionamiento social, lo mismo que paradigmas de resonancia magnética funcional y variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Hemos encontrado déficits cognitivos sociales tanto en pacientes como en individuos con riesgo genético de esquizofrenia. Dichos déficits, condicionan a su vez anomalías funcionales sociales que son también influidas por déficits neurocognitivos de modo distinto al de las personas sanas. No se observaron anomalías en las decisiones morales, pero sí indicaciones de un procesamiento neurofisiológico diferente asociado a las mismas. Finalmente, los experimentos sobre activación cerebral sugieren, en términos generales, la presencia de anomalías en el procesamiento de la información cognitiva social por parte del hemisferio derecho, lo que nos ha llevado a proponer la caracterización de los déficits sociales en la esquizofrenia como originados en anomalías de las funciones lingüísticas del hemisferio no dominante.

Se espera que estos hallazgos ayuden, en última instancia, a la identificación precoz de individuos vulnerables y la rehabilitación temprana de pacientes con esta discapacitante enfermedad.

Abstract

Schizophrenia is a serious public health problem which causes severe disability in young individuals, especially when they are beginning their productive lives. The purpose of the studies of this Doctoral Thesis was to carry out a systematical exploration of abnormalities of social cognition, their neurophysiological underpinnings, and their functional impact, in patients with schizophrenia and in individuals with increased genetic risk for the disease. To this end, we employed recently developed techniques of neurocognitive, social cognitive (including moral decision-making), and social competence evaluation, along with functional magnetic resonance imaging paradigms, and analysis of heart rate variability.

We found social cognitive deficits both in patients with schizophrenia and in persons of increased genetic risk. In turn, we found that such deficit, along with general neurocognitive abnormalities, influences social competence. These variables are linked to each other in a way different from that seen in healthy individuals. Whereas moral decision-making is indistinguishable in experimental groups and healthy persons, the neurobiological bases to produce ethical decisions are different in these groups. Our neuroimaging experiments suggest, in most general terms, the presence of abnormalities of processing of social cognitive information in the right cerebral hemisphere. This has led us to propose that social deficits in schizophrenia and at-risk subjects are originated in abnormalities in linguistic functions of the non-dominant hemisphere.

We expect this could help to the early identification of vulnerable subjects and the early rehabilitation of patients with this disabling disease.

Abreviaturas y Glosario

ABREVIATURAS GENERALES:

ACE: test cognitivo de Addenbroke (*Addenbroke Cognitive Examination*). Es una batería de *screening* neurocognitivo que estima el desempeño cognitivo general.

ANCOVA: análisis de la covarianza.

ANOVA: análisis de la varianza.

BACS: evaluación breve de procesos cognitivos en la esquizofrenia: codificación de símbolos (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – symbol coding*). Estima la velocidad de procesamiento.

BVMT-R: test breve de memoria visuoespacial – versión revisada (*Brief Visuospatial Memory Test—Revised*). Estima el aprendizaje visual.

BZD: benzodiazepinas.

CIDI: entrevista diagnóstica internacional compuesta (*Composite International Diagnostic Interview*). Se emplea en el diagnóstico de esquizofrenia.

CIE-10: 10ma. edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems- 10th. edition*).

CPT: test de ejecución continua: pares idénticos (*Continuous Performance Test – identical pairs*). Estima la velocidad de procesamiento.

DSM-IV-TR: 4ta. edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (*Statistical Manual of Mental Disorders – 4th. revised edition*).

FAB: batería de evaluación frontal (*Frontal Assessment Battery*). Estima las funciones cognitivas relacionadas con el lóbulo frontal.

FDA: agencia de administración de alimentos y drogas (*Food and Drugs Administration*).

HVLT-R: test de aprendizaje verbal de Hopkins – versión revisada (*Hopkins Verbal Learning Test-Revised*). Estima el aprendizaje verbal.

IRSS: inhibidores de la recaptación de serotonina.

LNS: test de amplitud de letras y números (*Letter-Number Span*). Estima la memoria de trabajo verbal.

MATRICES: investigación de la medición y tratamiento para el mejoramiento de la cognición en esquizofrenia (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*).

MCCB: batería cognitiva del consenso de MATRICES (*Matrics Cognitive Consensus Battery*). Estima el desempeño neurocognitivo general de pacientes con esquizofrenia u otras patologías psiquiátricas severas.

MMSE: mini examen del estado mental (*Mini Mental State Examination*). Breve cuestionario que estima el desempeño cognitivo general.

MSCEIT: test de inteligencia emocional de Mayer-Salovey: manejo emocional (*Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test - Managing emotions*). Estima la capacidad cognoscitiva social.

NAB: batería de evaluación neuropsicológica: laberintos (*Neuropsychological Assessment Battery*). Estima el razonamiento y resolución de problemas.

NIMH: Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (*National Institute of Mental Health*).

PANSS: escala de síntomas positivos y negativos en esquizofrenia (*Positive and Negative Symptoms Scale*).

PE: procesamiento emocional.

SSPA: evaluación de desempeño en habilidades sociales (*Social Skills Performance Assessment*). Estima las habilidades sociales de pacientes con esquizofrenia.

TABS: test de conducta adaptativa en la esquizofrenia (*Test of Adaptive Behavior in Schizophrenia*). Mide el funcionamiento social de pacientes con esquizofrenia.

TEB: paradigma del test de emociones básicas. Estima la capacidad de procesamiento emocional.

TMT: test de trazado - Parte A (*Trail Making Test A*). Estima la velocidad de procesamiento.

ToM: teoría de la mente (*Theory of Mind*).

TRF: test de reconocimiento facial.

UPSA: evaluación de habilidades basadas en el desempeño (*UCSD Performance-based Skills Assessment*). Estima el funcionamiento social de pacientes con esquizofrenia.

VIM: estudio de validación de medidas intermedias (*Validation of Intermediate Measures*).

WAT: test de acentuación de palabras (*Word Accentuation Test*). Estima el cociente intelectual premórbido.

WMS-III: escala de Weschler – III: Localización espacial (*Wechsler Memory Scale - 3rd Edition - Spatial Span*). Estima la memoria de trabajo visual.

ABREVIATURAS DE CORRELATOS FUNCIONALES CENTRALES:

Ángulo de flip: ángulo del pulso de radiofrecuencia.

B: coeficiente.

BA: área de Brodmann.

BOLD: contraste dependiente del nivel de oxígeno en sangre (*Blood Oxygenation Level Dependent Contrast*).

CFI: circunvolución frontal inferior.

CFM: circunvolución frontal media.

CFS: circunvolución frontal superior.

Circ.: circunvolución.

COF: corteza orbitofrontal.

COI: circunvolución occipital inferior.

COM: circunvolución occipital media.

CPFdl: corteza prefrontal dorsolateral.

CPFdm: corteza prefrontal dorsomedial.

CPFm: corteza prefrontal medial.

CPFvm: corteza prefrontal ventromedial.

CTM: circunvolución temporal media.

CTS: circunvolución temporal superior.

DM: dilemas morales.

DNM: dilemas no morales.

EPI: secuencia de imagen gradiente eco-planar.

FOV: campo de imagen (*field of view*).

MNI: coordenadas de Montreal Neurological Institute.

RMNf: resonancia magnética funcional.

ROI: región de interés (*region of interest*).

ROIs: regiones de interés (*regions of interest*).

S.E.: error estándar.

TDM: paradigma del test de dilemas morales.

TE: tiempo de eco.

TR: tiempo de respuesta.

ToM-C: paradigma de teoría de la mente en caras. Estima el procesamiento emocional.

ToM-O: paradigma de teoría de la mente en ojos. Estima la teoría de la mente.

UTP: unión temporoparietal.

ABREVIATURAS DE CORRELATOS FUNCIONALES PERIFÉRICOS:

SDNN: desvío estándar de intervalos R-R de los latidos sinusales (*standard deviation of all sinus beats*). Estima la variabilidad total de la frecuencia cardíaca.

VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca.

VFC-HF: variabilidad de la frecuencia cardíaca de alta frecuencia (0.15-0.4 Hz). Estima la actividad parasimpática cardíaca.

VFC-LF: variabilidad de la frecuencia cardíaca de baja frecuencia (0.03-0.15 Hz). Estima la actividad barorrefleja, predominantemente simpática, cardíaca.

Créditos

Los resultados obtenidos en esta Tesis fueron publicados en los siguientes artículos:

- **de Achával, D.**, Costanzo, E.Y., Villarreal, M., Jáuregui, O.I., Chiodi, A., Castro, M., Fahrer, R.D., Leiguarda, R.C., Chu, E., Guinjoan, S.M. (2010). Emotion Processing and Theory of Mind in Schizophrenia Probands and Their Unaffected First-Degree Relatives. *Neuropsychologia*, 48(5), 1209-15.
- Jáuregui, O.I., Costanzo, E.Y., **de Achával, D.**, Villarreal, M.F., Chu, E., Mora, M.C., Vigo D.E., Castro, M.N., Leiguarda, R.C., Bär, K.J., Guinjoan, S.M. (2011). Autonomic nervous system activation during social cognition tasks in patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Cognitive Behavioral Neurology*, 24(4), 194-203.
- **de Achával, D.**, Villarreal, M.F., Costanzo, E.Y., Douer, J., Castro, M.N., Mora, M.C., Nemeroff, C.B., Chu, E., Bär, K., Guinjoan, S.M. (2012). Decreased activity in right-hemisphere structures involved in social cognition in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 134, 171-179.
- **de Achával, D.**, Villarreal, M.F., Salles, A., Bertomeu, M.J., Rodríguez, M.V., Costanzo, E.Y., Goldschmidt, M., Castro, M.N., van der Poel, I., Nemeroff, C.B., Guinjoan, S.M. (2013). Moral decision-making is uncoupled from activation of emotion processing brain areas: a study of siblings discordant for schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 47(6), 774-82.

1. Introducción

Esta Tesis resulta de una exploración sistemática de la naturaleza de las anomalías de la cognición social en la esquizofrenia. Describe anomalías en el desempeño cognitivo social, la relación de las mismas con las perturbaciones del procesamiento de emociones, los cambios autonómicos periféricos que acompañan al desempeño cognitivo social, y la activación cerebral característica de esas tareas medida con resonancia magnética funcional (RMNf).

Se han estudiado no solamente a pacientes con esquizofrenia establecida y personas sanas comparables, sino también familiares de primer grado no psicóticos de los pacientes, que comparten con ellos aproximadamente la mitad del genoma. Se ha buscado con ello poder realizar inferencias sobre la heritabilidad de las anomalías descubiertas.

En cuanto a la organización de esta Tesis, el capítulo de Introducción intenta dotar al lector de un resumen actualizado de los temas relevantes para entender las hipótesis que guiaron los cinco experimentos realizados, interpretar los resultados obtenidos, y comprender las implicancias de los mismos en el avance del conocimiento sobre la fisiopatología de la esquizofrenia, en el diseño de nuevas líneas de investigación, y posiblemente la rehabilitación de pacientes con esta grave enfermedad.

1.1 Esquizofrenia: aspectos clínicos y heritabilidad

1.1.1 Antecedentes históricos:

Si bien existen reportes sobre aproximaciones al cuadro que hoy conocemos como esquizofrenia desde hace más de dos milenios, la primer descripción concisa data de comienzos del siglo XIX cuando un psiquiatra francés, Bénédict Augustin Morel (1809-1873), acuñó el término *démence précoce* debido a que este trastorno comenzaba durante la adolescencia y conllevaba un deterioro generalizado del funcionamiento cognitivo y social. Morel decía que las enfermedades

mentales representaban la interrupción del comportamiento unitario y coherente de los tres compartimientos mentales: sentimiento, comprensión y acción (Morel, 1860).

A fines del siglo XIX, y basándose en autores anteriores, fue el psiquiatra alemán Emil Kraepelin (1856-1926) quien clasificó y describió en detalle el trastorno que hoy en día llamamos esquizofrenia, proponiendo -siguiendo a Morel- el término *dementia praecox* -demencia precoz- (Kraepelin, 1899). Bajo este epígrafe principal colocó la mayor parte de las entidades diagnosticadas previamente, como variantes o subgrupos, integrando así la descripciones de *insania adolescente* de Clouston, de *síndrome catatónico* de Kahlbaum, y de *hebefrenia* de Hecker, entre otras (Sass, 1987).

Además de unificar todos estos cuadros bajo la denominación de *demencia precoz*, y clasificar los síntomas en 36 psíquicos y 19 físicos, centró su atención en la cronicidad sosteniendo que, en general, esta enfermedad es progresiva, comenzando en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta, y terminando con un deterioro mental crónico (Kraepelin, 1919). Si bien Kraepelin definió la *demencia precoz* en base al característico curso y pronóstico de un conjunto de síntomas y signos, propuso que el cuadro es un desorden con una patología y etiología neuroanatómica específica.

Los conceptos de Kraepelin influenciaron profundamente la psiquiatría americana y europea. Estas categorías diagnósticas todavía siguen siendo utilizadas como guía para la práctica clínica y la investigación en el siglo XXI, a pesar de que Kraepelin reconoció sus limitaciones como la posibilidad de aparición de la enfermedad en edad avanzada o la posibilidad de remisión funcional considerable en algunos pacientes.

Eugen Bleuler (1857-1939), cuya célebre monografía publicó en 1911, estaba de acuerdo con Kraepelin en muchos aspectos. Tituló su libro *Demencia precoz, el grupo de las esquizofrenias (Dementia praecox, oder die Gruppe der Schizophrenien; Bleuler, 1911)*, donde sustituyó el término *dementia praecox* por el de *esquizofrenia* debido a que dicha palabra proviene del griego clásico *σχίζειν (schizein)* ‘dividir, escindir, hendir, romper’ y *φρήν (phrēn)*, ‘entendimiento, razón, mente’, y porque además consideró que esta enfermedad no siempre conlleva un deterioro cognitivo del sujeto, mientras que la demencia sí.

Bleuler pensó la esquizofrenia en términos más psicológicos que neuropatológicos, desarrollando una jerarquía en la que distinguió síntomas básicos u obligatorios y síntomas accesorios o

suplementarios. Los síntomas básicos eran aquellos compartidos por todos los subtipos de esquizofrenia e incluían principalmente la falta de *asociaciones* entre los pensamientos, *ambivalencia*, *autismo*, y *afecto* inadecuado; conformando así las famosas cuatro “A” de Bleuler. Por otra parte, los síntomas que Kraepelin vio como primarios – ideas delirantes, alucinaciones, trastorno del pensamiento formal y negatividad – quedaron relegados a signos accesorios en el esquema de Bleuler.

Debido a que las cuatro “A” pueden estar presentes en una serie muy amplia de trastornos mentales, lo que no ocurre con los síntomas primarios de Kraepelin, el esquema de Bleuler ha sido criticado por demasiado general y poco específico. Sin embargo, la teoría cognitiva sobre esquizofrenia de Bleuler fue de avanzada y difícil de probar en su época ya que se carecía de instrumentos de medición, y es por eso que se necesitaron 100 años más de investigación para definir los verdaderos déficits cognitivos característicos de la esquizofrenia (Andreasen, 1999).

Como respuesta a las concepciones de la esquizofrenia descritas por Kraepelin y Bleuler, Kurt Schneider (1887-1967) propuso definir la esquizofrenia en términos puramente sintomáticos (Schneider, 1950). Para esto distinguió los síntomas “del primer orden de importancia para el diagnóstico”, vistos como síntomas básicos o primarios, que incluían: alucinaciones auditivas; voces hablando, discutiendo, o comentando entre sí; inserción del pensamiento, control de sentimientos, impulsos y actividad motora; difusión del pensamiento; pasividad somática; y experiencias delirantes.

El concepto diagnóstico de Schneider en la esquizofrenia ha influido notoriamente a casi todos los sistemas de diagnóstico que han aparecido posteriormente. Lo sorprendente de los criterios de Schneider es que son de naturaleza cognitiva, incluso los tres que se relacionan con sentimientos, impulsos y actividad motora. Schneider y sus colegas veían la esquizofrenia como un trastorno de base fundamentalmente biológica.

Aunque cercanos a ser reemplazados por la 5ta. Edición, al momento de escribir esta Tesis los criterios diagnósticos más utilizados son la 4ta. edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 2000), y la 10ma. Edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10; Organización Mundial de la Salud, 1992). Dichos criterios describen no solamente síntomas positivos

como las alucinaciones, ideas delirantes, y comportamiento y lenguaje desorganizado, sino también síntomas negativos como alogia, avolición, y aplanamiento afectivo. La distinción entre síntomas positivos y negativos es importante para algunas teorías neurobiológicas de la esquizofrenia. A continuación explicamos con más detalle los criterios diagnósticos empleados en esta Tesis.

1.1.2 Definición y criterio diagnóstico para la esquizofrenia:

La característica esencial de la esquizofrenia es la alteración del mundo interpersonal. Esta enfermedad implica la aparición de anomalías, generalmente serias, en la vida social, en la afectividad y en el mecanismo de toma de decisiones que suelen preceder el desencadenamiento de la enfermedad, resultando una pérdida funcional significativa en diferentes áreas de la vida del sujeto (Penn y cols., 1997b; Kee y cols., 2004). Esto ha sido reconocido desde el inicio del concepto de esquizofrenia, en palabras de Emil Kraepelin (1919):

“Frecuentemente los pacientes ya se han aislado de sus familiares y entorno mucho antes de la aparición de los síntomas más llamativos (...), lo que se encuentra relacionado con una supresión, llevada al límite de lo posible, de todas las emociones naturales”.

Es uno de los síndromes psiquiátricos más serios y deteriorantes, causando un importante impacto económico y social en las familias de los pacientes. Esta enfermedad se manifiesta en algo menos del 1% de la población mundial (Freedman, 2003) y se estima que aproximadamente el 30% de las personas que presentan esta enfermedad terminan siendo hospitalizadas en algún momento de su vida, produciendo así un grave problema de salud pública. Asimismo, el inicio temprano de la enfermedad junto con el curso crónico característico hacen que la esquizofrenia se caracterice por un importante desgaste físico y emocional tanto del paciente como de su familia. Solamente se recupera un 25% de la población que presenta un primer episodio psicótico; el otro 75% queda con afecciones para el resto de su vida, con enlentecimientos y déficit cognitivos (Freedman, 2003).

Esta enfermedad suele empezar al final de la adolescencia y al principio de la edad adulta. La media de edad de inicio suele ser a los 23 años en los hombres y a los 28 años en las mujeres. En general, no acostumbra a manifestarse antes de los 16 ni después de los 35 años. Este trastor-

no puede tener un inicio relativamente inmediato, en el transcurso de 2-3 semanas, o un inicio lento. La mayoría de los individuos experimentan una fase prodrómica antes del primer episodio durante la que aparecen algunos indicios y síntomas pero la persona aún no cumple todos los criterios del trastorno (McGorry y cols., 1996). No afecta por igual a todos los pacientes. Suele afectar más gravemente a la persona cuanto más joven es, y cuanto más insidioso sea el inicio de la enfermedad.

Al ser su evolución muy heterogénea, los resultados van desde la recuperación completa, en casos raros, hasta la incapacidad crónica. Cuanto mejor haya sido el funcionamiento social, educacional y ocupacional previo del paciente, mejor es el pronóstico, en relación al riesgo de que se convierta en una persona incapaz de cuidar de sí misma o de convivir con los demás. Numerosos factores se han asociado al resultado, y varias intervenciones como el tratamiento antipsicótico y psicoterapéutico son susceptibles de aumentar la probabilidad de una recuperación aceptable y prolongada. En realidad, factores sociales tales como la emoción expresada, pueden tener una influencia importante en el pronóstico, aún cuando el paciente cumpla el plan medicamentoso (Brown y Rutter, 1966; Wuerker y cols., 1994). La identificación y el tratamiento de los trastornos comórbidos por consumo de sustancias también pueden reducir el riesgo de recaída y cronicidad.

A pesar de la realización de múltiples investigaciones, la comunidad psiquiátrica internacional todavía carece de precisión diagnóstica, claridad en la etiología de la enfermedad, y conocimiento sobre aspectos determinantes de su fisiopatología. De hecho aún existen disputas conceptuales en la literatura sobre los modelos apropiados para definir esta enfermedad mental.

La esquizofrenia es un trastorno muy heterogéneo que presenta una gran variedad de signos y síntomas que pueden afectar prácticamente todos los ámbitos de la actividad psicológica. Estas áreas de síntomas son principalmente síntomas positivos y negativos, pero también abarcan síntomas neurocognitivos, de excitación y de depresión/ansiedad, y pueden observarse en cierto grado en cualquier paciente con esquizofrenia.

Síntomas positivos:

Los síntomas positivos son características que se encuentran en exceso o que son distorsiones de las funciones normales (pensamientos, emociones o comportamientos). Los síntomas de

primer orden descriptos por Schneider (1950) hacen pensar claramente en la esquizofrenia, y están intrínsecamente relacionados con los síntomas positivos. Pueden encontrarse en las diferentes fases del trastorno, desde la fase prodrómica hasta la fase psicótica grave, y hasta en un nivel menor en la fase residual o post-psicótica más estable. Generalmente son el objetivo del tratamiento mediante medicamentos antipsicóticos y se consideran sensibles a ellos.

Los síntomas positivos incluyen distorsiones en el contenido del pensamiento (ideas delirantes), en la percepción (alucinaciones), en el lenguaje y el procesamiento del pensamiento (discurso desorganizado o incoherencia), y en el auto-monitoreo de la conducta (comportamiento catatónico o desorganizado). También se divide a los síntomas positivos en dos dimensiones que probablemente representen diferentes procesos fisiopatológicos relevantes en la enfermedad: la dimensión “psicótica” que incluye las ideas delirantes y las alucinaciones, y la dimensión “desorganizada” que incluye la desorganización en el discurso y la conducta.

- *Dimensión psicótica:* Las ideas delirantes son creencias generalmente (aunque no necesariamente) falsas de las que una persona está firmemente convencida y ante las cuales se muestra insensible a cualquier prueba externa que lo contradiga. Porque se arriba a ellas de forma ilógica, pueden ser ideas delirantes de persecución, de referencia, de ser controlado, de grandeza, e inserción del pensamiento entre otros. Una alucinación, en cambio, se define como una percepción en ausencia de cualquier estímulo. Pueden ser auditivas, visuales, táctiles, somáticas, u olfativas.
- *Dimensión desorganizada:* El pensamiento desorganizado o trastorno formal del pensamiento, manifestado clínicamente como lenguaje incoherente, es un síntoma fundamental y frecuente constante en la esquizofrenia. Se trata de un trastorno continuo subyacente a los pensamientos conscientes y se reconoce claramente por sus efectos en el habla y en la escritura. Se refiere a anormalidades en la forma, estructura, o procesamiento del discurso más que en su contenido. El discurso de los individuos con esquizofrenia puede desorganizarse de diferentes maneras: descarrilamiento (pérdida de asociaciones), tangencialidad, incoherencia, circunstancialidad, resonancia, neologismos, ecolalia o bloqueo de pensamiento. El comportamiento desorganizado o extravagante se refiere a que algunos individuos con esquizofrenia se comportan de manera extraña y excéntrica, o traspasan las costumbres sociales; unos pocos ejemplos incluyen hablar consigo mismo, caminar hacia atrás, acumular orina o excrementos, reír de manera repentina sin ningún motivo,

imitar la conducta de alguien. Este tipo de comportamiento suele ser habitual en individuos con esquizofrenia desorganizada o catatónica.

La Asociación Psiquiátrica Americana (American Psychiatric Association, 2000) define la conducta motora catatónica como una marcada disminución de reacción frente al ambiente, a veces alcanzando un grado extremo de completa falta de alerta (estupor catatónico), manteniendo una postura rígida y resistiendo esfuerzos de movimiento (rigidez catatónica), resistencia a instrucciones o intentos de movimiento (negativismo catatónico), posturas inapropiadas o bizarras (postura catatónica), o actividad motora excesiva sin propósito ni estímulo alguno (excitación catatónica).

Síntomas negativos:

Los síntomas negativos se refieren a una disminución o pérdida de funciones normales. Son una característica habitual y continua en la esquizofrenia, y pueden aparecer muy pronto, durante el estadio prodrómico, o antes de la aparición del primer episodio psicótico (Häfner y cols., 1999). En general, se ha aceptado la idea de que hay síntomas negativos primarios y secundarios (Carpenter y Kirkpatrick, 1988; Tandon y Greden, 1989).

- *Síntomas negativos primarios:* son síntomas deficitarios que pueden preceder a la aparición de la psicosis y suelen persistir entre los episodios. Estos síntomas incluyen anhedonia, aplanamiento y estrechamiento afectivos, pobreza del lenguaje, abulia y reducción de la función social.
- *Síntomas negativos secundarios:* son síntomas “no deficitarios” que establecen correlaciones con los episodios psicóticos, la depresión o la desmoralización, y con los efectos secundarios de los medicamentos. Este tipo de síntomas pueden responder al tratamiento de la causa subyacente.

El DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) incluye tres síntomas negativos en su descripción de esquizofrenia: *aplanamiento afectivo*, *alogia*, y *avoliación*. El *aplanamiento afectivo* se caracteriza por la ausencia y la disminución de la reacción emocional a los estímulos. La *alogia* hace referencia a la falta de fluidez o a la producción insuficiente de pensamientos y lenguaje relacionado con la abulia o la apatía (ausencia de energía, instinto e interés). La *avoliación* se refiere a la incapacidad para iniciar o sostener actividades con un objetivo. La persona

puede sentarse por largos períodos de tiempo y mostrar muy poco interés en participar en actividades sociales o laborales.

En 1981, Crow predijo que los síntomas negativos serían más estables durante el transcurso de la enfermedad porque, según su teoría, estaban relacionados con los cambios estructurales del cerebro (Crow, 1981). Acertadamente, estudios relativamente recientes suelen revelar que los síntomas negativos son más estables que los síntomas positivos y que es menos probable que mejoren en el transcurso de la enfermedad (Addington y Addington, 1991; Hull y cols., 1997). En un estudio longitudinal de los síntomas, Arndt y cols. (1995) hallaron que los síntomas negativos ya eran importantes en el primer episodio que sufrían los pacientes, y que se mantenían relativamente estables durante al menos dos años de seguimiento.

Parece que las alteraciones neurocognitivas son, en gran parte, independientes de los síntomas positivos, específicamente de las ideas delirantes y las alucinaciones (Green y Walker, 1985; Addington y cols., 1991). Por el contrario, los síntomas negativos están relacionados con una alteración de la capacidad intelectual general y de la función ejecutora, como la fluidez verbal y la ejecución de tareas relacionadas con la memoria de trabajo (Perry y Braff, 1998; Woodward y cols., 2003), y este hallazgo ha sido confirmado consistentemente por varios estudios de meta-análisis (Aleman y cols., 1999; Johnson-Selfridge y Zalewski, 2001).

Para el trabajo de esta Tesis, nos hemos guiado de acuerdo con los criterios diagnósticos según DSM IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). Estos incluyen:

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

- 1- Ideas delirantes.
- 2- Alucinaciones.
- 3- Lenguaje desorganizado.
- 4- Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.
- 5- Síntomas negativos, por ejemplo aplanamiento afectivo, alogia, avolición.

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

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

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

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

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

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

Si bien el DSM-IV-TR tiene calificadores de tipo de evolución y subtipo clínico, nosotros no hemos realizado subanálisis de acuerdo a dichos calificadores.

1.1.3 Etiología de la esquizofrenia:

Ya ha pasado más de un siglo de la definición de *demencia precoz* por Kraepelin, y la etiología, neuropatología y fisiopatología de la esquizofrenia continúan no aclaradas. La esquizofrenia es un diagnóstico clínico muy heterogéneo definido por experiencias subjetivas declaradas por el paciente (síntomas), una pérdida de funcionalidad (dificultades comportamentales), y patrones variables del curso de la enfermedad.

Investigaciones recientes han identificado un número de marcadores biológicos putativos asociados con la esquizofrenia, que incluyen anomalías macroscópicas e histológicas del cerebro (MacDonald y cols., 2009), probablemente debidas a problemas del neurodesarrollo temprano complicadas con problemas ambientales postnatales más tardíos (Murray y Lewis, 1987; Rapoport y Gohtay, 2011) como potenciales causas. Asimismo, existe un largo listado de factores de riesgo prenatales (Buka y cols., 2001; Brown y cols., 2004) y perinatales (Cannon y cols., 2000, 2002), y los estudios de neuroimágenes arrojaron una serie de anormalidades macroscópicas estructurales (DeLisi y cols., 2006; Takahashi y cols., 2006) y funcionales (Callicot y cols., 2000; Thermenos y cols., 2005) bien establecidas.

Por otra parte los estudios genéticos han comenzado a revelar *loci* genéticos específicos otorgando un riesgo en contraer la enfermedad (Harrison y Weinberger, 2005; Owen, 2012), y también han surgido importantes anormalidades microscópicas (Casanova, 2009).

Todos estos campos han comenzado a unirse para dar una explicación de cómo la biología, el medio ambiente y el desarrollo interactúan para resolver este difícil enigma que es la etiología de la esquizofrenia.

Excede a los objetivos de esta Tesis desarrollar exhaustivamente el tema, pero en términos generales, existen diferentes teorías biológicas que arrojan importantes hallazgos en relación a distintos factores patogénicos de la esquizofrenia (Lewis y Levitt, 2002; Meltzer y cols., 2003; Moghaddam, 2003; Laruelle y cols., 2005).

La teoría del neurodesarrollo en la esquizofrenia ha generado una cantidad de evidencia experimental considerable, lo que la convierte en la actualidad en la teoría más abarcativa sobre la etiopatogenia de la esquizofrenia (Weinberger y Marenco, 2003). Según esta teoría, la esquizofrenia podría ser resultado de un alteración en el proceso madurativo cerebral, en donde factores de vulnerabilidad genéticos interactuarían con accidentes ambientales tempranos. Dichos

accidentes, como infecciones virales, estrés perinatal, anoxia, malnutrición, o estrés psicosocial podrían alterar el proceso madurativo cerebral y causar un desarrollo cortical disfuncional. Estas alteraciones afectarían la estructura histológica microscópica y la citoarquitectura neuronal y revelan, por tanto, alteraciones en los procesos de migración, de orientación neuronal, y arborización dendrítica. Estas anomalías generarían entonces un defecto en las conexiones entre las diferentes áreas cerebrales, como el núcleo accumbens, el tálamo, la corteza temporo-límbica y prefrontal (Selemon y Goldman-Rakic, 1999).

Dos de las principales fuentes de evidencia que sustentan la teoría del neurodesarrollo son los estudios anatómicos y de neuroimagen por un lado, y los estudios epidemiológicos por otro (Obiols y cols., 1999). Entre las alteraciones anatómicas mejor descritas se encuentra la dilatación anormal de los ventrículos cerebrales (Chua y McKenna, 1995). Otro rasgo anatomopatológico importante es la constatación de la ausencia de gliosis o muerte neuronal. Respecto a los estudios epidemiológicos, se sabe que se encuentra una mayor incidencia de complicaciones obstétricas (hemorragias, infecciones, anoxias, sufrimiento fetal, etc.) en las personas que desarrollan esquizofrenia (Cannon y cols., 2002).

Este conjunto de evidencias anatómicas y epidemiológicas sugieren una afectación precoz, casi siempre prenatal, que sería el origen de la aparición posterior de los síntomas de la esquizofrenia. Algunos autores proponen que es durante el segundo mes de gestación cuando probablemente se produce un daño sutil en la migración neuronal, debido a alteraciones en la codificación de genes relacionados con el neurodesarrollo (Woods, 1998). Todo ello llevó a Murray a formular la hipótesis de una “*red neuronal displásica*” definida como una anomalía en el desarrollo que se produciría en la segunda mitad de la gestación y que daría lugar a patrones anormales de asimetría cerebral y un conexionismo anómalo (Murray, 1994).

Asimismo, también existen propuestas diferentes a este modelo precoz, como el propuesto por Feinberg (1983). Este autor resaltaba el hecho de que, en la segunda década de la vida, se producen extensos cambios madurativos en la fisiología y funcionamiento del cerebro humano. Para este autor, es precisamente en este momento cuando se producen las alteraciones neuronales que provocarían eventualmente los síntomas propios de la esquizofrenia.

Las alteraciones neuronales, según Feinberg, se producirían durante el proceso madurativo denominado “*poda sináptica*”, que es responsable de la eliminación tardía de sinapsis corticales.

En el cerebro humano tienen lugar una producción masiva de sinapsis en etapas precoces del desarrollo, seguidas de una posterior eliminación controlada de elementos neuronales no útiles a las necesidades de la vida adulta. Este proceso normal del neurodesarrollo del adulto sirve para construir redes y sistemas neuronales que faciliten la adaptación al medio. Datos embriológicos y anatomopatológicos recientes parecen confirmar que este proceso de poda neuronal es excesivo (en inglés *overpruning*) y aberrante en las personas que padecen esquizofrenia (Keshavan y Murray, 1997). Esta hipótesis es congruente con el hecho de que la esquizofrenia aparece justamente al final de la adolescencia.

Sin embargo, si tomamos toda la información de las dos versiones del modelo de neurodesarrollo, el perinatal y el tardío, podemos comprobar que son razonablemente complementarias y podrían estar reflejando dos etapas diferentes del neurodesarrollo, en cada una de las cuales se producirían diferentes alteraciones que serían responsables de la aparición de la esquizofrenia. Esta complementariedad de las dos versiones ha dado lugar a un modelo integrado, que recoge las aportaciones del neurodesarrollo perinatal y el tardío, como el formulado por Keshavan y Murray (1997).

1.1.4 Heritabilidad y endofenotipos en la esquizofrenia:

Como se ha manifestado en el apartado anterior, las investigaciones en epidemiología genética del último siglo han puesto de manifiesto que los genes desempeñan un papel importante en la etiología de la esquizofrenia. Sin embargo, no ha sido posible determinar aún cuáles son los genes específicos que participan en la fisiopatología de este síndrome debido a la variedad de sus manifestaciones clínicas, posiblemente reflejo, a su vez, de complejos mecanismos neurobiológicos.

Dichos mecanismos son probablemente resultado de la expresión de múltiples genes (Braff y cols., 2007), y de la interacción entre ellos y de éstos con el ambiente (Tsuang y Faraone, 2000; Kendler y cols., 2011). Una posible forma de interacción genes-ambiente son los cambios epigenéticos del genoma, que por su parte, pueden ser heredables (McGill y Zoghbi, 2009). Esto indica que, a pesar que el síndrome es en gran medida heredable, es poco probable que una sola alteración genética resulte en todas sus manifestaciones clínicas (Weinberger, 2002; figura 1.1).

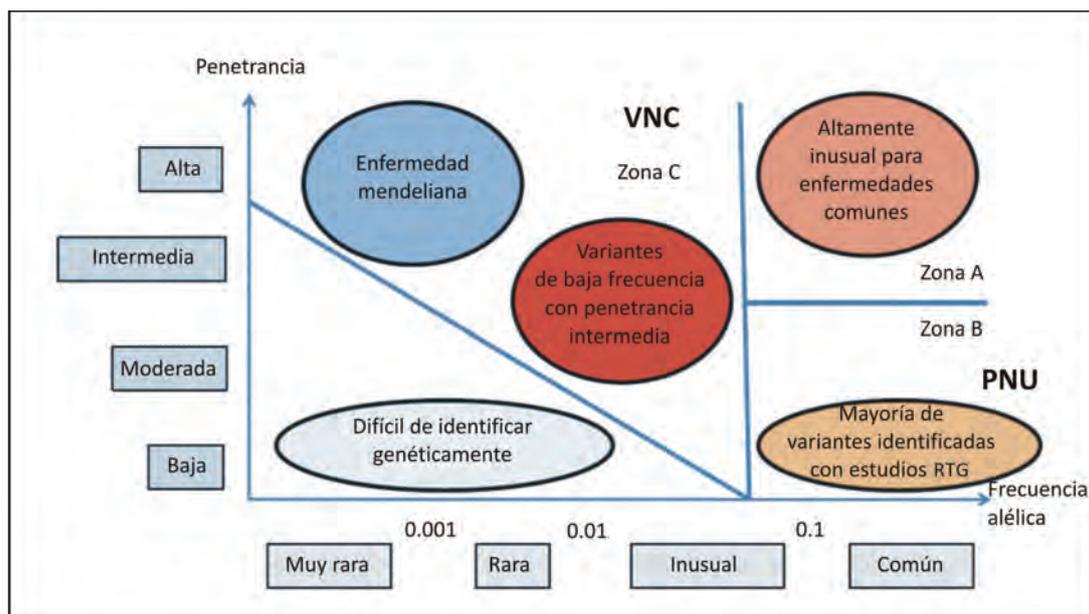


Figura 1.1. Modelos de etiología genética compleja (Need y cols., 2009). Las variantes de riesgo se agrupan de acuerdo con su frecuencia en la población (eje x) y su penetrancia (eje y). La penetrancia de una mutación causante de enfermedad revela la proporción de individuos con la mutación que exhiben síntomas clínicos. Las zonas A y B indican la variación de riesgo evaluada en el rastillaje de asociaciones a lo largo de todo el genoma (RTG) y la zona C muestra los resultados por variante en el número de copias (VNC). La zona C también incluye las variantes raras de penetrancia intermedia que son susceptibles de detección con secuenciación exónica y genómica. PNU: Polimorfismo de nucleótido único.

Esto condujo a un esfuerzo por clasificar las diferentes anomalías del comportamiento presentes en la enfermedad en determinados mecanismos fisiopatológicos, llamados *endofenotipos*, con la esperanza de que cada uno tenga un grado hereditario más simple que el síndrome en su totalidad (Leal, 2001; Weinberger, 2002; Braff y cols., 2007).

El concepto de *endofenotipo* es el resultado de una serie de estudios sucesivos que se inician en el siglo XIX cuando Morel introduce el concepto de *vulnerabilidad* (Morel, 1860). La *vulnerabilidad* es descrita como un “terreno frágil” que se transmite en forma hereditaria, y que junto con el grado de “degeneración” presente en un individuo, conduce a la aparición de las enfermedades mentales.

En 1919, Dupré afirma que la variación en la presentación clínica de la psicosis se debía a factores hereditarios; entonces las diferentes constituciones hereditarias eran factores decisivos para el tipo de enfermedad que aparecía. Años más tarde, Radó afirmó que la interacción de un genotipo específico con el ambiente originaba un tipo de personalidad que podía ser considerada *esquizotipia* y que influía en el inicio de la esquizofrenia (Berner, 2002).

En 1962, Meehl introdujo el término *esquizotaxia* para denominar la predisposición genética a la esquizofrenia, conceptualizada como defectos integrativos neurales no expresados. Sugirió que la *esquizotaxia* podía llevar en la mayoría de los casos a esquizotipia o esquizofrenia, o no desencadenar ninguna de ellas, dependiendo de los factores ambientales a que se viera expuesto el individuo (Berner, 2002). El punto de vista de esquizotipia de Meehl entró a la nomenclatura psiquiátrica como trastorno de personalidad esquizotípico, pero el concepto de *esquizotaxia* no (Tsuang y Faraone, 2000). Esta hipótesis ha sido respaldada por la investigación en genética, que indica que el genotipo de esquizofrenia puede permanecer sin expresarse, pero puede ser transmitido y expresarse como tal en la siguiente generación.

Rosenthal, basado en esta observación, elabora en 1970 su modelo diátesis-estrés. En él indica que una predisposición constitucional inherente se manifiesta sólo bajo el impacto del estrés ambiental. En 1977, Zubin y Spring retomaron el término *vulnerabilidad* en su modelo vulnerabilidad-estrés, en el cual afirmaron que una predisposición particular continua permitía la manifestación de episodios psicóticos, pero que esa predisposición no era necesariamente genética (Berner, 2002).

En 1985 apareció el modelo interaccionista de Warner, quien establece la diferencia entre *vulnerabilidad* y *predisposición*. Él se refiere a la *vulnerabilidad* como un riesgo aumentado de manifestar la enfermedad, que viene determinado por la influencia de eventos que ocurren después del período prenatal y perinatal, en individuos con predisposición (Berner, 2002). La *predisposición* se refiere, según Warner, a la disfunción fundamental de la enfermedad, y alude a los factores genéticos.

Entonces, la *vulnerabilidad* es el riesgo aumentado de sufrir la enfermedad como resultado de la interacción de los factores genéticos y de la exposición del paciente a estresores ambientales. Puede expresarse en diferentes funciones: bioquímica, neurofisiológica, neuroanatómica o neuropsicológica.

Nuechterlein y Dawson (1984), al desarrollar su modelo de vulnerabilidad - stress (figura 1.2), distinguieron tres tipos de indicadores de vulnerabilidad: *estables* (son anomalías presentes antes, durante y después de episodios psicóticos), *mediadores* (son permanentes, pero covarían con el grado de sintomatología presente), o *episódicos* (que sólo se perciben durante los episodios psicóticos).

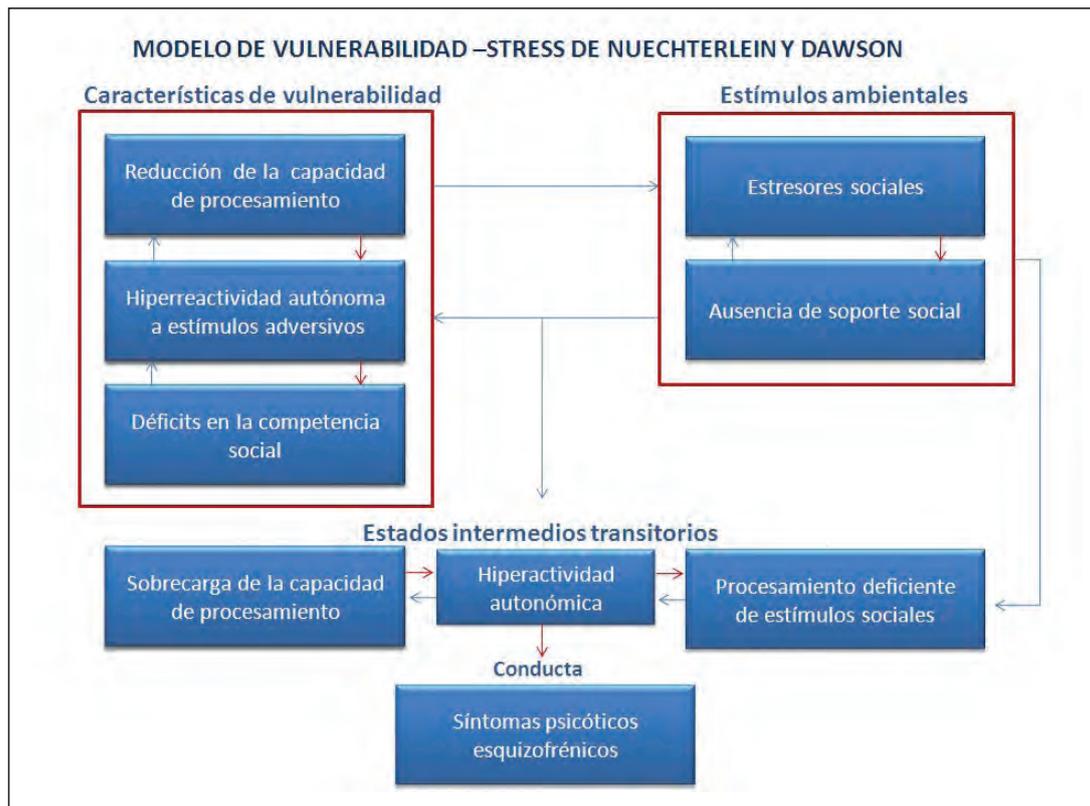


Figura 1.2 Modelo de vulnerabilidad - stress (Nuechterlein y Dawson, 1984).

Asimismo, también se proponen dos formas de comprender los marcadores de vulnerabilidad: en sentido amplio y en sentido estricto (Sarfati y Hardy-Baylé, 2002).

En el sentido amplio tenemos cualquier manifestación que indique aumento de la probabilidad de sufrir una enfermedad; esto involucra entonces gran cantidad de manifestaciones, que en el caso de la esquizofrenia puede incluir adicción a drogas, aislamiento social, deterioro en el desempeño académico, etc. En consecuencia, los marcadores de vulnerabilidad, en sentido amplio, no son específicos y vienen determinados por múltiples factores. Por lo tanto, su asociación con la enfermedad es generalmente sólo estadística.

Los marcadores de vulnerabilidad estables propuestos por Nuechterlein y Dawson (1984), y los indicadores de vulnerabilidad tomados en sentido estricto propuestos por Sarfati y Hardy-Baylé (2002), son los llamados actualmente *endofenotipos* (Almasy y Blangero, 2001; Skuse, 2001) o “fenotipos intermedios” ya que son componentes medibles, pero imperceptibles al ojo humano, que se ubican entre una entidad clínica o fenotipo complejo, y los genes de vulnerabilidad asociados a la enfermedad o genotipo (Gottesman y Gould, 2003; figura 1.3). El objetivo de

la hipótesis del endofenotipo es poder avanzar de forma más rápida en la búsqueda de la etiopatología de la esquizofrenia, incluyendo los determinantes genéticos (Gould y Gottesman, 2006; Calkins y cols., 2007; Chan y Gottesman, 2008; Pearlson y Folley, 2008).

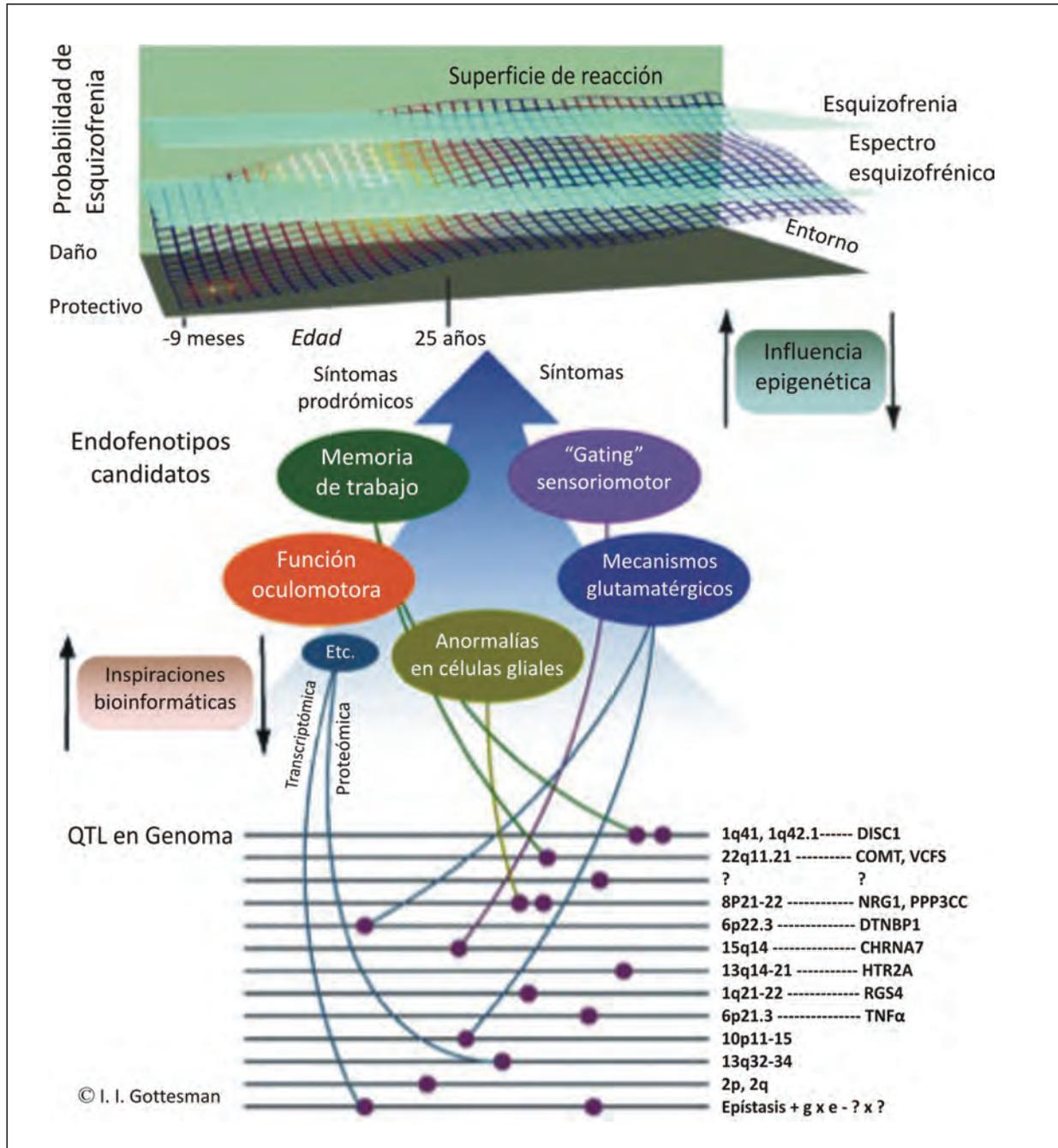


Figura 1.3 Descripción de la teoría de endofenotipos o “fenotipos intermedios” en esquizofrenia (Gottesman y Gould, 2003).

Los endofenotipos deben cumplir ciertos criterios para poder ser definidos como tales (Gottesman y Shields, 1967; 1972; Gottesman y Gould, 2003):

- a. **Especificidad:** El déficit debe estar asociado a la enfermedad, en este caso debe ser específico para pacientes con esquizofrenia. Para evaluar esta dimensión hay que buscar la presencia del endofenotipo en individuos con esquizofrenia, en individuos sanos, y en individuos con otras patologías psiquiátricas, aunque si el marcador de vulnerabilidad es un endofenotipo, debe ser específico de los pacientes con esquizofrenia (Ross y cols., 2000).
- b. **Heritabilidad:** El déficit debe presentar cosegregación familiar, y debe estar presente en algunos de los familiares de pacientes con esquizofrenia (Radant y cols., 2010; Stone y cols., 2011; figura 1.4). De acuerdo a los estudios de concordancia gemelar y de adopción, tanto en cálculos de riesgo relativo y de herencia como en los análisis de segregación, la esquizofrenia sigue un patrón de herencia multifactorial (Strachan y Read, 1999). Este tipo de patrón de herencia es el que presentan aquellos fenotipos cuantitativos, resultado de la expresión de varios genes que aportan cada uno un pequeño efecto y que interactúan entre sí con el ambiente. El modelo que mejor explica los fenotipos multifactoriales es el “modelo discreto con umbral” (Farrer y Cupples, 1998; Sack, 1999).

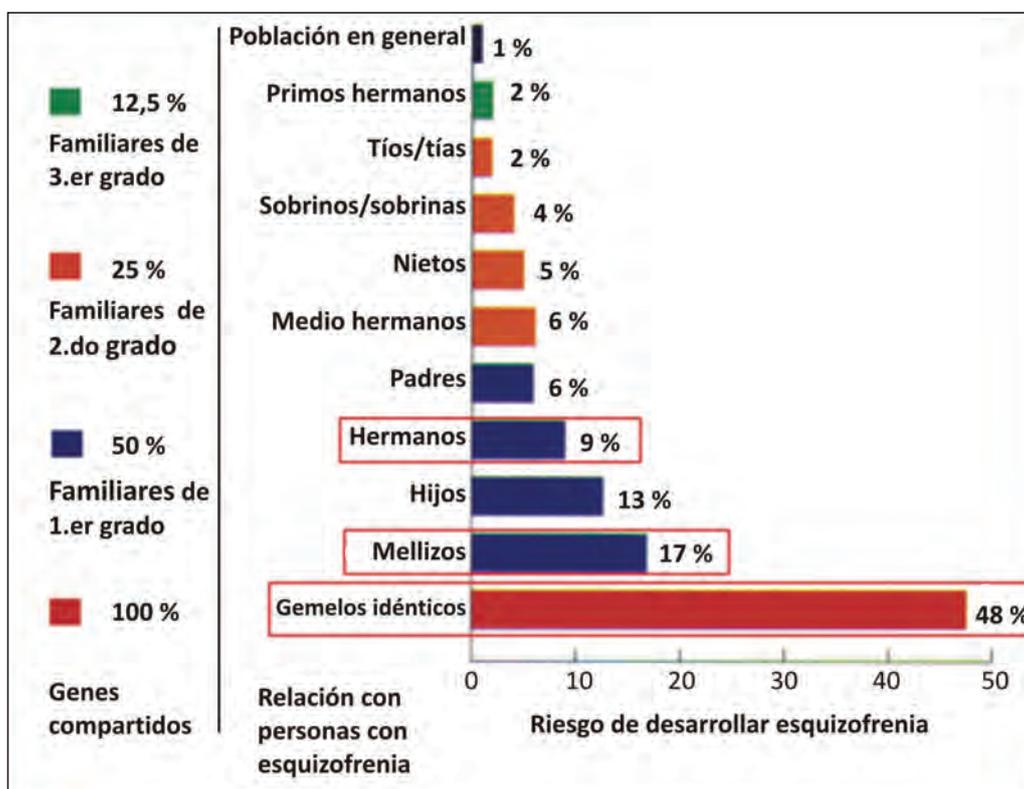


Figura 1.4 Heritabilidad en la esquizofrenia (McGue y Gottesman, 1991).

La heritabilidad también puede ser vista como el grado de semejanza entre familiares, y es por esto que para calcular en qué grado es hereditario un endofenotipo, deben recolectarse individuos afectados y a sus familiares, como se realizó en los diferentes experimentos de la presente Tesis.

La presencia de un componente genético cuantitativo en el endofenotipo se puede sospechar si cumple con las siguientes predicciones que están evaluando diferentes estudios para demostrar la utilidad de endofenotipos específicos:

- el déficit debe estar presente en los familiares de alto riesgo genético, es decir, en los familiares de primer grado no afectados de un individuo con esquizofrenia. Mientras más lejano sea el parentesco, menor debe ser la probabilidad de que posean el endofenotipo (Faraone y cols., 1999).
 - si la disfunción neuropatológica es un verdadero endofenotipo, debe ser un buen predictor de la aparición de la enfermedad. Esto lo vienen evaluando los estudios a largo plazo de Edimburgo y Nueva York (Ott y cols., 2001; Johnstone y cols., 2002).
 - mientras más miembros con esquizofrenia haya en las familias, más susceptibilidad genética hay, y por lo tanto el déficit se expresa de forma más grave en los individuos no afectados.
- c. **Estabilidad:** El déficit debe ser estado-independiente, es decir, el endofenotipo debe constituir un marcador estable en el tiempo (Prathikanti y Weinberger, 2005). En otras palabras, debe estar presente antes, durante y después del desarrollo de los episodios agudos de la enfermedad. Para medir esto se requieren estudios longitudinales, y además deben realizarse estudios para evaluar el efecto de la medicación en el endofenotipo, el cual no debe desaparecer (Ott y cols., 2001; Johnstone y cols., 2002).
- d. **Replicabilidad:** Un endofenotipo debe ser capaz resistir la repetición de una misma medida a lo largo del tiempo, y en diferentes tipos de muestras. Esto se logra en la medida en que los endofenotipos sean fácilmente medibles y que existan estrategias estándar para su evaluación (Tsuang y Faraone, 2000).

En las últimas décadas, han sido propuestos distintos candidatos a endofenotipos útiles en esquizofrenia, principalmente en anormalidades cerebrales estructurales y funcionales (Glahn y

cols., 2007), neuropsicológicas (Gur y cols., 2007; Ivleva y cols., 2012), neurofisiológicas (Bramon y cols., 2005; Turetsky y cols., 2007), y/o neuromotoras (Calkins y Iacono, 2000; Hong y cols., 2005). Dichas anormalidades están determinadas por factores genéticos y ambientales, que en conjunto muestran los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad, y que son la expresión de la vulnerabilidad. Por lo tanto, su presencia indica un riesgo aumentado de manifestar la enfermedad (Cannon y cols., 2001).

Asimismo, estudios previos han demostrado que familiares de primer grado no afectados de pacientes con esquizofrenia tienen dificultades significativas en componentes de la cognición social, y esto podría indicar que el desempeño en procesos como la teoría de la mente o el procesamiento emocional podrían estar genéticamente influenciados, constituyendo posiblemente así un endofenotipo neuropsicológico de esta enfermedad (Corcoran, 2001; Gottesman y Gould, 2003).

Por un lado, Gur y colaboradores han estimado la heritabilidad del déficit de procesamiento emocional utilizando una prueba simple y breve de dicha función (Gur y cols., 2007), e intentaron asociar esta importante dimensión de la cognición social a un locus de un cromosoma específico (Almasy y cols., 2008; Hill y cols., 2008). Sin embargo, los déficits en el procesamiento emocional se han vuelto difíciles de separar de las dificultades cognitivas generales en pacientes y sus familiares de primer grado (Pomarol-Clotet y cols., 2009).

Por otra parte, los pocos estudios que investigaron la teoría de la mente en familiares de primer grado no afectados han ofrecido hasta el momento resultados contradictorios (Toomey y cols., 1998; Habel y cols., 2004; Irani y cols., 2006). Mientras que un estudio encontró una asociación entre el desempeño en pruebas de teoría de la mente y propensión genética a contraer esquizofrenia (Janssen y cols., 2003), otro estudio sugirió que las anormalidades de teoría de la mente eran dependientes del estado psicótico, y no debido a rasgos genéticos de esquizofrenia (Marjoram y cols., 2006).

En la presente Tesis se intentaron explorar diferentes posibles endofenotipos de la esquizofrenia, mediante herramientas psicométricas, electrofisiológicas y de neuroimágenes, que evalúan aspectos característicos de la enfermedad como la neurocognición, la cognición social, el funcionamiento cotidiano, la conducta moral y la función del sistema nervioso autónomo evaluada mediante la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

1.2 Cognición social: definición y bases biológicas.

1.2.1 Definición y antecedentes del concepto de cognición social:

Las bases teóricas del concepto de cognición social se fundamentan en tres importantes aproximaciones psicológicas: la *psicología cognitiva*, la *psicología social* y la *psicología evolutiva*. En primer lugar, la *psicología cognitiva* hizo foco en los principales procesos cognitivos del comportamiento social mediante el estudio de los mecanismos involucrados en interpretar la conducta y representar mentalmente información acerca de personas, como así también el rol de la afectividad y la motivación en dichos procesos (Fiske y Taylor, 1991). Por otra parte, la *psicología social* se dedicó a estudiar de qué manera la presencia actual o imaginada de otras personas, las situaciones, y las relaciones sociales afectan a los procesos cognitivos (Higgins, 1992), realizando investigaciones sobre organización de la información social en la memoria a largo plazo (Hastie y cols., 1980), la inferencia y razonamiento social (Kahneman y cols., 1982), y la atribución causal (Wyer y Carlston, 1979).

Mientras que la *psicología cognitiva* y la *psicología social* se han ocupado más de los procesos y los aspectos estructurales de la cognición social, los *psicólogos evolucionistas* se han centrado en los aspectos de contenido de la misma, intentando estudiar aquellos mecanismos psicológicos que se han desarrollado con el propósito específico de la adaptación de la actividad cognitiva en díadas o grupo de forma colaborativa y con un mismo objetivo, como así también la resolución de problemas y la toma de decisiones grupales (Larson y Christensen, 1993). Para esta rama de la psicología, la cognición tiene un origen social porque el reconocimiento de la realidad y la forma en que la procesamos surge y se desarrolla a través de la interacción social, sobre todo durante la etapa de socialización del niño. La cognición es socialmente compartida entre los miembros de un grupo, sociedad o cultura y precisamente por ser compartida ha evolucionado, ya que resultaba útil para la coordinación entre personas. Entre los temas más estudiados se encuentran el conocimiento de sí mismo (Lewis y Brooks-Gunn, 1980), de los otros, y de las normas socio-morales (Kohlberg, 1976); las relaciones interpersonales como la amistad o la autoridad (Damon, 1977); y la comprensión del funcionamiento de la sociedad en sus distintos aspectos políticos, económicos e institucionales (Furth, 1980).

Según diversos autores, fue la confluencia de intereses de la *psicología cognitiva*, la *psicología social* y la *psicología evolutiva*, lo que a mediados de la década del ochenta sentó las bases de la *psicología de la cognición social* (Ruble y cols., 1983; Ostrom, 1984). Algunos de esos autores consideran que dicha confluencia ha dado lugar a una superación en la dicotomía clásica entre lo cognitivo y lo social (Ostrom, 1984). Otros de ellos, menos optimistas, dudan que se haya alcanzado una verdadera integración de estos aspectos en la psicología actual (Ruble, 1983). En cualquier caso, está claro que actualmente nos encontramos frente a una nueva situación de las neurociencias. Ya no se trata de teorías aisladas que confluyen en la explicación del mismo fenómeno, sino que se entiende que el fenómeno obedece a diferentes componentes, obteniendo un más claro entendimiento del proceso que subyace a la conducta humana (Butman, 2001).

La *cognición social*, cuya definición todavía se encuentra en estudio, se define como el conjunto de operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales. Incluye los procesos implicados en la percepción, interpretación y generación de respuestas ante las intenciones, disposiciones y conductas de otros (Ostrom, 1984; Brothers, 1990).

Comprende los procesos cognitivos implicados en cómo la gente piensa sobre ella misma, los demás, las situaciones y las interacciones sociales (Penn y cols., 1997a); y permite a la persona entender, actuar y beneficiarse del mundo interpersonal (Corrigan y Penn, 2001). Según Green y colaboradores (2005), son los procesos implicados en cómo se elaboran las inferencias sobre las intenciones y creencias de otras personas, y cómo se sopesan factores situacionales sociales al hacer dichas inferencias. Estas definiciones caracterizan a la cognición social como uno de los componentes fundamentales de la conducta social.

Desde una perspectiva evolucionista, la cognición social es el proceso cognitivo que permite, tanto a los humanos como a los animales, interpretar adecuadamente los signos sociales y responder de manera apropiada, en consecuencia con las diversas y flexibles conductas sociales (Adolphs, 1994). Sin embargo, se considera a los seres humanos distintos del resto de las especies animales debido a un gran número de conductas y facultades cognitivas. Por ejemplo, los *Homo sapiens* son la única especie capaz de convertir símbolos arbitrarios en un lenguaje mediante el cual se expresan un infinito número de ideas; también pueden desarrollar y mejorar cotidianamente habilidades naturales como las matemáticas; y pueden suprimir de forma inmediata deseos y/o tendencias prepotentes indefinidamente en pos de objetivos abstractos a llevarse a cabo en un futuro lejano.

Aunque existen varios ejemplos de sociabilidad en otros animales, -desde otros primates a insectos sociales como las abejas o las hormigas-, la escala y la complejidad de las habilidades sociales humanas superan ampliamente a las presentes en los primates más cercanos (Byrne y Whiten, 1988; Ristau, 1991). Además, muchas de estas habilidades, como reconocerse a uno mismo como un agente mental capaz de inferir los estados psicológicos de otras personas (incluso cuando las creencias de los otros entran en conflicto con las propias), no se han evidenciado aún de forma consistente en otros animales (Gallup, 1985; Povinelli y cols., 1991), sugiriendo que los humanos tendrían su propia adaptación a aspectos particulares de la cognición social.

De hecho, aunque aún es un tema en discusión, la aparente ausencia de habilidades cognitivas sociales en otros animales, junto con la importancia de la interacción social en la vida humana, ha hecho que algunos investigadores sugieran que la cognición social representa el foco primario del cambio evolutivo en humanos (Tomasello, 1999; Kamil, 2004).

1.2.2 Componentes de la cognición social:

La falta de un acuerdo completo sobre los términos, definiciones y subcomponentes de la cognición social en la esquizofrenia, resulta en que el tema continúe siendo objeto de debate, y esto impide una comunicación fluida y una eficaz comparación en este campo del conocimiento. Si bien la cognición social se diferencia de la cognición no social (neurocognición) y del funcionamiento social como concepto delimitado, abarca distintos componentes sobre cuyo número tampoco hay un acuerdo pleno aún. Sin embargo, extrayendo el común denominador de las distintas propuestas se incluyen como parte de lo que es la cognición social a las siguientes dimensiones: el *procesamiento emocional*, la *teoría de la mente*, la *percepción social*, el *esquema social*, y *estilo o sesgo atribucional* (Brekke y cols., 2005; Green y cols., 2005). Mientras que en esta Tesis se utilizaron en la indagación de la cognición social las dos primeras dimensiones (procesamiento emocional y teoría de la mente) que recibirán por tanto una consideración más exhaustiva, a los fines de completar el tratamiento del tema se enunciarán también las otras dimensiones de este concepto.

- a. El *procesamiento emocional* hace referencia a todos aquellos aspectos que están relacionados con percibir y utilizar emociones (Green y cols., 2005). Según Feldman-Barrett y Salovey (2002), depende de varias habilidades que todavía se encuentran en estudio.

Un importante modelo de procesamiento emocional, desarrollado por Salovey y Sluyter (1997), define a la inteligencia emocional como un conjunto de habilidades que combinan la cognición con la emoción. Este modelo incluye cuatro componentes de procesamiento emocional: *identificación de emociones* (habilidad para reconocer el estado emocional propio y ajeno); *facilitación de emociones* (habilidad para generar una emoción y luego realizar razonamientos a partir de dicho estado emocional); *comprensión de emociones* (habilidad para entender emociones complejas y la transición de emociones en diferentes niveles de complejidad); y *manejo de emociones* (habilidad para regular las emociones propias y ajenas).

El procesamiento emocional se encuentra asociado a la neurocognición, sugiriendo que para una neurocognición intacta es necesario una correcta percepción de emociones, y de la misma manera a la inversa (Schneider y cols., 1995; Bryson y cols., 1997). Asimismo, también es razonable pensar que una reducida capacidad para percibir una emoción en otros podría generar un compromiso en las interacciones sociales.

El conocimiento empírico en este aspecto de la cognición social se ha nutrido fundamentalmente de estudios sobre la percepción de la expresión afectiva facial de otras personas (Kohler y cols., 2000; Penn y Combs, 2000; Hall y cols., 2004). Los seres humanos poseen la capacidad de reconocer las emociones manifestadas en las distintas expresiones faciales desde los seis meses de edad. Entre las estructuras cerebrales implicadas destacan la corteza temporo-occipital, en especial la circunvolución fusiforme, las zonas orbito-frontales y parietal derecha, la amígdala (especialmente cuando se refiere a expresiones de emociones básicas adversivas como el miedo o el asco), y los ganglios basales. Se estima que después de la presentación del estímulo facial, la primera respuesta ocurre a los 50 milisegundos, mientras que el análisis completo de la información requiere al menos 500 milisegundos. La prueba más reconocida para evaluar emociones básicas en expresiones faciales se llama “test de afecto facial” (del inglés *Pictures of Facial Affect*; Ekman, 1976; Ekman y Friesen, 1976); y en las últimas décadas se han desarrollado otras más usadas actualmente, tal como el “test de caras” (del inglés *Faces Test*; Baron-Cohen y cols., 1997).

- b. **Teoría de la mente** (ToM, *Theory of Mind*) es un término propuesto por Premack y Woodruff (1978) en sus estudios con chimpancés, y se define como la habilidad para comprender y predecir la conducta de otras personas, sus conocimientos, sus intenciones, y sus creencias (Green y cols., 2005). Desde este punto de vista, este concepto se refiere a una habilidad *heterometacognitiva*, ya que se hace referencia a cómo un sistema cognitivo logra conocer los contenidos de otro sistema cognitivo.

Los mecanismos mediante los cuales representamos y predecimos el comportamiento de otras personas ha sido visto desde diferentes perspectivas teóricas enumeradas a continuación:

- La *perspectiva modular* (Fodor, 1983) consiste en proponer la existencia de una teoría de la mente independiente. Al igual que con otras capacidades cognitivas, se presupone que la teoría de la mente se limita al procesamiento únicamente de la información con contenido social. Desde esta perspectiva surge el llamado “procesador de selección” por el cual la información contextual relevante se separa de la irrelevante.
- La *perspectiva teoría – teoría o “metarrepresentacional”* (Perner, 1991) representa un modelo no modular que sugiere que durante la infancia se adquieren distintos niveles de habilidades representacionales. El hecho de tener auténticas metarrepresentaciones permite teorizar acerca de las representaciones de los otros. Esta perspectiva puede aportar mayor economía y generalización de la predicción, o encaja mejor con información que está codificada lexicalmente. El concepto de Frith sobre un déficit en la teoría de la mente propone que los síntomas de la esquizofrenia se explican por la presencia de una representación cognitiva errónea de las intenciones de uno mismo y de los demás (Frith, 1992). Frith, por ejemplo, señala que los pacientes con esquizofrenia presentan dificultades para distinguir la objetividad de la subjetividad, y de este modo se mantienen falsas creencias en forma de ideas delirantes. Asimismo, existiría una incapacidad para distinguir los estímulos externos de las intenciones internas, es decir de nuestros síntomas schneiderianos de primer orden, que podrían estar en la base de las experiencias de control y pasividad (Frith, 1992).
- El *modelo de Hardy-Bayle* (1994) propone una teoría de la mente deficitaria en relación con un déficit ejecutivo. Según este modelo, los pacientes con desorganización del

pensamiento, lenguaje, y habilidades sociales son los que peor realizarían las tareas de teoría de la mente porque son incapaces de monitorizar sus propias acciones. La ausencia de representación mental de la propia acción comprometería la capacidad del paciente para asignar estados mentales a las acciones de otras personas. Siguiendo este modelo, el déficit de teoría de la mente se presentaría únicamente en los pacientes con predominio de la desorganización de pensamiento y de lenguaje aunque existen resultados controvertidos al respecto.

- La *teoría de la simulación* observa nuestra habilidad para reconocer y razonar acerca del estado mental de otras personas como un ejemplo de una experiencia de proyección (Rizzolatti y cols., 2001). Se ha demostrado por estudios de neuroimágenes que el acto de imitar la acción de otra persona mediante la observación, activa la corteza premotora. Dicha activación es somatotópica en relación con la parte del cuerpo que se está observando realizar la acción, incluso aunque el observador no la esté realizando (Hutchison y cols., 1999). Esta teoría podría ser la única opción en casos en los que la información no está claramente codificada en el lenguaje, y sólo se puede predecir la conducta de otra persona utilizando los mismos procesos mentales que ella. La simulación ha encontrado su desarrollo en los niños, especialmente en la evolución de la habilidad de imitar expresiones faciales espontáneamente (Meltzoff y Moore, 1977), y tiene un sustento neurobiológico reciente a partir del hallazgo del sistema de “*neuronas en espejo*” tanto en humanos (Hutchison y cols., 1999), como en monos (Gallese y Goldman, 1999).

El sistema de “*neuronas en espejo*” fue estudiado a comienzos de la década del 90’, cuando Di Pellegrino y colaboradores (1992) descubrieron en los primates un tipo de neuronas que se activaban cuando realizaban una acción dirigida a una meta (por ejemplo, tomar un objeto), y cuando observaban al evaluador realizar esa misma acción. Este tipo de neuronas fueron apodadas “*neuronas en espejo*” porque su presencia sugiere que son activadas las mismas representaciones de una acción dirigida a una meta tanto cuando uno mismo realiza una acción, como cuando se observa a otro individuo realizarla (Di Pellegrino y cols., 1992). Este descubrimiento es análogo a los hallazgos previos de Kosslyn y colaboradores (2001) que indicaban que la percepción visual y la imaginación visual se corresponden con el mismo código en la corteza visual.

Se ha sugerido que el sistema de “*neuronas en espejo*” podría subyacer a funciones cognitivas con un espectro tan amplio como el lenguaje y la teoría de la mente (Carr y cols., 2003; Wilson y cols., 2004). Por ejemplo, algunos estudios sugieren que el sistema de neuronas en espejo juega un importante rol en la comunicación no verbal como gestos, expresiones faciales, y posturas (DePaulo, 1992), aunque esta relación podría ser más consistente si se encontrara activación de las neuronas en espejo en conductas dentro de un escenario más amplio, y que se sostenga en el tiempo a pesar de que los participantes no estén prestando una atención focalizada en el comportamiento.

Desde el punto de vista de la psicopatología, Baron-Cohen (1985) basado en la observación de niños autistas supuso que varios de los síntomas observados en estos pacientes se derivan de alteraciones en la construcción de la teoría de la mente. Estudios recientes han mostrado que las alteraciones de la teoría de la mente no se presentan exclusivamente en el espectro autista, sino que pueden ser observados en los diferentes cuadros clínicos derivados de alteraciones funcionales del lóbulo frontal, incluyendo la esquizofrenia (Frith, 1992; Corcoran, 2001; Brüne, 2005).

La ontogenia del módulo de la teoría de la mente, como lo denomina Baron-Cohen, se realiza conjuntamente con el proceso de maduración cerebral, porque requiere del desarrollo de estructuras cerebrales y de la formación de redes neuronales precisas. Brüne y colaboradores (2007), en referencia a la ontogenia de la teoría de la mente descrita por Baron-Cohen, describe que hacia los seis meses de edad el infante es capaz de distinguir el movimiento entre objetos animados e inanimados y cerca del año de edad desarrolla la capacidad de formar una representación tríadica (del inglés *joint attention*) formada por su propia percepción, la percepción de un agente (por ejemplo, la madre) y el objeto, siempre y cuando el objeto se encuentre en el campo visual del niño. Entre los 14-18 meses, el niño es capaz de dirigir la mirada hacia un agente que lo mire fijamente y comienza a entender sus estados mentales de deseo e intención, así como la relación causal entre las emociones y los logros (Saxe y cols., 2004).

Al caminar, entre los 18 y 24 meses, descubre la diferencia entre realidad y “hacer que”, siendo esta capacidad identificada como “desacoplamiento” (Leslie, 1987); en otras palabras es capaz de distinguir entre la representación de un evento real y la representación de un estado hipotético (por ejemplo, un pensamiento) y, además, puede reconocerse al

mirarse en el espejo, y algunos meses más tarde, puede decir *Yo pienso*. A partir de esta edad, y sobre la base de las adquisiciones previas que hemos comentado, se inicia el desarrollo ontogénico de la teoría de la mente.

Se han descrito varios estadios fundamentales en el desarrollo de la teoría de la mente en el ser humano que describiremos brevemente a continuación y que se conocen como creencias de primer orden, creencias de segundo orden, la capacidad de comprender metáforas, discursos con doble sentido, chistes o sarcasmo, y una fase de entendimiento y reconocimiento de errores sociales o “metidas de pata” llamadas *faux pas*.

Las creencias de primer orden se adquieren hacia los 4-5 años de edad, y corresponden a la habilidad para entender que alguien puede tener una creencia falsa sobre la situación del mundo, y que dicha creencia puede ser diferente a la nuestra (Baron-Cohen y cols., 1985; Happé, 1995; Wellman y cols., 2001). Una manera de medir las falsas creencias de primer orden es con la prueba conocida como “Sally y Anne” (Wimmer y Perner, 1983) en donde se toman dos muñecas, Sally y Anne, y se representa una historia delante de un niño. La muñeca Sally tiene una caja, y Ana una cesta con tapa. Sally toma una bolita, la mete en la cesta, y sale de la habitación. Entonces Ana saca la bolita de la cesta, y la introduce en la caja. Sally vuelve a entrar, y el experimentador le pregunta al niño “¿Dónde buscará Sally la canica?”. Si el niño tiene las creencias de primer orden ya incorporadas, deberá decir que Sally buscará la bolita en la cesta (donde ella la guardó), si no la tiene desarrollada, indicará que la muñeca buscará la bolita en la caja (donde realmente está).

Las creencias de segundo orden se alcanzan entre los 6-7 años, y se denomina la fase de creer en lo creído (en inglés *belief about belief*; Wimmer y Perner, 1983; Perner y Wimmer, 1985). Hace referencia a la habilidad más compleja de entender que alguien puede tener una creencia falsa sobre la creencia de otra persona.

Por otra parte, las metáforas y la ironía/sarcasmo implican la capacidad de ir más allá del significado literal de una expresión, y los niños no pueden entenderlas claramente antes de los 6-7 años (Ackerman, 1981), como así tampoco pueden distinguir los chistes o el doble sentido antes de esa edad (Sullivan y cols., 1995). Una prueba que evalúa estos aspectos de la cognición social validada y utilizada en varios estudios es el “test de historias ToM” (del inglés *Theory of Mind Task*; Happé y cols., 1999), donde se plantean historias

con estos componentes, situándonos en un tercer nivel de complejidad de la teoría de la mente, ya que estas situaciones se centran en la capacidad de extraer un significado en función de un contexto social particular, lo que conllevaría la necesidad de una “coherencia central o global” que debe superar la literalidad para generar un significado determinado en un contexto concreto. Para Happé, este déficit en la coherencia central sería más universal y persistente que la inhabilidad para atribuir estados mentales (falsas creencias). Estudios con tomografía por emisión de positrones han demostrado que este tipo de tareas, como el test de historias ToM, produce un incremento del flujo cerebral en la corteza prefrontal medial (CPFm) izquierda (área de Brodmann 8; Fletcher y cols., 1995), y una activación significativa en la corteza del cíngulo posterior. Asimismo, en una revisión llevada a cabo por Frith (2003), se sostiene que la CPFm es la encargada de diferenciar las representaciones de los estados mentales de la representación de situaciones físicas, que la circunvolución temporal superior (CTS) participaría de la detección y la anticipación de la conducta del otro, y que los polos temporales guardarían más relación con el acceso al conocimiento social del argumento de la historia.

Todavía más complejo es el entendimiento de una situación “*faux pas*”, que sucede cuando una persona dice algo inapropiado, sin saber (o entender) que no debería decirlo. Dicho de otro modo, comprender un *faux pas* implica tener la capacidad de entender y reconocer situaciones que la gente puede equivocarse en forma inconsciente (metida de pata). Entender un *faux pas* requiere de una habilidad de teoría de la mente más avanzada en el neurodesarrollo de una persona porque requiere que el individuo posea una representación mental de que la otra persona que ha afirmado algo falso, y no es consciente de que no debió haber dicho lo que está expresando, y una segunda representación de que la persona que escucha puede sentirse insultado o herido con lo que la otra persona está expresando. Ambas representaciones requieren de estados cognitivos (pensamientos) y de la capacidad de inferir cómo se va a sentir la persona (empatía). Las situaciones de *faux pas* no pueden ser entendidas antes de los 9-11 años de edad (Baron-Cohen y cols., 1999).

En el año 1999, Baron-Cohen y colaboradores propusieron una prueba llamada “test de *Faux Pas*” para la valoración de la sensibilidad social y que permite diferenciar la ejecución de niños normales de la ejecución de niños afectados por el síndrome de Asperger

(Baron-Cohen y cols., 1999). Existen varios trabajos posteriores que han planteado la sensibilidad de esta prueba en pacientes con daño cerebral frontal izquierdo (Stone y cols., 1998), en pacientes con lesiones bilaterales de amígdala (Stone y cols., 2003), así como en también en sujetos afectados por epilepsia frontal (Farrant y cols., 2005).

Las diferencias entre el procesamiento emocional y la teoría de la mente han sido cuestionadas últimamente, con algunos datos que indican que están intrínsecamente relacionadas (Ochner, 2008). La evaluación de la intención o estado mental de otra persona involucra no sólo la valoración del estado emocional del otro, sino también la propia respuesta emocional (Ochner, 2008). Esto es más evidente en pruebas que involucran el reconocimiento de emociones o estados mentales complejos en una expresión facial o en una mirada, ya que generalmente se utilizan en la medición de ambas variables (Ochner, 2008).

Por ejemplo, Baron-Cohen y colaboradores crearon asimismo el “test de ojos” (del inglés *Reading the Mind in the Eyes*; Baron-Cohen y cols., 2001), que se propone como un test más avanzado que el “test de caras” ya que implica el reconocimiento de un léxico que hace referencia a emociones y estados mentales más complejos que, por ejemplo, la alegría o la tristeza. Además, basándose en la expresión de los ojos, el sujeto debe “completar” la expresión facial acompañante a la mirada, y también debe identificar la emoción que le genera esa expresión, lo que constituye la empatía (Ross, 1998). Es por estas razones que, si bien este test ha sido clasificado en algunos estudios como un test de procesamiento emocional (Fertuck y cols., 2009), actualmente se lo considera como un test de teoría de la mente (Russell y cols., 2000). Asimismo, Platek y colaboradores (2004) observaron en un estudio de neuroimágenes que el test de ojos se encontraba vinculado a la activación de regiones frontales bilaterales, sobre todo la CPFm bilateral, la CTS izquierda, el polo temporal y la circunvolución frontal superior (CFS) medial.

Además, se ha observado que el deterioro en ToM está asociado a una baja ejecución en tareas que requieren un procesamiento contextual, esto es, un procesamiento del contexto visual-perceptivo (Schenkel y cols., 2005). Este tipo de procesamiento está directamente asociado con otro elemento que conforma la cognición social: la *percepción social*.

- c. La *percepción social* se asocia a las capacidades para valorar roles y reglas sociales (intimidad y estatus), como así también el contexto social. Estas valoraciones se basan fun-

damentalmente en procesos perceptivos que deben dirigir la atención de la persona hacia aquellas señales sociales clave, que le ayudarán a situar e interpretar adecuadamente las situaciones en las que pueda verse envuelto. En todo ese proceso el contexto es crítico, con un tipo de percepción que requiere “leer entre líneas” (Penn y cols., 1997a).

La percepción social implica dos fases. La primera es la identificación o categorización inmediata de la conducta, y la segunda decide si la conducta observada se debe a estados estables o a factores situacionales (Newman y Uleman, 1993; Bellack y cols., 1996). Esta última fase es más compleja y requiere un análisis inferencial o atribucional.

Hasta el momento no se creado una prueba específica que se utilice para evaluar la percepción social, pero es un componente presente en muchas otras pruebas de cognición social. Por ejemplo, para estudiar la percepción social en los pacientes con esquizofrenia se han utilizado fundamentalmente estudios centrados en el procesamiento del contexto y de las señales verbales, físicas, e interpersonales (Penn y cols., 2002; Mah y cols., 2004).

- d. El cuarto componente de la cognición social, muy ligado a la percepción social, es el **esquema social** (Corrigan y Green, 1993; Green y cols., 2005). Se refiere a la capacidad para identificar los componentes que pueden caracterizar una determinada situación social. Básicamente se consideran cuatro componentes básicos: acciones, roles, reglas y metas. Éstos actúan como guía en las situaciones sociales (por ejemplo, entrar en un restaurante y pedir la comida). Un ejemplo de prueba que evalúa estos esquemas sociales es la versión revisada del “test de secuenciación de esquemas” (del inglés *Schema Component Sequencing Task-Revised*; Corrigan y Addis, 1995).
- e. El último de los componentes de la cognición social es el **estilo atribucional**. Las atribuciones hacen referencia a la manera por la cual uno explica las causas de los desenlaces positivos y negativos. Gran parte del trabajo sobre atribuciones, aplicado a las poblaciones clínicas, tiene su origen en la revolucionaria investigación llevada a cabo por Seligman y colaboradores que afirmaron que los individuos con depresión realizan atribuciones internas, estables, y globales para los acontecimientos negativos (Abramson y cols., 1978). Una de las pruebas para evaluar los sesgos cognitivos descritos es el “cuestionario de intenciones ambiguas” (AIHQ, del inglés *Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire: A new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia*; Combs y cols., 2007).

1.2.3 Neurobiología de la cognición social:

Recientemente, la investigación en neurociencias ha puesto su atención en comprender las maneras en que el cerebro da lugar a las habilidades sociales humanas. Es de particular interés, tanto para psicólogos cognitivos sociales tradicionales como para neurocientíficos cognitivos, conocer si los procesos que dan lugar a la cognición social son un subgrupo de procesos cognitivos más generales, o si existen procesos cognitivos sociales específicos (Ostrom, 1984; Adolphs, 1999, 2001; Blakemore y cols., 2004). Blakemore se pregunta al respecto: ¿son suficientes ciertos procesos neurocognitivos generales como la percepción, el lenguaje, la memoria y la atención para explicar la conducta social; o por encima de ellos existen otros procesos específicos de interacción social? (Blakemore y cols., 2004). A continuación se detallarán tres distintas, pero interconectadas, aproximaciones que intentan dar un respuesta válida a esta compleja pregunta: las *neurociencias cognitivas*, los *estudios con pacientes con trastornos neurológicos y/o psiquiátricos*, y las *neuroimágenes*.

Según las *neurociencias cognitivas*, la neurocognición y la cognición social están íntimamente relacionadas, pero esta última no se deriva necesariamente de la primera (Corrigan y cols., 1994). La neurocognición representa una condición necesaria, pero no suficiente, para un adecuado proceso cognitivo social. La neurocognición se diferencia de la cognición social principalmente por el tipo de estímulos procesados, pues utiliza estímulos que carecen de contenido social; su material son, por ejemplo: números, letras, figuras geométricas (Corrigan y Toomey, 1995), que tienden a ser afectivamente neutros y estáticos (sílabas sin sentido, dígitos presentados brevemente, y tonos auditivos).

Los estímulos sociales, por su parte, tienden a ser personales y a mutar con el tiempo (Forgas, 1995). Fiske y Taylor (1991) señalan algunas de las características de los estímulos sociales, que son personas en lugar de objetos o conceptos abstractos: las personas influyen en su entorno de forma intencionada e intentan controlarlo de acuerdo a sus propios propósitos, y los objetos no; las personas son al mismo tiempo percibidas y perceptoras (cuando juzgamos a alguien, también él puede juzgarnos a nosotros); las personas se parecen más entre sí que a cualquier objeto, y por eso los demás pueden proporcionarnos más información sobre nosotros mismos; entre otras.

Otros autores afirman que los aspectos claves de la cognición social no dependen de procesos sociales específicos, sino de algunas muy generales y poderosas habilidades cognitivas que son

únicas en nuestra especie, y son utilizadas en muchos otros contextos además de cognición social. Nuestra capacidad de control ejecutivo sobre la cognición, o de metarepresentación, permite no sólo aspectos complejos de la cognición social, sino también otras habilidades únicamente humanas también: lenguaje simbólico, sintaxis, planeamiento futuro, y memoria episódica, entre otros (Suddendorf, 1999). Los cambios más importantes que han tenido lugar en la evolución del cerebro homínido se han debido a la expansión de nuestras capacidades cognitivas generales, particularmente las relacionadas con los lóbulos frontales.

En segundo lugar, los *estudios de pacientes con alteraciones neurológicas o psiquiátricas* sugieren la relativa independencia de la cognición social respecto a otros aspectos de la neurocognición. Por ejemplo, los pacientes con lesiones en la corteza frontal o prefrontal (Anderson y cols., 1999) y los individuos con autismo altamente funcional y síndrome de Asperger (Heavey y cols., 2000; Klin, 2000), muestran déficits en la cognición social que no tienen relación con las capacidades cognitivas. Por el contrario, pacientes con el Síndrome de Williams pese a tener un nivel de inteligencia por debajo de lo normal, tienden a ser extrovertidos y sociales (Jones y cols., 2000); y en los pacientes con prosopagnosia se observa a menudo una disociación similar entre la cognición social y las habilidades cognitivas no sociales (Kanwisher, 2000). Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que existen módulos neuronales específicos dedicados al procesamiento de la información social y que podrían tener un significado evolutivo (Fiddick y cols., 2000).

Por otra parte, las *neuroimágenes* también intentan dar respuesta a la pregunta de si son suficientes ciertos procesos neurocognitivos generales para explicar la conducta social. Ellas revelan los sistemas cerebrales involucrados en distintas tareas sociales, en la misma o diferentes áreas cerebrales, y cuánto se superponen esos sistemas con áreas involucradas en funciones cognitivas generales (Adolphs, 1999; 2001).

Como bien se sabe, los lóbulos frontales se han considerado cruciales en cuanto a su función en las conductas más específicamente humanas como la autoconciencia, la personalidad, la inteligencia, o el juicio moral (Alexander y cols. 1989). Las áreas relacionadas con el procesamiento social son variadas y los circuitos más diversos aún. Pueden identificarse como áreas y estructuras de procesamiento cognitivo social a la CPF ventral y algunas estructuras límbicas y paralímbicas como la amígdala, la ínsula y polos temporales (Butman, 2001), junto con áreas y estructuras que procesan elementos básicos que facilitan o impulsan la elaboración social más

compleja, así como también la emisión de comportamientos desencadenados por la emoción (corteza motora, ganglios basales, y tronco encefálico; Adolphs, 2001). A continuación se detallarán aquellas áreas involucradas en dichos procesos:

- ***Corteza prefrontal medial (CPFm)***: Su principal función, junto con la corteza orbitofrontal, es regular la conducta en casos de cooperación social, comportamiento moral y agresión social, es decir, se activa con la trasgresión de normas (Adolphs, 2003). Asimismo participa en los procesos llevados a cabo en la teoría de la mente (Stone y cols., 1998; Adolphs, 2001; Bechara, 2002; Igliori y Damasceno, 2006), y se relaciona con la interacción de sistemas motores, emocionales, atencionales, y de memoria de trabajo (Damasio, 2006). Por ejemplo, en un estudio con tomografía por emisión de positrones (PET), Brunet y colaboradores (2000) hallaron que la CPFm derecha se activa como parte de un complejo patrón de actividad cerebral en tareas de teoría de la mente no verbal. Asimismo, la experiencia clínica y la bibliografía señalan que las lesiones del hemisferio derecho producen alteraciones del uso pragmático del discurso, afectación del lenguaje no verbal, incapacidad para comprender el sarcasmo o la ironía, incapacidad de empatizar, y en definitiva todas aquellas capacidad que impliquen inferencias o atribuciones (Siegal, y cols., 1996; Winner y cols., 1998; Happé y cols., 1999; Blakemore y Decety, 2001).
- ***Corteza prefrontal ventromedial (CPFvm)***: Se la considera el eje de los procesos involucrados en la teoría de la mente, como la detección de un “*faux pas*” (MacPherson y cols., 2002; Saxe y Baron-Cohen, 2006). Se encarga de otorgar el valor emocional a los actos que ejecuta la corteza prefrontal dorsolateral y de realizar la representación emocional de las metas cuando el desencadenante inmediato de éstas se encuentra ausente (Butman, 2001). También se encuentra vinculada a la memoria de trabajo emocional, la cual interactúa con la memoria de trabajo convencional (Butman, 2001), pero incluye los componentes emocionales de las metas y los procesos de toma de decisiones.

Por otra parte es un punto de asociación entre las situaciones complejas y el estado adaptativo del individuo (Bechara y cols., 2000), para lo cual integra las categorías de eventos que se han guardado en las cortezas asociativas (memoria de trabajo), las estructuras efectoras de la respuesta emocional (que se encuentran en el tronco encefálico) y las áreas encargadas de la representación de sentimientos (que incluyen la ínsula, la corteza parietal y el cíngulo; Bechara, 2002).

Debido a lo explicado anteriormente, se la considera un área clave en la hipótesis del marcador somático (Damasio, 2006). Este planteamiento de Damasio hace referencia a la utilización que hacen las personas de la información visceral y músculo esquelética (Bechara y cols., 2000), relacionada con experiencias pasadas, para tomar decisiones sobre los actos a emitir, por lo cual se propone que la elección de una respuesta no siempre es un proceso racional aunque parta del conocimiento que se tenga sobre la situación, las alternativas de acción y las consecuencias de cada una de éstas a corto y largo plazo (Damasio, 2006).

- **Corteza prefrontal dorsomedial (CPF_{dm}):** En esta área se realiza la codificación de la información social para ser recordada con posterioridad (Lieberman, 2007), mientras que el mismo proceso, pero con información no social, se lleva a cabo en el hipocampo.
- **Corteza orbitofrontal (COF):** Esta área se encarga de inhibir aquellos estímulos emocionales negativos, que son considerados irrelevantes para una determinada situación (Bechara, 2002; Beer y cols., 2006), y de emitir respuestas ante la trasgresión de normas morales (Mercadillo y cols., 2007). Se ha observado que lesiones en ésta área dificultan la identificación de equivocaciones sociales o *faux pas*, los estereotipos, y la situación adecuada según las reglas sociales; asimismo, impiden la toma de decisiones a partir de los marcadores somáticos y la respuesta ante el castigo (Adolphs, 2001; 2003). Lo anterior se debe a la incapacidad para relacionar la experiencia emocional con claves situacionales que aseguren la toma de decisiones adaptativas al predecir las consecuencias de la conducta (Windmann y cols., 2006).
- **Corteza lateral orbitofrontal o circunvolución frontal inferior (CFI):** Se propone que es necesaria para evaluar la relevancia contextual de información emocional para la toma de decisiones (Beer y cols., 2006), y también participa además en la expresión de la ira y la inhibición de respuesta (Bechara, 2002).
- **Ínsula:** Su localización le facilita las conexiones con el sistema límbico (incluyendo hipocampo, área entorrinal y amígdala) al que integra con zonas somatosensoriales con las que interviene en la interpretación de signos emocionales evidentes, lo que a su vez facilita la empatía (Butman, 2001). Es un sistema de inspección interoceptiva y un lugar de memoria de experiencias somáticas intensas (Mercadillo y cols., 2007) como el asco y otras sensaciones viscerales, que podrían interpretarse como marcadores somáticos.

- **Cíngulo:** Provee la información necesaria para que se realice el control consciente de la emoción y el comportamiento moral (Adolphs, 2003) a través de la recuperación de la información y la imaginación de situaciones emocionales. Su lesión puede generar mutismo akinético, forma extrema de pérdida de motivación para la acción, y parece estar relacionado con el monitoreo de errores y respuestas ante situaciones conflictivas (Adolphs, 2001). El cíngulo anterior está involucrado en el estrés emocional y en el dolor físico o social. Se relaciona con la región rostral de la corteza prefrontal pues envía información que permite a ésta tomar decisiones sobre la necesidad de responder ante una situación novedosa, por lo cual se le considera un sistema de alarma automática.
- **Corteza somatosensorial:** En ella se realiza la representación perceptual del estímulo (Adolphs, 2003), lo que permite tener un panorama de lo que sucede en el cuerpo (Damasio, 2006), para enviar información a la corteza prefrontal y así tomar decisiones conscientes. Asimismo, el daño en la corteza somato-sensorial imposibilita la habilidad para reconocer estados mentales o emociones complejas en expresiones faciales (Adolphs y cols., 2000). Estudios de neuroimágenes funcionales también avalan el rol de la cortezas relacionadas con el área somatosensorial derecha en la representación de las acciones que observamos realizar a otras personas, como diferentes a las que realizamos nosotros (Ruby y Decety, 2003).
- **Estriado ventral:** Se activa con aspectos motivacionales del atractivo de un rostro y se relaciona con el comportamiento moral (Adolphs, 2003).
- **Polo temporal:** Esta área participa en los procesos de teoría de la mente (Bechara, 2002), elaboración de juicios morales simples, rememoración de eventos autobiográficos con contenido emocional y, en conjunto con la ínsula y el precúneo, forma un circuito de atribución emocional (Mercadillo y cols., 2007).
- **Circunvolución fusiforme y circunvolución temporal superior (CTS):** La circunvolución fusiforme, también llamada occipitotemporal medial (parte de la circunvolución lateral del lóbulo temporal) o área fusiforme de rostros, procesa propiedades estructurales y estáticas de las caras (Adolphs, 2003). En conjunto con la amígdala y el hipocampo, se activa ante la presentación de rostros que expresan miedo (Fenker y cols., 2005), lo que sugiere la existencia de un circuito de procesamiento de información en el que estos últimos recuperan memorias emocionales guardadas en la circunvolución fusiforme. De esta forma

colabora con la identificación de estados emocionales y, por lo tanto, con la elaboración de la teoría de la mente.

La circunvolución temporal superior también está involucrada en el procesamiento de la expresión facial (especialmente de la mirada) y la percepción de la voz; además está relacionada con el comportamiento moral (Adolphs, 2003; Marcadillo y cols., 2007).

- ***Unión temporoparietal (UTP) derecha:*** Esta región abarca la circunvolución supramarginal, la zona caudal de la circunvolución temporal superior y partes dorso-rostrales de la circunvolución occipital. Asimismo, recibe información del área lateral y posterior del tálamo, como así también de las áreas visuales, auditivas, somatosensoriales y límbicas; y también tiene conexiones recíprocas con la corteza prefrontal y los lóbulos temporales. Esta región se encuentra asociada a una gran variedad de tareas cognitivas sociales, como por ejemplo la capacidad de tomar perspectiva en una determinada situación (Ruby y Decety, 2003), la empatía (Lamm y cols., 2007), y la teoría de la mente (Saxe y Wexler, 2005; Lawrence y cols., 2006). Esto llevó a la especulación de que la UTP derecha sea un área especializada en la capacidad humana para leer los estados mentales cognitivos y afectivos de otras personas (Saxe, 2006).

Asimismo, la UTP derecha también es relevante en la capacidad para distinguirse a uno mismo de otras personas (Decety y Sommerville, 2003). De hecho, varios estudios que estudiaron el sentido de “agencia” (capacidad mediante la cual sentimos que somos quienes provocamos nuestras propias acciones, deseos o pensamientos), mediante la comparación entre signos sensoriales auto-producidos vs. producidos externamente, han observado una activación consistente de este área (Ruby y Decety, 2001; Farrer y Frith, 2002; Farrer y cols., 2003).

- ***Amígdala:*** Esta área es reconocida por su participación en el procesamiento de emociones básicas ante la presencia de estímulos ambientales, y no de aquellos generados por imágenes mentales (Bechara, 2002); como así también de emociones sociales que sólo tienen sentido enmarcadas en una situación social (Adolphs y cols., 2002). En la amígdala se lleva a cabo la valoración del contenido emocional de los estímulos perceptivos (Butman, 2001), ya que interfiere en procesos de memoria, atención y toma de decisiones relacionadas con la interacción social (Adolphs, 2003), mientras es regulada por la

corteza prefrontal, la cual inhibe su respuesta cuando lo considera necesario (Adolphs, 2003).

El conocimiento sobre la intervención de la amígdala en el comportamiento social puede rastrearse hasta los experimentos de Kluver y Buci (1939), aunque los grandes avances respecto a la misma, se han presentado gracias a los estudios de Le Doux (2000) sobre las emociones, y particularmente sobre el miedo. La amígdala se encarga de orientar la atención hacia los estímulos potencialmente peligrosos y se activa con rapidez sin necesidad de que exista conciencia de su presencia (Adolphs, 2003). Asimismo, se propone su participación en la identificación de niveles de confianza que pueden tenerse en una persona con sólo mirar su rostro (Adolphs, 2003); y en el reconocimiento de las emociones a partir de la expresión facial (Adolphs, 2001).

1.3 De la neurocognición a la cognición social: determinantes del funcionamiento diario de pacientes con esquizofrenia.

1.3.1 Neurocognición en esquizofrenia:

Los déficits cognitivos están actualmente aceptados como una característica central de la esquizofrenia, más que como un epifenómeno de la enfermedad (Goldberg y cols., 1993; Heinrichs, 2005). Varios de estos déficits cognitivos se manifiestan antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos de la enfermedad (Kremer y cols., 1998; Mohamed y cols., 1999; Brewer y cols., 2005), no son atribuibles a las medicaciones antipsicóticas (Torrey, 2002), persisten a lo largo del curso de la enfermedad y no están vinculados con su duración (Heaton y cols., 2001), y representan un rasgo estable de la misma (Heinrichs y cols. 1997). De hecho, se han reportando importantes déficits cognitivos en más del 50% de pacientes con esquizofrenia (Kelly y cols., 2000), y existe una fuerte evidencia de que los déficits cognitivos se encuentran significativamente correlacionados con un deterioro en las actividades de la vida diaria (Rempfer y cols., 2003; Revheim y cols., 2006), aunque no tanto como los síntomas psicóticos (O’Leary y cols., 2000).

De hecho, los fenómenos “cognitivos” no habían pasado desapercibidos para Kraepelin y Bleuler, quienes como vimos sentaron las bases diagnósticas para este cuadro. El primero describió la dificultad para mantener la atención, su fluctuación, y el fenómeno de la fijación excesiva de la misma en los pacientes con *demencia precoz*. Para él, las perturbaciones de la atención podrían estar vinculadas, por un lado, a la pérdida del interés y la motivación por las cosas en cuanto falla emocional, y por otro, al debilitamiento de la esfera volitiva (Kraepelin, 1919). En cuanto a la memoria, Kraepelin refiere que está poco afectada; es de destacar que se refiere fundamentalmente a la memoria de evocación de recuerdos lejanos. Por su parte, Bleuler postula que los trastornos de la atención son secundarios a la falta de motivación afectiva y al trastorno asociativo. Describe además el fenómeno de “atención pasiva”. Sin embargo, en la memoria no describe mayores alteraciones (Bleuler, 1911).

Tal como muestra la tabla 1.1, la prueba más convincentes de la magnitud de las dificultades neurocognitivas de los pacientes con esquizofrenia es el importante déficit que pueden alcanzar, llegando a dos desviaciones estándar por debajo de los controles sanos (Harvey y Keefe, 1997; Heinrichs y Zakzanis, 1998).

Déficits graves (2-3 desviaciones estándar por debajo de la media ^b)	Déficits moderados (1-2 desviaciones estándar por debajo de la media)	Déficits leves (0.5-1 desviaciones estándar por debajo de la media)	Sin déficit
Aprendizaje en serie	Déficit de atención	Habilidades perceptivas	Lectura y reconocimiento de palabras
Funcionamiento ejecutivo	Recuerdo a largo plazo	Memoria de reconocimiento retardada	Memoria episódica a largo plazo
Vigilancia	Habilidades visomotoras	Denominación de figuras	
Velocidad motora	Lapso/duración de memoria inmediata	Coficiente intelectual verbal y global.	
Fluidez verbal	Memoria de trabajo		

Tabla 1.1 Déficits cognitivos en la esquizofrenia y su gravedad ^a (Harvey y Keefe, 1997).

^aLas puntuaciones de gravedad media estimadas están corregidas a partir de la edad y el nivel educativo.

^bLa media hace referencia al nivel medio de rendimiento de individuos normales que son similares en edad y nivel educativo.

En las evaluaciones neuropsicológicas clínicas sólo alrededor del 27% de los pacientes con esquizofrenia (contra el 85% de la población general) son clasificados como no “deficitarios” (Palmer y cols., 1997). Estos pacientes tienden a mostrar los mejores resultados premórbidos y presentan un funcionamiento cognitivo considerablemente inferior al que se esperaría de ellos teniendo en cuenta sus niveles premórbidos y el nivel educativo de los padres. Además, las comparaciones entre gemelos monocigotas discordantes en la esquizofrenia sugieren que la mayoría de los gemelos afectados realizan los exámenes cognitivos peor que los que no padecen la enfermedad (Goldberg y cols., 1990). Por lo tanto, es probable que los resultados de casi todos los pacientes con esquizofrenia se sitúen por debajo del nivel que se esperaría en ausencia de la enfermedad.

A menudo, las pruebas neuropsicológicas evalúan más de un dominio cognitivo, y muchas de ellas no se ajustan claramente a una sólo área de funcionamiento. Así, en la bibliografía, las descripciones del perfil de los déficits cognitivos de la esquizofrenia han sido muy diversas, pero todas coinciden en que estos déficits son características centrales de la enfermedad (Harvey y Keefe, 1997; Green y Nuechterlein, 1999; Gold, 2004).

Algunos investigadores han sugerido que los déficits en algunos de los dominios cognitivos afectados en la esquizofrenia comparten la misma etiología (Nuechterlein y Dawson, 1984; Goldman-Rakic, 1994). Sin embargo, existen estudios que afirman que los perfiles individuales de cada paciente pueden tener variaciones significativas debido a la influencia de múltiples factores como la edad de inicio, el nivel educacional premórbido, el diagnóstico y sus comorbilidades, la evolución de la enfermedad y el contexto psicosocial (Palmer y cols., 1997). Además, otros investigadores han sugerido que los diferentes dominios cognitivos afectados podrían tener distintos sustratos neurobiológicos (por ejemplo, memoria de trabajo *versus* memoria episódica), y por ende responderían a diferentes tratamientos.

Es por esto que es tan importante clasificar las baterías neurocognitivas en diferentes dominios cognitivos, aunque hasta hace unos diez años aproximadamente, la forma en que dichos dominios eran clasificados variaba de estudio en estudio, dependiendo de la preferencia de cada grupo de investigación o de la cantidad de pruebas neuropsicológicas utilizadas, no logrando así un consenso mundial que permitiese la replicabilidad en los hallazgos.

La iniciativa MATRICS

En el año 2002, el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) de Estados Unidos desarrolló la iniciativa de Investigación de la Medición y Tratamiento para el Mejoramiento de la Cognición en Esquizofrenia (MATRICS, del inglés *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) con el objetivo de apoyar el desarrollo de agentes farmacológicos capaces de mejorar las alteraciones neuropsicológicas que se dan en la esquizofrenia (Marder y Fenton, 2004). Esta iniciativa parte de algunas premisas. La primera de ellas sostiene que las anomalías neurocognitivas son padecidas prácticamente por todos los pacientes, lo que las convierte en característica central de la esquizofrenia. Por otra parte, la gravedad de dichas anomalías está fuertemente relacionada con la gravedad de las disfunciones psicosociales en las personas afectadas. Una última premisa es la constatación de que los tratamientos farmacológicos son efectivos en la reducción de síntomas psicóticos, pero sin embargo son relativamente poco efectivos en la reducción del déficit cognitivo y de las disfunciones sociales asociadas.

El principal objetivo de MATRICS era avanzar en el desarrollo de fármacos para tratar el déficit cognitivo en la esquizofrenia. Este avance se encontraba interferido por una serie de

barreras como la falta de consenso sobre cuál era la mejor manera de medir el funcionamiento neurocognitivo en los ensayos clínicos, la preocupación sobre la idoneidad de las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas como únicos indicadores finales en los ensayos clínicos, y la necesidad potencial de medidas secundarias de funcionamiento social (Marder y Fenton, 2004).

Estos encuentros comenzaron a realizarse incluyendo un panel de expertos del mundo académico procedente de universidades estadounidenses, expertos procedentes del NIMH, expertos de la agencia de administración de alimentos y drogas (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) y expertos procedentes de la industria farmacéutica. Los primeros consensos quedaron definidos rápidamente y se pueden resumir de la siguiente manera: 1) promover el desarrollo de nuevos elementos para mejorar la cognición en esquizofrenia, 2) facilitar la regulación y aceptación de la neurocognición en el campo de la esquizofrenia como criterio para la aprobación de fármacos, 3) ayudar a dirigir la atención del poder económico de la industria farmacéutica hacia un objetivo clínico tradicionalmente dejado de lado, y 4) identificar elementos prometedores y apoyar conceptualmente los ensayos clínicos destinados a la cognición en esquizofrenia (Green y cols., 2004).

Uno de los principales desarrollos del MATRICS fue la creación de una batería cognitiva de consenso llamada MCCB (del inglés *Matrics Consensus Cognitive Battery*) para el uso de ensayos clínicos en esquizofrenia, ya que precisamente la ausencia de una batería de dichas características había sido un impedimento para la evaluación estandarizada de nuevos fármacos que remediaran el déficit cognitivo en la esquizofrenia (Kern y cols., 2008; Nuechterlein y cols., 2008). La primera recomendación respecto de la batería fue que el rendimiento cognitivo debía ser evaluado en diferentes dimensiones y no con tests aislados. Además se requería que dichas dimensiones fueran independientes, estuvieran relacionadas con sustratos neuronales conocidos y desempeñaran un papel en el déficit cognitivo de la esquizofrenia. Aunque existía una abundante literatura sobre la estructura y naturaleza del déficit cognitivo, así como de su naturaleza central en la esquizofrenia, no había consenso total sobre cómo examinar dicho déficit a lo largo de las dimensiones cognitivas específicas más habituales en la evaluación neuropsicológica.

Basándose en estas premisas se llegó a un consenso según el cual se determinaron siete dimensiones neurocognitivas que se deberían cubrir en la batería: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje visual, aprendizaje verbal, razonamiento

y resolución de problemas, y cognición social. Además, también se incorporó a la batería la utilización de una puntuación general total obtenida mediante la sumatoria de las dimensiones (Buchanan, 2005; ver tabla 1.2).

DOMINIO COGNITIVO	PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS
Velocidad de procesamiento	Evaluación breve de procesos cognitivos en la esquizofrenia: Codificación de símbolos (BACS).
	Test de trazado Parte A (TMT).
	Test de fluencia semántica: nombres de animales.
Atención / Vigilancia	Test de ejecución continua: Pares idénticos (CPT).
Memoria de trabajo	Escala de Weschler – III: Localización espacial (WMS-III).
	Test de amplitud de letras y números (LNS).
Aprendizaje verbal	Test de aprendizaje verbal de Hopkins – versión revisada (HVLT-R).
Aprendizaje visual	Test breve de memoria visuoespacial – versión revisada (BVMT-R).
Razonamiento y solución de problemas	Batería de evaluación neuropsicológica: Laberintos (NAB).
Cognición social	Test de inteligencia emocional de Mayer-Salovey: Manejo emocional (MSCEIT).

Tabla 1.2 Dominios cognitivos y pruebas neuropsicológicas incluidas en la batería MCCB (Nuechterlein y cols., 2008).

a) **Velocidad de procesamiento:** Muchas pruebas neurocognitivas exigen a los individuos que procesen información rápidamente y pueden verse comprometidas por déficits en la velocidad de procesamiento. La batería MCCB incluye tres pruebas para medir este dominio: el subtest llamado “codificación de símbolos” de la evaluación breve de procesos cognitivos en la esquizofrenia (BACS, *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*; Keefe y cols., 1999), el test de trazado Parte A (TMT, *Trail Making Test*, Bowie y Harvey, 2006), y el test de fluencia semántica (Blair y Spreen, 1989). Véanse los detalles de estas pruebas en las páginas 104 y 105 (Materiales y Métodos).

La reducida velocidad de procesamiento puede afectar la actividad laboral del paciente (Gold y cols., 2002), y el aumento de la latencia en la respuesta puede perjudicar su relaciones

interpersonales e independencia en la vida cotidiana (Wykes y cols., 1990; Evans y cols., 2003). Asimismo, el deterioro de la fluidez verbal puede perjudicar su funcionamiento en contextos sociales y laborales haciendo que la comunicación sea difícil e incómoda.

b) **Atención y vigilancia:** A pesar de la cantidad de estudios realizados, no ha surgido una clara caracterización acerca de la naturaleza de los déficits atencionales en la esquizofrenia. De hecho, algunos autores sostienen que la atención no es en esencia una función cognitiva, sino una “actividad direccional”, que tendría como función facilitadora el desarrollo de los procesos cognitivos propiamente dichos (Penadés y cols., 1999).

Como se ha comentado brevemente antes, Nuechterlein y Dawson, retomando trabajos de la década del 70’, jerarquizan ciertos déficits en el procesamiento temprano de la información—entre otros factores de vulnerabilidad al estrés— en pacientes con esquizofrenia, tanto compensados como en crisis psicóticas agudas, y en poblaciones de alto riesgo (hijos de pacientes con esquizofrenia). Entre ellos destacan déficit en la atención sostenida en tareas con alta carga de procesamiento, déficit atencional entre estímulos auditivos distractores, y déficit en mantener la disposición para realizar una tarea. Postularon que estos trastornos podían ser indicadores duraderos de vulnerabilidad para las recaídas psicóticas (Nuechterlein y Dawson, 1984).

Por otra parte, varias pruebas neurocognitivas exigen funciones de vigilancia, incluso aunque la prueba no sea una medida de vigilancia en sí misma. El término *vigilancia* hace referencia a la capacidad de mantener la atención a lo largo del tiempo (atención sostenida).

En suma, los aspectos atencionales que son disfuncionales en la esquizofrenia son: la atención sostenida (o vigilancia), la atención dividida (a más de un estímulo al mismo tiempo), y procesamiento temprano de la información visual. (Rund y Borg, 1999). Por otra parte, Green afirma que la atención selectiva (concentrarse en un estímulo desechando a otros) es la más afectada (Green, 1998).

Cornblatt y Keilp, en un artículo de revisión, concluyen que el test de ejecución continua (CPT, *Continuous Performance Test*; Cornblatt y cols., 1988) es una medida efectiva para evaluar este tipo de déficit en pacientes con esquizofrenia y de personas con riesgo genético (Cornblatt y Keilp, 1994). El comité MATRICS ha seleccionado un subtest del CPT llamado “pares idénticos” debido a su alta fiabilidad test-retest y la ausencia de efecto techo. Véanse los detalles de esta prueba en la página 105 (Materiales y Métodos).

Los déficits en la atención y vigilancia en esquizofrenia están relacionados con déficits sociales en el funcionamiento del paciente en la comunidad y la adquisición de habilidades (Green, 1996; Green y cols., 2000).

c) **Memoria de trabajo:** Se trata de un sistema de almacenamiento por el cual una representación mnémica es temporariamente mantenida por un breve lapso. Sería la responsable de mantener “en línea” una representación del estímulo cuando éste ya no está en el campo perceptivo y antes de que sea realizada cualquier respuesta motora (por ejemplo, retener un número de teléfono para luego digitarlo; Green, 1998). Asimismo, según Baddeley, el concepto de memoria de trabajo es la capacidad de procesamiento requerida para realizar dos tareas al mismo tiempo (Wykes y cols., 1999). Algunos estudios han encontrado que el déficit de la memoria de trabajo en pacientes con esquizofrenia puede llegar a estar 4 desvíos estándar por debajo de la media normal, mientras que la memoria de trabajo a largo plazo estaría solo a 1 desvío estándar por debajo de la media (Sharma y Antonova, 2003).

El comité MATRICS incluyó en la batería MCCB una prueba de memoria de trabajo visual de la Escala de Weschler llamada “localización espacial” (WMS-III, *Weschler Memory Scale—3rd Edition*; Weschler, 1997) porque es breve y no tiene efecto de práctica. Por otra parte, también se incluyó una tarea de memoria de trabajo verbal llamado test de amplitud de letras y números (LNS, *Letter-Number Span*; Gold y cols., 1997) Esta prueba fue elegida por su alta fiabilidad y porque se ha relacionado con el funcionamiento social. Véanse los detalles de estas pruebas en la página 105 (Materiales y Métodos).

Las dificultades con la memoria de trabajo han sido descritas por varios autores como un componente fundamental del déficit en la esquizofrenia (Silver y cols., 2003), y está relacionada con el desempeño social del sujeto en diferentes áreas como la situación laboral (McGurk y Meltzer, 2000) y la conservación del empleo (Gold y cols., 2002). Gran parte de la relevancia clínica de los déficits de la memoria de trabajo en la esquizofrenia deriva de las intensas correlaciones que tienen las medidas de ésta con otros dominios cognitivos también afectados por la esquizofrenia como la atención, la planificación, la memoria y la inteligencia (Keefe, 2001), así como la avanzada comprensión sobre la neuroanatomía de las funciones de la memoria de trabajo que se ha obtenido en personas y en primates no humanos. Este trabajo neuroanatómico ha sugerido que circuitos neurales que incluyen las regiones corticales prefrontales intervienen en diferentes aspectos de las funciones de la memoria de trabajo (Goldman-Rakic, 1994).

d) **Aprendizaje verbal:** Las capacidades que intervienen en el funcionamiento de la memoria incluyen, aunque no se limitan sólo a ellas, aquellas asociadas con el aprendizaje de nueva información, el recuerdo a lo largo del tiempo de información aprendida recientemente y el reconocimiento de material presentado previamente. En general, los pacientes muestran déficits mayores en el aprendizaje que en la retención de la información. Los hallazgos sobre el reconocimiento son más equívocos, y la mayoría de estudios sugieren que son relativamente leves (Calev, 1984; Saykin y cols., 1991).

Las pruebas utilizadas habitualmente para medir el aprendizaje implican la capacidad de memorizar listas de palabras o pasajes escritos. La tarea utilizada en la batería MCCB es el test de aprendizaje verbal de Hopkins - versión revisada (HVLTR, *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*; Brandt y Benedict, 2001) Esta prueba fue seleccionada porque dispone de seis formas diferentes, lo que puede ser de utilidad en estudios de medidas repetidas. Muchas pruebas empíricas apuntan hacia una conexión entre el déficit de la memoria verbal y otros de carácter social en pacientes con esquizofrenia (Green, 1996). Véanse los detalles de esta prueba en la página 105 (Materiales y Métodos).

e) **Aprendizaje visual:** Como la información visual no se expresa tan fácilmente como la verbal, se han desarrollado menos pruebas sensibles sobre estos déficits en la esquizofrenia. Este área de funcionamiento cognitivo se ha considerado generalmente menos deteriorada que la memoria verbal (Heinrichs y Zaksanis, 1998). En este caso, la batería MCCB ha incluido el test breve de memoria visuoespacial – versión revisada (BVMT-R, *Brief Visuospatial Memory Test—Revised*; Benedict, 1997). Esta prueba fue elegida también por su alta fiabilidad y disponibilidad de las seis formas alternativas. Véanse los detalles de esta prueba en la página 105 (Materiales y Métodos).

Los estudios sobre la relación entre una mala memoria visual y los resultados deficitarios en el funcionamiento de los pacientes con esquizofrenia han producido hallazgos diversos. Se ha observado que la memoria visual tiene una correlación moderada con la situación laboral (Gold y cols., 2003), la conservación del empleo (Gold y cols., 2002), el éxito de la rehabilitación psicosocial (Mueser y cols., 1991), el funcionamiento social (Dickerson y cols., 1999), y una correlación intensa con la capacidad funcional (Twamley y cols., 2003). Otros estudios no han hallado correlaciones significativas (Addington y cols., 1998; Addington y Addington, 2000; Velligan y cols., 2000).

f) **Razonamiento y resolución de problemas:** Hay muchas pruebas para este aspecto neurocognitivo, la más conocida es el “test de Wisconsin” (Heaton, 1981). En la batería MCCB se incluye la prueba en lápiz y papel de laberintos de la batería de evaluación neuropsicológica (NAB, *Neuropsychological Assessment Battery*; White y Stern, 2003). Esta prueba evalúa la capacidad de planeamiento, anticipación y flexibilidad mental, y fue elegida dada su alta fiabilidad test-retest y su relativamente pequeño efecto de práctica. Véanse los detalles de esta prueba en la página 106 (Materiales y Métodos).

Las reglas de la sociedad y del trabajo se modifican de manera regular y, a menudo, el éxito en estos escenarios se mide por la anticipación y planeamiento, como así también con la flexibilidad mental. Los pacientes con esquizofrenia que presentan déficits en pruebas de resolución de problemas tienen dificultades para adaptarse al cambiante mundo que nos rodea.

g) **Cognición social:** Debido a que existe un apartado en la sección Introducción de esta Tesis (página 34) en donde se habla específicamente de la cognición social, en este apartado resaltaremos simplemente la relevancia que ha tomado el estudio de la cognición social dentro del campo de las neurociencias de la esquizofrenia al ser incluida en la batería MCCB como un dominio cognitivo crucial para el desempeño cognitivo en esta enfermedad.

La prueba utilizada es la subescala de “manejo emocional” del test de inteligencia de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT, *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test*; Mayer y cols., 2002) que mide la aptitud para generar estrategias eficaces dirigidas a utilizar las emociones de forma que ayuden a la consecución de las propias metas, en lugar de verse influido por las propias emociones de forma imprevisible (Mayer y Salovey, 1997). Véanse los detalles de esta prueba en la página 106 (Materiales y Métodos).

Heritabilidad y neurocognición en esquizofrenia

Los déficit cognitivos también se observan en individuos identificados como con “alto riesgo” (Yung y Mc.Gorry, 1996) de padecer esquizofrenia, en virtud de su historia familiar de esquizofrenia (Cornblatt y Keilp, 1994), y/o la manifestación de signos y síntomas moderados consistentes con los síntomas prodrómicos de la enfermedad (Hawkins y cols., 2004). De hecho, varios estudios han utilizado el método del seguimiento retrospectivo, mediante el cual se identifica a pacientes adultos con esquizofrenia y se les asocia a los registros de prue-

bas cognitivas que se les realizaron cuando eran niños o adolescentes (Davidson y cols., 1999; Jones y cols., 2004).

Varios estudios han indicado que una proporción de familiares no afectados de pacientes presentan déficits cognitivos con patrones cualitativamente similares pero de forma más atenuada que los que tienen la enfermedad (Heinrichs y Zakzanis, 1998; Faraone y cols., 1999). Por ejemplo, Staal y colegas (2000) reportaron déficits en el funcionamiento ejecutivo en familiares no psicóticos de pacientes con esquizofrenia. Otros estudios han encontrado dificultades en la atención sostenida (Cornblatt y Keilp, 1994; Chen y Faraone, 2000); en la memoria episódica (Toulopoulou y cols., 2003; Sponheim y cols., 2004), y en la velocidad de procesamiento y fluencia verbal (Laurent y cols., 1999).

Asimismo, en una revisión de 15 estudios de seguimiento de pacientes con esquizofrenia con evaluaciones neuropsicológicas se concluyó que los déficits cognitivos son relativamente estables durante largos períodos de tiempo desde el inicio de la enfermedad (Rund, 1998). En un estudio comparado de evaluación longitudinal neuropsicológica, Hoff y colaboradores (1999) encontraron que los pacientes con esquizofrenia tenían una considerable disfunción cognitiva en los primeros 4 o 5 años de la enfermedad que se estabilizaba en un nivel de 1 o 2 desvíos estándar por debajo de los sujetos control. Asimismo, los estudios longitudinales en familiares de individuos con esquizofrenia sugieren que la severidad de los déficits cognitivos podrían predecir el desarrollo posterior de la esquizofrenia (Cornblatt y cols., 1999; Niendam y cols., 2003). Es por esto que la evidencia de estudios previos sugiere que la disfunción cognitiva cumple la mayor parte de los criterios para ser un endofenotipo neuropsicológico para esquizofrenia (Heinrichs y cols., 1998; Hallmayer y cols., 2005).

Entendemos que las alteraciones cognitivas son la expresión de un funcionamiento anormal del cerebro, producido principalmente por dos causas. La primera, una activación metabólica insuficiente del lóbulo frontal; y la segunda, anomalías en los circuitos neuronales fronto-témporo-límbicos (Goldman-Rakic, 1994). Este modelo ha recibido bastante apoyo en los trabajos empíricos desde diferentes disciplinas como neuroimagen, experimentación animal, electrofisiología, neuropsicología y psicología cognitiva (Andreasen, 1997).

Para entender tanto las causas como el proceso generador de dichas alteraciones debemos recurrir a la denominada “teoría del neurodesarrollo” (Murray, 1994), ya explicada anterior-

mente en la página 24. Los síntomas o signos de inicio de la enfermedad son: las disfunciones cognitivas, los síntomas negativos, la depresión y el deterioro social. Se configura así una etapa prodrómica que puede durar un mínimo de dos años antes del primer episodio psicótico (Häfner y cols., 1999).

Durante años, los pacientes con esquizofrenia han sido tratados con dosis de medicamentos antipsicóticos convencionales o de primera generación, que podrían haber tenido efectos adversos sobre la cognición. La administración de antipsicóticos de segunda generación parece asociarse a algunos beneficios cognitivos, en comparación con los de primera generación (Keefe, 2001).

1.3.2 Cognición social en esquizofrenia:

Entre las dificultades que presentan las personas con esquizofrenia, en el procesamiento emocional está la de reconocer y entender las expresiones faciales de otros (Mandal y cols. 1998; Kelemen y cols, 2005). Sin embargo, los resultados son diversos, sugiriendo que a pesar de que los individuos con esquizofrenia tienen déficits en el reconocimiento facial de las emociones en comparación con individuos controles sanos (no clínicos), los resultados son menos consistentes si se cotejan con controles clínicos, como pacientes con trastorno bipolar (Bellack y cols., 1996) y depresión (Schneider y cols., 1995) incluyendo aquellos con psicosis de naturaleza afectiva (Edwards y cols., 2002).

En el reconocimiento de caras neutras o sin emoción, los pacientes suelen identificar la presencia de emociones negativas (Pomarol-Clotet y cols., 2010). También muestran un deterioro en la capacidad para expresar emociones faciales. Estos déficits son estables en los distintos estados de la enfermedad pero son más acusados en los periodos de crisis. Y todas estas dificultades contribuyen a su vez a un deficiente funcionamiento social (Mandal y cols., 1998).

Asimismo, numerosos estudios han puesto de manifiesto que los pacientes con esquizofrenia tienen comprometida su capacidad para inferir cuáles son los estados mentales de otras personas, y para atribuirse ellos mismos estados mentales (Brüne, 2003; 2005). Es importante determinar si los déficits en la teoría de la mente dependen de la situación o estado clínico del paciente, o si son un rasgo característico de la enfermedad. Si bien existen estudios que afirman que se trata de una característica clínica de “estado”, más que de “rasgo” (Corcoran, 1996; Drury

y cols., 1998; Corcoran y Frith, 2003), parece que la plasticidad del proceso de “activación” de déficits cognitivos sociales durante un episodio agudo y “desactivación” durante remisión de los síntomas, podría disminuir de manera que los individuos que han estado enfermos podrían manifestar déficits en tareas de la teoría de la mente, asociados a una serie de síntomas, de manera consistente (Frith, 1992; Drury y cols., 1998; Brüne, 2003).

De acuerdo con los modelos que hablan de tres dimensiones en la sintomatología de la esquizofrenia (positiva, negativa, y desorganizada), los estudios en el terreno de la teoría de la mente muestran que los déficits en esa capacidad están asociados a la tipología sintomática, aunque todavía persiste el debate sobre qué grupos de síntomas están más relacionados con estos déficits. Por un lado, Corcoran y colaboradores (1995) informaron que los individuos con síntomas predominantemente negativos obtenían peores resultados en una prueba de indicios que los individuos con paranoia o delirios de control, hallazgo este que fue repetido en un estudio posterior realizado por Pickup y Frith (2001). Aunque estos hallazgos son lógicos, han sido contradichos por otros estudios. Por ejemplo, Sarfati y colaboradores han observado que los individuos con desorganización tienen más dificultades para atribuir intenciones a los demás en situaciones sociales que los individuos con otros subtipos de esquizofrenia (Sarfati y cols., 1997, 1999; Sarfati y Hardy-Bayle, 2002).

Una explicación posible de esta disparidad de opiniones postula que los déficits podrían variar en función de los síntomas y el nivel de la tarea de la teoría de la mente. Concretamente, Corcoran y Frith (1996) propusieron que los síntomas positivos y negativos muestran dificultades tanto con las tareas de teoría de la mente de primer orden como las de segundo, mientras que los individuos con síntomas paranoides tienden a superar las tareas de teoría de la mente de primer orden pero fracasan en las de segundo. Asimismo, afirmaron que los individuos que presentan los llamados síntomas negativos de la esquizofrenia no desarrollaron las habilidades de la teoría de la mente y por ello, muestran desde la infancia alteraciones en sus actividades sociales y presentan un peor desempeño en las pruebas para evaluar las habilidades de la teoría de la mente.

Por el contrario, los pacientes que presentan síntomas positivos, y especialmente, quienes muestran delirios y alucinaciones de tipo paranoide, han desarrollado en forma más adecuada las habilidades de la teoría de la mente y obtienen mejores resultados en estas pruebas y cuando se recuperan de la crisis psicótica son capaces de apreciar los estados mentales de sus interlocutores. Estas observaciones sugieren que la teoría de la mente, la organización

cognoscitiva y el funcionamiento social comparten mecanismos neurobiológicos (Garety y Freeman, 1999).

Existe evidencia empírica que muestra que en la esquizofrenia está dañada la capacidad para utilizar información social contextual, variable evaluada dentro de la percepción social (Mueser y cols., 1996). En palabras de Penn y cols. (2002) las personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo no utilizan el contexto cuando procesan estímulos sociales. Además de tener dificultades para utilizar la información procedente del contexto durante el procesamiento de la información, invierten más tiempo en las características menos relevantes (Phillips y David, 1998), tienen dificultades para captar la información de tipo abstracto y la que no les resulta familiar (Nuechterlein y Dawson, 1984). Todo esto contribuye a crear una deficiente percepción de estímulos socialmente relevantes.

El esquema social es el marco de referencia que permite al sujeto saber cómo debe actuar, cuál es su papel y el de otros actores en la situación, cuáles son las reglas que por convención se utilizan en esa situación y cuáles son las razones por las que se ve implicado en esa situación social (Green y cols., 2005). Este ya es un primer problema con el que se encuentran los pacientes, es decir, tener menos familiaridad y una información más pobre de las situaciones sociales. Esto a su vez les hace menos hábiles para reconocer secuencias sociales y puede disminuir su ejecución en estas situaciones (Leonhard y Corrigan, 2001). Corrigan y colaboradores (1992) ya indicaban que las personas con esquizofrenia son menos capaces de ordenar acciones correctamente dentro de una secuencia temporal.

Durante los últimos 15 años se ha dedicado mucha atención al estudio del estilo de atribución en la esquizofrenia. En un trabajo de Kinderman y Bentall (1996) en pacientes con esquizofrenia se observó que los malos resultados en una tarea de teoría de la mente estaban asociados a una tendencia a hacer atribuciones externas personales (las causas se atribuyen a otras personas) en mayor medida que a hacer atribuciones externas situacionales (las causas se atribuyen a factores situacionales). Los sujetos con delirios persecutorios suelen mostrar una tendencia atribuir sus malos resultados a otros individuos más que a la situación (Bentall y cols., 2001).

El estilo atribucional es peculiar cuando hay sintomatología paranoide (Combs y Penn, 2004). Este estilo se caracteriza en parte, por una tendencia a exagerar, distorsionar o centrarse de forma selectiva en los aspectos hostiles o amenazantes de los demás (Fenigstein, 1997). Las

emociones asociadas a la hostilidad son la ira, el asco y el desprecio (Izard, 1994). Es decir, aquellas emociones en las que las personas con esquizofrenia presentan especiales dificultades. En suma, la percepción inexacta de emociones (Davis y Gibson, 2000), y un estilo atribucional característico (Mandal y cols., 1998; Kohler y cols., 2003), contribuyen a la exacerbación de los síntomas paranoides en la esquizofrenia.

Finalmente, otro de los sesgos atribucionales que aparece en las personas con esquizofrenia es su tendencia a saltar a conclusiones de forma precipitada, sin permitir que sus juicios se basen exclusivamente en la evidencia (Penn y cols., 2005).

1.3.3 Funcionamiento social en la esquizofrenia:

El término *funcionamiento social* es un concepto complejo y multidimensional que hace referencia a las habilidades de una persona para lograr metas y roles sociales definidos, así como para cuidar de sí misma y disfrutar de su tiempo libre (Penn y cols., 1997b). Este concepto puede ser utilizado en múltiples situaciones incluidas en diversas áreas (algunas estrictamente sociales y otras no tan sociales) como involucrarse en tareas en la comunidad (por ejemplo, ir de compras al supermercado) o de auto-cuidado (por ejemplo, el aseo personal, manejo de la medicación, etc.; Green, 1996; Sergi y cols., 2006).

Los déficits en el funcionamiento social que incluyen la comunicación con otras personas, el mantenimiento de un empleo, y el funcionamiento general dentro de una comunidad, son observados en varios desórdenes mentales pero son una característica prácticamente uniforme de la esquizofrenia (Bellack y cols., 1990). De hecho, hay una creciente evidencia que demuestra que la disfunción en el funcionamiento social, junto con los déficits neurocognitivos, comienzan de manera temprana en el curso de la enfermedad y se mantiene estables a lo largo de la misma (Davidson y cols., 1999; Green y cols., 2004; Nuechterlein y cols., 2011). Por esto impacta fuertemente sobre la calidad de vida de los pacientes y su entorno (Penn y cols., 1997b); y son predictores del pronóstico de la enfermedad, incluyendo las recaídas, un curso desfavorable, y el desempleo (Sullivan y cols., 1990; Tien y Eaton, 1992).

Dado que el funcionamiento social requiere la ejecución de tareas cognitivas complejas, la descripción de las disfunciones cognitivas debe ir acompañada de un análisis de las repercusiones que tendrá en cada paciente en particular. La presencia de disfunciones cognitivas imposibilitaría

no sólo la resolución de problemas sociales, sino también la adquisición de nuevas habilidades que pueden ser imprescindibles para la vida diaria en diferentes aspectos de funcionamiento social, familiar y ocupacional (Evans y cols., 2004; figura 1.5).

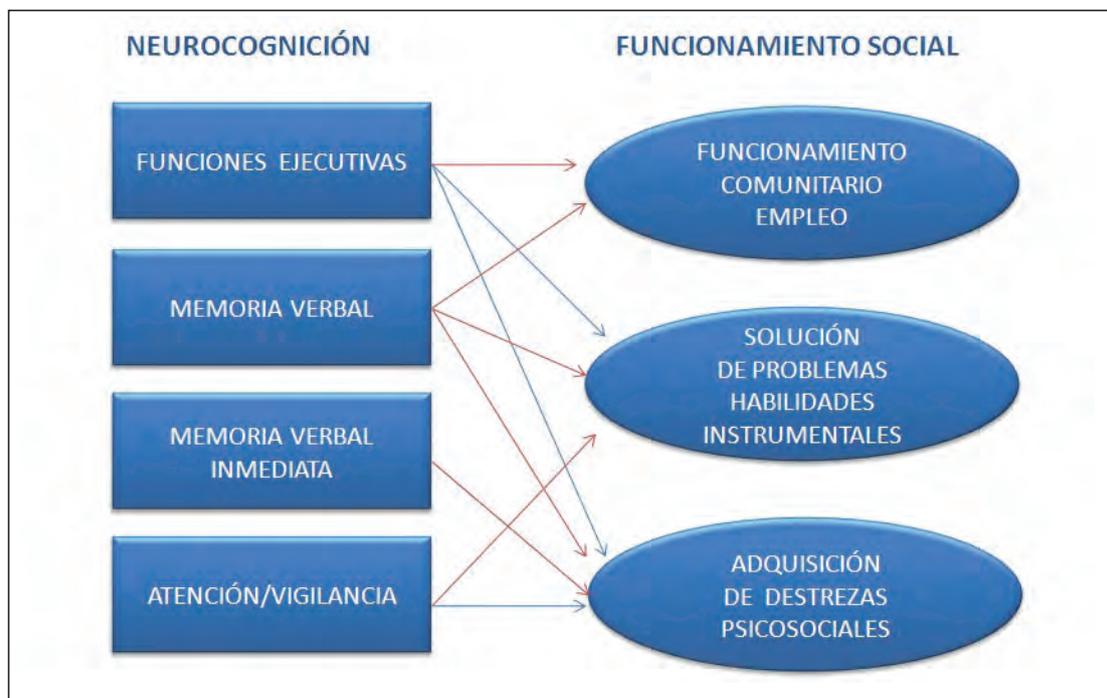


Figura 1.5. Relación entre la neurocognición y el funcionamiento social.

Ciertas dimensiones cognitivas como las de memoria verbal, las funciones ejecutivas y la atención sostenida (vigilancia) han sido postulados como consistentemente predictivos del funcionamiento social en distintas áreas (Green y cols., 2000; Velligan y cols., 2000; Sharma y Antonova, 2003). De hecho, algunos autores sostienen que el deterioro cognitivo influye en el desempeño funcional social más que en los síntomas positivos y negativos (Green y Nuechterlein, 1999; Green y cols., 2000).

Pruebas de funcionamiento social

Como parte de la iniciativa MATRICS descrita previamente, se evaluaron las propiedades psicométricas de una serie de pruebas de funcionamiento social o “intermedias” (Green y cols., 2008), debido a que para aprobar una droga el mejoramiento cognitivo es claramente necesario pero, según la FDA, no es suficiente. La FDA, además de los cambios en el desempeño cognitivo, requiere en este momento de un mejoramiento en el desempeño frente a pruebas que midan

el funcionamiento social ya que pueden tener más validez que las pruebas neurocognitivas estándar. Estas medidas son también llamadas “medidas intermedias” porque evalúan capacidades que se encuentran a medio camino entre el desempeño neurocognitivo y el complejo funcionamiento cotidiano de los sujetos en una comunidad.

En el estudio de validación de dichas pruebas (VIM, *Validation of Intermediate Measures*) realizado por algunos miembros de la iniciativa MATRICS, se intentaron realizar pruebas de validez y utilidad de varias medidas de adaptación social y determinar cuál de ellas tiene las mejores propiedades psicométricas para su uso en estudios clínicos diseñados para el mejoramiento cognitivo en esquizofrenia (Green y cols., 2011). Algunas de las medidas de ese estudio se han utilizado en un experimento de esta Tesis. Específicamente, incluí dos pruebas de funcionamiento social como la evaluación de habilidades basadas en el desempeño (UPSA, *UCSD Performance-based Skills Assessment*; Patterson y cols., 2001a), y el test de conducta adaptativa (TABS, *Test of Adaptive Behavior in Schizophrenia*; Velligan y cols., 2007); y también una prueba específica de habilidades sociales llamada evaluación de desempeño en habilidades sociales (SSPA, *Social Skills Performance Assessment*; Patterson y cols., 2001b). Véanse los detalles de estas pruebas en la páginas 108 y 109 (Materiales y Métodos).

Este tipo de pruebas también pueden conocerse como “medidas de habilidades de la vida cotidiana basadas en el rendimiento” ya que son descriptas como índices de “capacidad funcional”, o la habilidad para desempeñar actividades de la vida cotidiana, en un entorno controlado. En contraposición a las “medidas de desempeño en el mundo real”, las medidas de capacidad funcional no están afectadas en gran medida por síntomas, factores motivacionales o de otro tipo, que influyen en las situaciones de la vida cotidiana (Harvey y cols., 2009).

A pesar de la gran importancia de los déficits funcionales en la esquizofrenia, hay pocos trabajos realizados con pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado no afectados para medir la naturaleza potencialmente familiar de los déficits en el funcionamiento social cotidiano (Kendler y cols., 1995; Hans y cols., 2000; McGrath y cols., 2009).

Relación entre el funcionamiento social y la cognición social

Para comprender la relación de la cognición social con el funcionamiento social es necesario entender que los componentes de los déficits sociales son diversos, y la relación entre la precisa

contribución genética de los componentes neurocognitivos *versus* la afectación de los factores de cognición social en las dificultades en el funcionamiento diario todavía no están aclarados. Asimismo, no se ha comprobado aún cuantos factores heredables, independientes del estado psicótico, contribuyen a la discapacidad social en comparación a los síntomas activos de la esquizofrenia (Couture y cols., 2006; Corcoran y cols., 2011; Schmidt y cols., 2011).

Sin embargo, existe una gran cantidad de trabajos que han implicado directamente a distintos componentes de la cognición social sobre el funcionamiento social de las personas con esquizofrenia. Por ejemplo, los que indican una relación significativa entre el procesamiento emocional y la adaptación social de los sujetos con esquizofrenia. Algunos se focalizan en el comportamiento social propiamente dicho (Mueser y cols., 1996; Hooker y Park, 2002; Cohen y cols., 2006), otros en las habilidades sociales (Ihnen y cols., 1998; Pinkham y Penn, 2006), y también en el funcionamiento del sujeto en la vida cotidiana (Kee y cols., 2003). Por otra parte, también existen algunos estudios, aunque no muchos, que estudian la relación entre la teoría de la mente y la adaptación social de pacientes con esquizofrenia (Roncone y cols., 2002; Schenkel y cols., 2005; Pinkham y Penn, 2006).

1.3.4 Cognición social como mediadora entre la neurocognición y el funcionamiento social en la esquizofrenia:

En los últimos años, la mayoría de las investigaciones neuropsiquiátricas realizadas en esquizofrenia se han centrado en los déficits de los procesos cognitivos “no sociales” como la memoria, la atención o el funcionamiento ejecutivo. Ya más recientemente algunos investigadores centraron su atención en cómo funciona la cognición social en la esquizofrenia (Penn y cols., 1997a; Pinkham y cols., 2003; Brüne, 2005).

Este cambio se basa en la hipótesis de que la cognición social podría explicar en buena medida el deterioro del funcionamiento social, que es una de las características centrales de dicha enfermedad (Green y Nuechterlein, 1999; Green y cols., 2000; Brüne, 2005). Asimismo, la relevancia de la cognición social se debe, entre otras razones, a la evidencia empírica de que estas dificultades preceden frecuentemente al desencadenamiento de la psicosis, suelen empeorar el transcurso de la enfermedad y contribuyen a aumentar el número de recaídas (Pinkham y cols., 2003).

Varios resultados empíricos indican que la cognición social podría funcionar como un mediador o vínculo entre la neurocognición y el funcionamiento social (Vauth y cols., 2004; Addington y cols., 2006; Sergi y cols., 2006). Por ejemplo, Roncone y colaboradores (2002) examinaron varios dominios de funcionamiento en individuos con esquizofrenia y observaron que existe una relación entre la teoría de la mente y el funcionamiento social global, incluso después de controlar el coeficiente intelectual. De esta manera se explica que los grados de variación dentro del funcionamiento social son mayores que los de los factores cognitivos como la fluidez verbal, la memoria, y las funciones ejecutivas.

En este contexto han aparecido diversos modelos que tratan de servir de marco para organizar la investigación sobre intervenciones neurocognitivas. Por un lado, el modelo de Vauth y colaboradores (2004) muestra resultados a favor de la hipótesis de que la cognición social puede ser un mediador entre neurocognición básica y funcionamiento social. En él se destaca la presencia e importancia que se le asigna a la cognición social (figura 1.6).

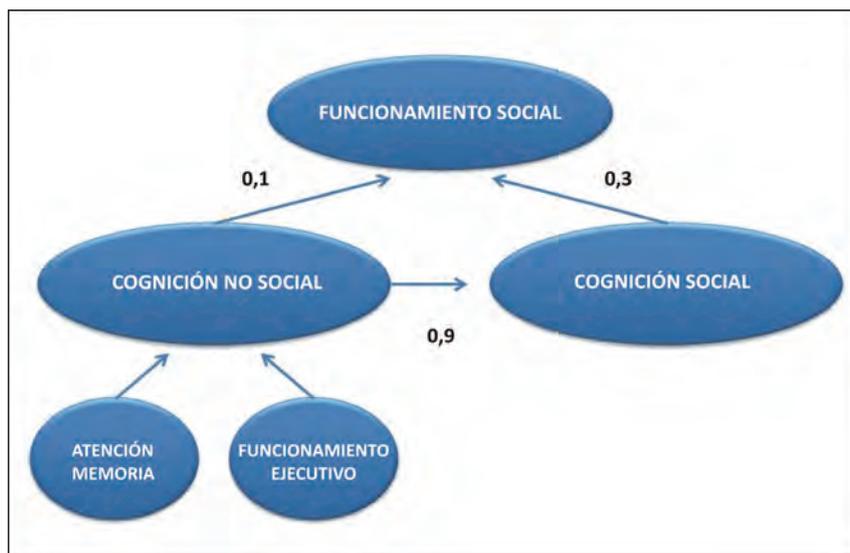


Figura 1.6 Modelo de Vauth y colaboradores (2004).

Por otra parte, el modelo de Brekke y colaboradores (2005) es un modelo biosocial causal del funcionamiento social de la esquizofrenia. Utiliza como predictores tanto del funcionamiento social global como de alguno de sus aspectos específicos, la neurocognición, la cognición social, la competencia social, y el soporte social. El grosor de las líneas es proporcional a la influencia de unos factores sobre otros (figura 1.7).

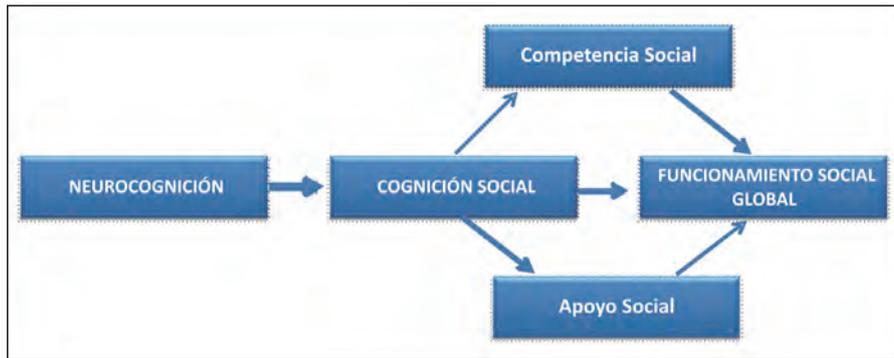


Figura 1.7 Modelo de Brekke y colaboradores (2005).

Por último, el modelo de Green y Nuechterlein (1999) es un modelo complejo que presenta por separado los subcomponentes de la neurocognición, la cognición social y el funcionamiento. En este modelo la asociación de cognición social con neurocognición por un lado, y con funcionamiento social por otro, se presenta como potencial. En la presentación del modelo se ha obviado el papel de la farmacología, las intervenciones y la sintomatología (figura 1.8).



Figura 1.8 Modelo de Green y Nuechterlein (1999).

Es importante destacar que ninguno de los estudios previos ha examinado la relación entre las habilidades sociales, la neurocognición y la capacidad de funcionamiento social de los familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia. Este tema es de suma importancia ya que su definición tendrá consecuencias muy relevantes en la planificación de terapias de rehabilitación - por ejemplo, rehabilitación orientada en la solución de déficits neurocognitivos *versus* solución de déficits de cognición social (Gold, 2004; Brekke y cols., 2007; Nuechterlein y cols., 2011).

1.4 Conducta moral: aspecto de la cognición social en esquizofrenia.

1.4.1 Antecedentes del concepto de conducta moral:

Las neurociencias cognitivas de la moral son un campo emergente para la investigación cuyo objeto de estudio es la organización cerebral presidida por la experiencia y el comportamiento moral. La palabra moral, derivada del latín *moralis*, se refiere originalmente a la inclinación a comportarse de determinada manera y no de otra, siguiendo el consenso de modos y costumbres (McIntyre, 1985).

Las visiones filosóficas y psicológicas tradicionales acerca de cómo los seres humanos toman decisiones en asuntos morales (Piaget, 1965; Turiel, 1983) ponen énfasis en el rol del razonamiento, ya sea siguiendo ciertas leyes morales universales articuladas en términos de derechos y obligaciones (enfoque deontológico; Kant, 1785), o basadas en el logro de placer, bienestar, y evitación del dolor maximizando los beneficios y minimizando los costos de los sujetos que deciden (enfoque utilitario; Bentham, 1789; Mill, 1861; Mitsis, 1988), o una combinación de ambos enfoques.

Algunos filósofos han propuesto que las emociones también pueden jugar un rol moral significativo (Blum, 1994). Uno de los temas de reciente indagación en el campo de la psicología moral es hasta qué punto el razonamiento consciente, como opuesto a la intuición, juega un rol determinante en los juicios morales (Haidt, 2001; Greene y Haidt, 2002; Pizarro y Bloom, 2003). En términos de psicología social, la pregunta es si los juicios morales son un proceso cognitivo, racional y consciente, o bien emocional, intuitivo y automático (Bargh, 1999).

La perspectiva de razonamiento consciente de Lawrence Kohlberg, durante la revolución cognitiva en la década del cincuenta, se inspiró en el trabajo de Jean Piaget (1965). Kohlberg creó un modelo de seis estadios de desarrollo del razonamiento moral, subrayando el rol de la cognición en el juicio moral, y focalizando en el contenido de las justificaciones más que en la decisión moral en sí misma (Kohlberg, 1976; Turiel, 1983). Según la teoría de Kohlberg, las personas generan juicios morales a través del razonamiento consciente a partir de los principios que articulan en la justificación moral.

A partir de la maduración de la revolución cognitiva, en la década del ochenta muchos inves-

tigadores empezaron a formar parte de la “revolución afectiva”. El enfoque de Kohlberg sobre el razonamiento moral parecía ignorar la importancia de la intuición y los procesos emocionales automáticos. Al mismo tiempo, la psicología evolutiva (Trivers, 1971; Blum, 1994) y la primatología (Flack y de Waal, 2000) comenzaron a mostrar el origen de la moralidad humana en un conjunto de emociones morales, es decir, un conjunto de emociones con aspectos experimentales e interpersonales únicos. Mientras que las emociones básicas que compartimos con muchas especies de mamíferos, como el miedo o la alegría, surgen de ideas y percepciones dotadas de relevancia personal, las emociones morales están relacionadas con la sociedad como un todo, y con las personas más allá del ámbito de la justicia (Haidt, 2003). Emociones morales que llevan a preocuparse por el bienestar de otros, a ser cooperativo, y a seguir normas impuestas en la sociedad. Por ejemplo el altruismo recíproco, la compasión, la vergüenza, la gratitud, la venganza, etc. (Moll, 2003).

A pesar de la estructura psicológica disímil que ostentan estas emociones, se ha postulado que las emociones morales básicas se experimentan subjetivamente como un fenómeno único. Cierta evidencia reciente avalaría esta perspectiva (Greene y cols., 2001; Haidt, 2001; Mendez y cols., 2005; Damasio, 2007). Sin embargo, los datos experimentales no han sido uniformes aún en relación al rol preciso de las emociones en el comportamiento ético (Nichols y Mallon, 2006).

Muchas investigaciones han comenzado a mostrar que las emociones morales y básicas individuales descansan en sustratos neurales parcialmente diferentes (Moll y cols., 2005a, 2005b; Moll y cols., 2006). Moll y colaboradores sugieren que las emociones morales surgen como representaciones neurales a partir de la activación de regiones que codifican para la percepción de claves sociales, conocimiento de hechos y emociones (Moll y cols., 2003). Por ejemplo, en el caso del disgusto, una emoción persuasiva básica puede abarcar matices morales fuertes, siendo experimentada entonces como “indignación” o “desprecio” (Haidt y cols., 1997).

La teoría intuitiva social de Haidt (2001) propone que, en términos generales, los seres humanos decidimos lo que es correcto o incorrecto en base a nuestra intuición guiada por procesos cognitivos automáticos (principalmente emocionales); y luego, si fuera necesario, buscamos razones de forma consciente y racional para justificar nuestros juicios.

Por su parte, Greene y colaboradores (2001, 2004) han sugerido una síntesis de la perspectiva

“cognitiva” de Kohlberg (1976) y la perspectiva “emocional” de Haidt (2001) y Moll (2003), en la forma de una teoría de procesamiento dual (Chaiken y Trope, 1999; Kahneman, 2003): tanto las respuestas emocionales automáticas, como las respuestas cognitivas controladas juegan un papel crucial en el juicio y la justificación moral. En algunos casos juegan roles mutuamente competitivos.

Un elemento importante al que no se le había brindado tanta atención, y que se discute en la actualidad es el vínculo entre el juicio moral y la justificación del juicio realizado. En un estudio realizado por Cushman y colaboradores (2006) se identificaron tres principios que intervienen durante el juicio moral.

El *principio de acción* se refiere a que el daño causado por una acción es moralmente más inaceptable que el daño causado por omisión; el *principio de intención*, se refiere a que el daño intencional (como meta) es más moralmente inaceptable que el daño provocado como efecto colateral al seguir otra meta; y por último el *principio de contacto*, que afirma que utilizar el contacto físico para provocar daño es moralmente más malo que no hacerlo.

El *principio de acción* ha sido ampliamente estudiado en psicología, donde se lo ha llamado “sesgo de omisión” (Baron y Ritov, 2004). La relevancia del *principio de acción* es también reconocida en la literatura filosófica (Quinn, 1989). El *principio de intención*, usualmente identificado como una doctrina de doble efecto, ha recibido un intenso escrutinio por parte de los filósofos (Nagel, 1986), y en menor medida en el campo de la psicología (Mikhail, 2002; Royzman y Baron, 2002; Young y cols., 2007). El *principio de contacto* ha sido poco estudiado tanto en la psicología como en la filosofía, aunque tiene cierta similitud con la distinción de Greene entre dilemas morales personales e impersonales que detallaremos a continuación (Greene y cols., 2001).

1.4.2 Neuroanatomía de la conducta moral:

Marc Hauser fue uno de los investigadores más relevantes en el estudio del cerebro moral, y en su libro *Moral Minds* (Hauser, 2006) afirma que nuestra moral, la capacidad para decidir lo que está bien o mal, es una capacidad innata (no aprendida) que reside en nuestro «órgano moral»: una serie de conexiones neuronales de nuestro cerebro. Hauser propone que, de forma similar a lo que formulara Noam Chomsky para el lenguaje, existe una “gramática moral universal” inconsciente y automática que surge de manera natural en los niños y que puede coincidir o no con las normas morales establecidas culturalmente. Este enfoque no-

vedoso ha dado un fuerte impulso a los estudios sobre la moral humana, su evolución y sus bases neurobiológicas.

Recientemente se han utilizado las neuroimágenes funcionales para el estudio de los juicios morales. En una prueba de RMNf, y basándose en este tipo de dilemas morales, se observó que en la condición moral personal (por ejemplo, empujar a un extraño a las vías desde un puente para salvarle la vida a cinco trabajadores debido a que están por ser atropellados por un tren) se produce una mayor activación en la CPFm y circunvolución angular bilateral (Greene y cols., 2001), siendo estas áreas asociadas a los procesos emocionales. Sin embargo, las áreas relacionadas con aspectos más “cognitivos”, como la memoria de trabajo o los dilemas no morales, se hallan menos activas en la condición moral personal (corteza prefrontal dorsolateral derecha y lóbulo parietal bilateral). Asimismo, se cree que la razón por la cual inducir un daño directo y personal para prevenir un daño moralmente mayor es menos aceptable que una pérdida personal indirecta para provocar lo mismo (un resultado utilitario), es porque la primera situación evoca una mayor respuesta emocional (Greene, 2007).

Otro estudio con RMNf, en el que se presentaban al sujeto historias simples o con contenido neutro o contenido moral, destaca el incremento de la actividad en el polo frontal y temporal, corteza prefrontal medial, cerebelo derecho, surco temporal superior, córtex orbitofrontal izquierdo y globo pálido (Moll y cols., 2001). Otra variante de estos estudios, en los que se enfrenta a los sujetos con tareas que implican juicios morales o emociones básicas como el disgusto, detectó una gran activación en el córtex orbitofrontal medial para los juicios morales y una activación lateral izquierda para la condición “emoción básica” (Moll y cols., 2005b). Estos trabajos sugieren una activación en la corteza orbitofrontal en el procesamiento de información que implica juicios sociales y carga emocional. Un tercer estudio de este mismo grupo encontró un patrón similar de respuestas ante la visión de escenas con carga moral, como abandono de niños o agresiones físicas (Moll y cols., 2002).

Otro trabajo reciente ha relacionado la corteza frontal (más la izquierda que la derecha) con el razonamiento social (Völlm y cols., 2006). Este estudio establece una diferenciación entre las pruebas de teoría de la mente y empatía, y llega a la conclusión de que la teoría de la mente y la empatía se relacionan con una compleja red neuronal. Las áreas de activación común incluyen la corteza prefrontal medial, la unión temporoparietal, y el polo temporal. Las pruebas de teoría de

la mente incrementan la activación en el córtex orbital lateral, la circunvolución frontal media, y la circunvolución temporal superior; mientras que las tareas de empatía activan el paracíngulo anterior, el cíngulo posterior y la amígdala (regiones implicadas en el procesamiento emocional).

Son varios los trabajos que muestran un sistema de procesamiento emocional cerebral integrado en la CPFvm, que ha sido colocada en un lugar fundamental para identificar un intento no exitoso de causar daño intencionalmente como menos moralmente aceptable que un daño causando por accidente (Mendez y cols., 2005; Ciaramelli y cols., 2007; Young y cols., 2007; 2010a). Estos trabajos se encuentran intrínsecamente relacionados con el *principio de intención* descripto previamente.

Todos estos estudios nos plantean el hecho de que nos encontramos ante un tema sumamente complejo y muy dependiente de variables individuales en las que se valoran aspectos tan relevantes como el beneficio logrado, el daño infligido, o el grado de familiaridad entre los implicados dentro de un dilema moral (figura 1.9). Lo que está claro es que se solapan las regiones implicadas en la teoría de la mente y los juicios morales (la CPFvm principalmente), lo que nos hace pensar en que éstos son una parte de la teoría de la mente (Young y Koenigs, 2007).

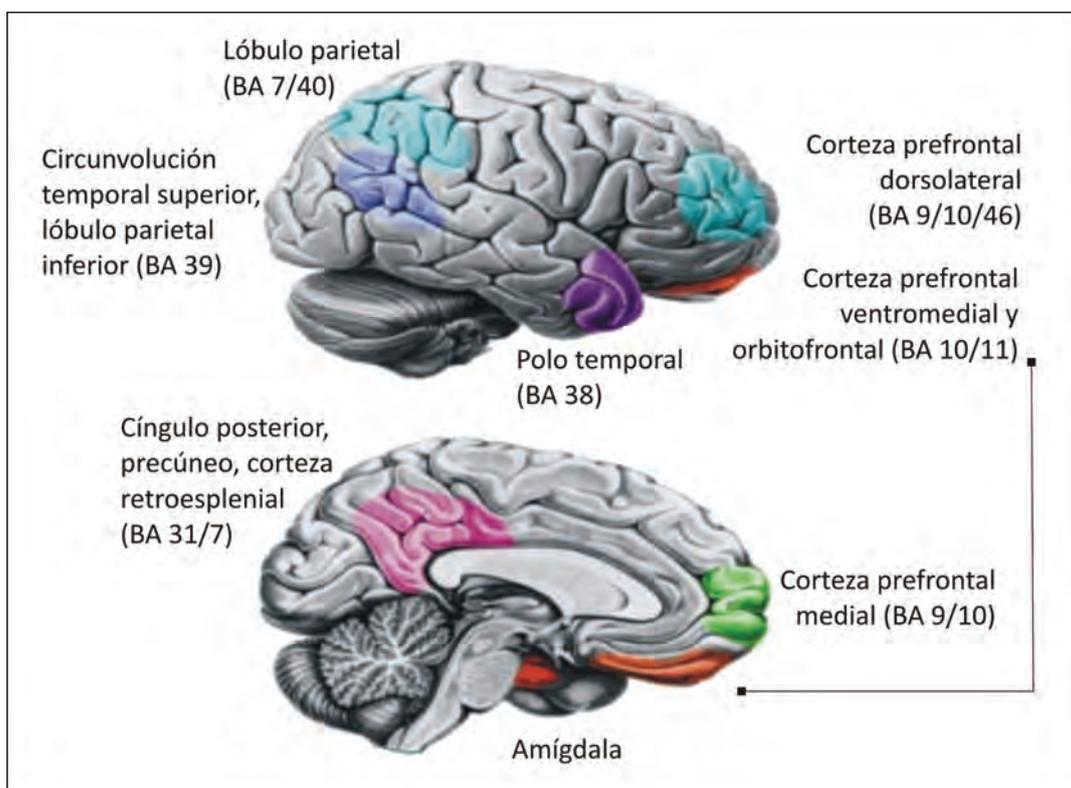


Figura 1.9 El “cerebro moral” (Greene y Haidt, 2002).

1.4.3 La conducta moral en la esquizofrenia:

La toma de decisiones morales en pacientes con esquizofrenia ha sido mucho menos estudiada en la literatura científica (Johnson, 1960). Hay una sola comunicación reciente sobre el tema (Wischniewski y Brüne, 2011). La habilidad para aceptar y vivir bajo ciertos patrones morales implica un involucramiento armonioso en la sociedad, siendo esto una de las principales dimensiones que se ven afectadas en patologías como la esquizofrenia.

Que nosotros sepamos, no ha habido ningún reporte sobre la presencia de anomalías en decisiones morales de los familiares de primer grado no afectados de pacientes con esquizofrenia. Éstas permitirían realizar inferencias debido a la predisposición genética que se conoce en enfermedades como la esquizofrenia. Asimismo, de acuerdo a nuestro conocimiento, tampoco existen estudios que muestren los correlatos en la actividad cerebral de toma de decisiones morales en pacientes con esquizofrenia o sujetos con riesgo genético.

Además de la importancia de una futura caracterización de fenómenos sociales complejos en la esquizofrenia, como la conducta moral, el estudio de toma de decisiones morales en hermanos discordantes para la enfermedad podría representar un modelo para discernir el rol del procesamiento emocional y la cognición social en la toma de decisiones morales en general.

1.5 Correlatos funcionales centrales: fundamentos de la resonancia magnética funcional y antecedentes de su uso en esquizofrenia.

La resonancia magnética funcional (RMNf) es una técnica de imágenes no invasiva que permite registrar en forma indirecta la actividad neuronal del cerebro. Básicamente, consiste en que el sujeto a estudiar se recuesta dentro del resonador magnético y mientras realiza una serie de tareas se adquiere una sucesión rápida de imágenes de su cerebro. La ocurrencia de estas tareas y la actividad neuronal asociada, genera un cambio local en la señal de la medida de la resonancia magnética medida que permite, posteriormente, inferir una asociación entre las áreas activadas y la tarea realizada (Roy y Sherrington, 1890; Ogawa y cols., 1992).

La obtención de las imágenes funcionales no es tarea sencilla ya que son necesarios varios pasos, tales como consideraciones psico-fisiológicas y cálculos estadísticos con las imágenes adquiridas para obtener un resultado correcto. Describiremos en las próximas secciones varios de estos aspectos.

1.5.1 Características de la resonancia magnética funcional (RMNf):

Señal BOLD:

A diferencia de otras técnicas de señales para medir actividad neuronal, la RMNf no estudia el comportamiento de una sola neurona o de unas pocas sino que se relaciona con la actividad de millones de neuronas. Lo que se mide es el efecto fisiológico de esta actividad conjunta.

Cada vez que tenemos un evento neuronal se produce un aumento de la demanda metabólica local, que cambia la relación entre las concentraciones de oxi-hemoglobina y de deoxi-hemoglobina en el suministro local de sangre (figura 1.10A; figura 1.10B). Ambos tipos de moléculas tienen propiedades magnéticas distintas, de modo tal que si se adquieren imágenes del tipo T2* por resonancia magnética durante un evento neuronal, se registra un cambio de contraste respecto a imágenes tomadas antes y después del evento (Ogawa y cols., 1990; Hashemi y cols., 2010). Esta forma de registrar la actividad neuronal en función del nivel de oxígeno en sangre se denomina contraste dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD; *Blood Oxygenation Level Dependent Contrast*) y es el usado en RMNf.

En estado de reposo, por las arterias y venas circula sangre con más oxígeno (oxihemoglobina, HbO₂) y sangre menos oxigenada (deoxihemoglobina, Hbr) en una cierta relación (figura 10A). Asimismo, toda neurona cuya actividad aumenta requiere mayores cantidades de energía (glucosa) y oxígeno, siendo la mayor parte de esta energía utilizada en las sinapsis (figura 10B). Y como consecuencia, el nivel de hemoglobina oxigenada aumenta. Sin embargo, luego aparece un nuevo flujo de HbO₂ que compensa y excede este consumo, y hace aumentar el nivel de oxihemoglobina (figura 10C). Durante los períodos de activación neuronal aumenta el flujo sanguíneo regional; sin embargo el aumento de consumo de oxígeno es inferior al aporte extra del mismo. Como consecuencia, aumenta el contenido de sangre oxigenada en las venas, produciendo un incremento de señal de RMNf (figura 10 D).

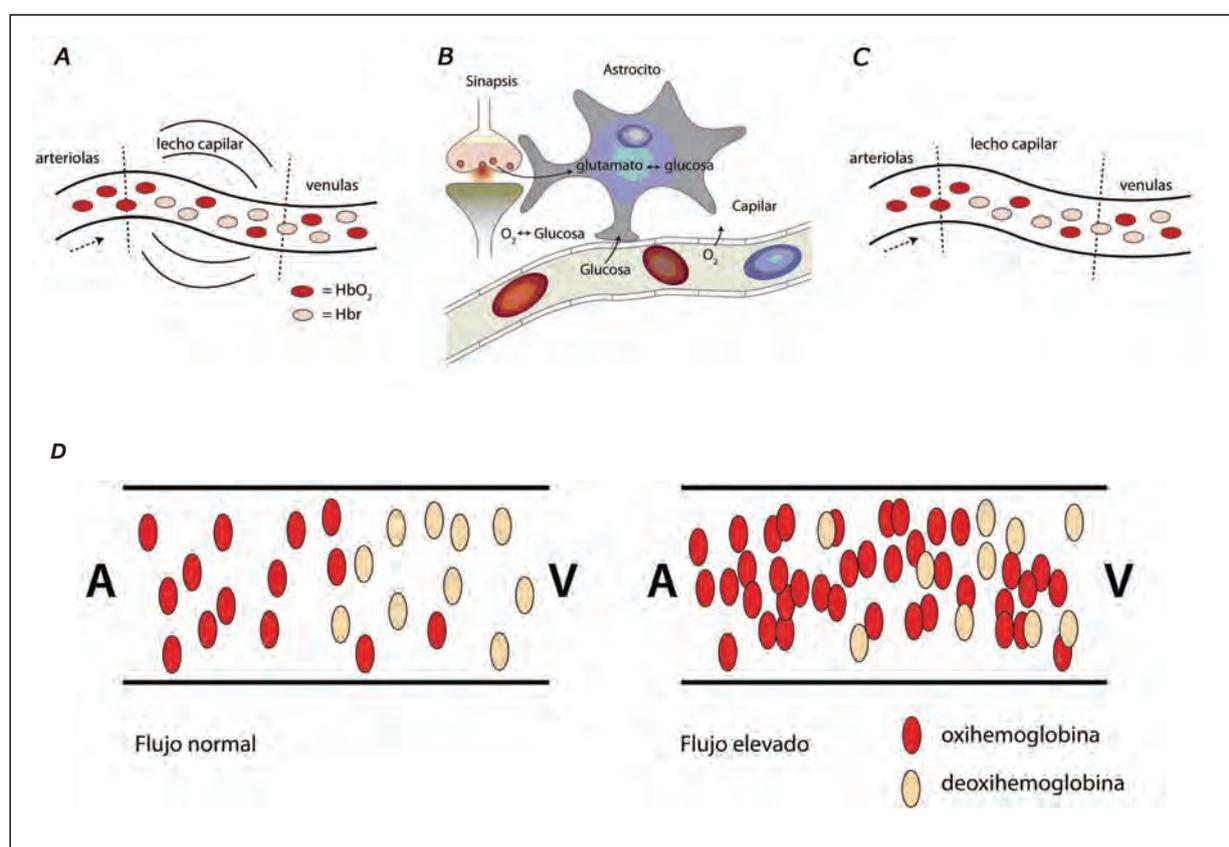


Figura 1.10 Proceso metabólico del evento neuronal. A=arteria; V=vena.

La señal BOLD comienza a manifestarse entre 1.5-2 segundos después de producido el evento neuronal, alcanza su pico máximo a los 5 segundos, luego permanece en un periodo de latencia y finalmente decae al estado basal (ver figura 1.11; Aguirre y cols., 1998).

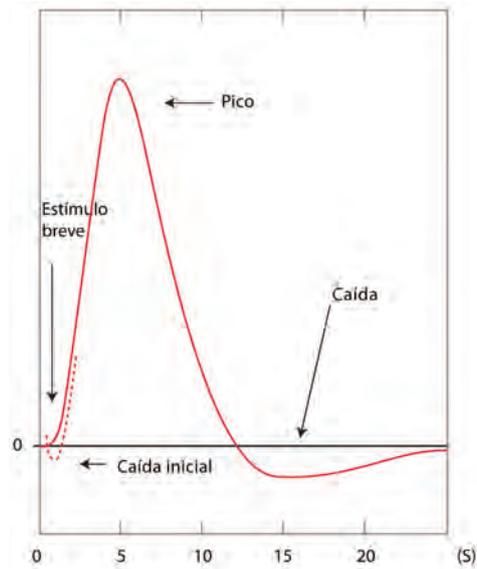


Figura 1.11 Curva característica de la señal BOLD (Marrelec y cols., 2004).

La otra particularidad de la señal BOLD es que cuando es medida durante una tarea es apenas un 5% más intensa que durante el reposo, lo que hace imposible observar el efecto comparando sólo dos imágenes. Es por esto que es necesario repetir el estímulo a lo largo del estudio y así aumentar el poder estadístico. Otra alternativa es prolongar la duración del estímulo para que de esta manera la señal BOLD aumente su amplitud hasta que decaiga el estímulo (figura 1.12).

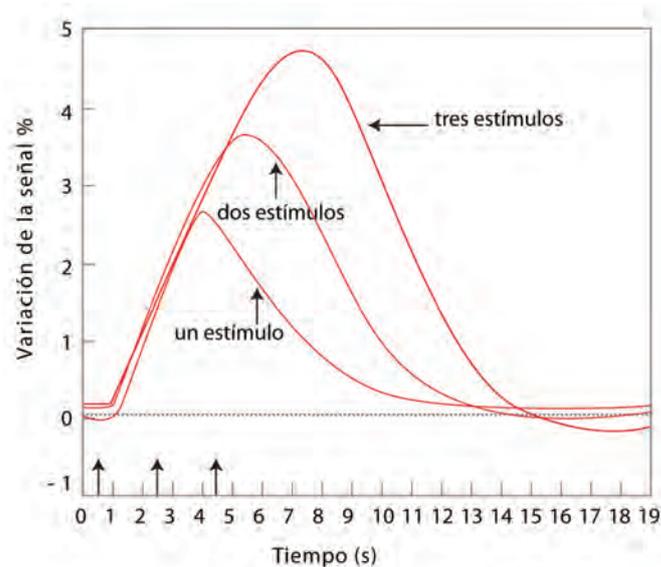


Figura 1.12 Respuesta hemodinámica a múltiples estímulos (Jezzard y cols., 2001). Se puede evidenciar cómo la respuesta hemodinámica es incrementada y prolongada con la adición de múltiples estímulos.

Diseño Experimental

Se llama *paradigma* a la secuencia de tareas y/o estímulos que el sujeto en el resonador debe realizar o recibe mientras se adquieren las imágenes. Su diseño debe tener en cuenta algunos detalles. Primero, que la señal adquirida es muy baja, por lo que como queda dicho el estímulo debe repetirse un número considerable de veces como para que sea posible hacer inferencias estadísticas. Segundo, que la técnica mide toda la actividad cerebral presente durante el paradigma (por ejemplo, sensorial, cognitiva, motora) y no sólo la relacionada a la tarea de interés, por lo que hay que diseñar el experimento de forma tal de separar, dentro de lo posible, los efectos de cada subcomponente de la tarea. Por ejemplo, si un paradigma consiste en la presentación de caras con emociones varias junto con dos opciones en texto para que el sujeto responda la opción correcta, en el cerebro se tendrá la actividad de ver, la de reconocer una cara, la de reconocer la emoción, la de leer el texto, la de elegir entre dos opciones, la de mover el dedo para responder. De todo ello, se espera detectar las áreas relacionadas sólo con el reconocimiento de la emoción. ¿Cómo se puede saber si el área activa corresponde con el efecto de interés o si es consecuencia de cualquiera de los otros que lo acompañan?. Para ello en los diseños experimentales se definen los eventos control, que son eventos que tienen todo lo que no interesa del anterior de modo de poder restarlos. En el caso descrito, un control sería la presentación de caras con dos opciones donde lo que se elige es el género del fotografiado. Véase para más detalles páginas 112-114 (Materiales y Métodos).

Procesamiento de los datos

Las imágenes adquiridas a lo largo del estudio contendrán la información de la evolución temporal de la señal BOLD y de las áreas donde resulta significativamente distinta del basal. Esta información no se obtiene de manera directa sino que hay que realizar una serie de operaciones matemáticas y estadísticas sobre la serie temporal de imágenes.

Como primer paso, las imágenes deberán “limpiarse”. Esto implica corregir los posibles movimientos del paciente a lo largo del estudio, filtrar el ruido de la respiración o el ritmo cardíaco, corregirles fluctuaciones intrínsecas de la técnica de adquisición y aplicarles un filtro que aumente la relación señal-ruido. El siguiente paso consiste en usar un modelo matemático y estadístico para obtener las áreas de activación (Friston y cols., 2007). La descripción detallada

de estos procedimientos excede el alcance de esta Tesis ya que implica conocer conceptos de parametrización y modelización de datos. Sin embargo, resumidamente, se puede decir que se mide la intensidad de la señal durante los momentos de los estímulos y se la compara con la intensidad durante los momentos del estímulo control o del reposo. Con estos datos se realiza una prueba de t , para buscar dónde esta intensidad o resta de intensidades es significativamente distinta de cero. El resultado final que se observa en un estudio de RMNf, es decir, las activaciones, corresponde a un mapa t , donde lo mostrado es aquello que supera el umbral estadístico elegido. Por ejemplo, si utilizamos un umbral de $p < 0.001$ significa que estamos aceptando solo un 0.1 (1 de cada 1.000) como error o falso positivo.

1.5.2 Estudios de RMNf en esquizofrenia:

En todos los modelos explicativos de la esquizofrenia se ha postulado que muchos aspectos de los síntomas pueden atribuirse a una interrupción de varias de las funciones corticales prefrontales. Por ejemplo, según los estudios funcionales con neuroimagen que utilizaban de forma reiterada tareas de la memoria de trabajo y de ejecución, se producía una disminución de la activación de las regiones prefrontales dorsolaterales en los pacientes con esquizofrenia (Volz y cols., 1999; Perlstein y cols., 2003).

Sin embargo, otros estudios más recientes en el tema han demostrado un incremento significativo de la actividad en las regiones de la corteza prefrontal dorsolateral en ciertas tareas en sujetos esquizofrénicos en comparación con otros sanos (Callicott y cols., 2000; Manoach, 2003).

Numerosos estudios neurofisiológicos y de neuroimágenes también han demostrado que existen importantes alteraciones en el funcionamiento y la estructura cortical temporal en los pacientes que padecen esquizofrenia y, en general, estos déficits se manifiestan al comienzo de la enfermedad (Sumich y cols., 2002; Kasai y cols., 2003).

El sistema límbico consiste en una serie de circuitos cortico-subcorticales que involucran a un tipo de corteza de asociación con componentes filogenéticamente antiguos y de gran importancia evolutiva. Comprende las caras mediales de los hemisferios cerebrales e incluye también porciones del tálamo, hipotálamo, hipocampo, amígdala cerebral, cuerpo calloso, septum y mesencéfalo. La corteza insular, especialmente su porción anterior, está relacionada con el

sistema límbico debido a su función en la experiencia subjetiva emocional y su representación en el cuerpo. El sistema límbico interacciona directamente con el sistema endócrino y el sistema nervioso autónomo. Asimismo, se encuentra íntimamente relacionado con la corteza prefrontal y con la circunvolución del cíngulo. Además de las funciones cognitivas antes mencionadas, se considera que el sistema límbico, tiene relación con el sentido del olfato, el apetito, el control de la agresividad, la termorregulación, la expresión de emociones, y la respuesta sexual.

Son numerosos los hallazgos que apuntan a disfunciones en el sistema límbico relacionadas con el procesamiento de las emociones en pacientes con esquizofrenia (Kosaka y cols., 2002; Hempel y cols., 2003; Holt y cols., 2006). Por ejemplo, se ha demostrado mediante estudios de PET la existencia de disminución en el metabolismo de la amígdala utilizando tareas de reconocimiento de expresiones faciales emocionales (Gur y cols., 2002) y de reconocimiento de la valencia emocional de escenas (Paradiso y cols., 2003). Un estudio realizado por Russell y cols. (2000) afirmó que ante una prueba de reconocimiento de emociones en miradas, los pacientes con esquizofrenia mostraron una hipoactivación de la circunvolución media e inferior frontal; como así también en la ínsula, estructura relevante en el sistema paralímbico.

También se han realizado varios estudios de RMNf con familiares no afectados de pacientes con esquizofrenia, aunque en menor medida que los realizados a pacientes. Un estudio de revisión halló un consistente aumento de la activación cerebral en la corteza prefrontal ventral derecha, y corteza parietal derecha, como así también en otras áreas como el cerebelo, la corteza prefrontal dorsal, temporal lateral, corteza parietal, tálamo, y ganglios basales (MacDonald y cols., 2009). La diversidad de los resultados en los diferentes estudios puede deberse a las diferencias de la demanda cognitiva en cada experimento.

Vemos por tanto que, en el estudio de la esquizofrenia, las neuroimágenes han aportado apoyo a conocimientos que ya se tenían de otras disciplinas como la neuropsicología, y ha resaltado la importancia de ciertas estructuras y procesos, especialmente aquellos relacionados con el lóbulo frontal y el sistema límbico.

1.6 Correlatos funcionales periféricos: fundamentos del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y antecedentes de su uso en esquizofrenia.

La esquizofrenia está caracterizada por anormalidades morfológicas como la reducción del volumen y el grosor cortical, y en la conectividad de sustancia blanca de áreas frontotemporales y cíngulo (McDonald y cols., 2004; Price y cols., 2010). Estas áreas, a su vez, se encuentran involucradas en la regulación de la conducta social, el procesamiento emocional, y la función visceral (Critchley, 2009; Wynn y cols. 2010).

Algunas de estas estructuras están relacionadas con el circuito cerebral involucrado en la cognición social que incluye principalmente la circunvolución fusiforme y la CTS (involucrada en el procesamiento facial), la CPFm (involucrada en la teoría de la mente), y la amígdala que favorece al procesamiento emocional y la toma de decisiones sociales. A su vez, también están involucradas en la regulación de respuestas viscerales/autónomas (Kimmerly y cols., 2005).

El sistema nervioso autónomo es uno de los mayores mediadores corporales frente al estrés y las emociones, y presenta en los pacientes con esquizofrenia un comportamiento de respuesta anormal tanto en estado de reposo (Boettger y cols., 2006; Bär y cols., 2007) como frente a una inducción de estrés psicológico (Castro y cols., 2008). De hecho, es por esta razón que las teorías de desarrollo de síntomas en esquizofrenia han incorporado hace tiempo la noción de disfunción autonómica como una manifestación central de la psicosis. Kraepelin (1899) identificó numerosas alteraciones autonómicas en los pacientes con esquizofrenia, incluyendo sudoración, diámetro pupilar y tono vasomotor, salivación y cambios de temperatura. La mayor parte de ellos sugiere un aumento de la respuesta simpática, disminución de la actividad parasimpática, o ambas situaciones. Estudios posteriores ha confirmado y profundizado dichas observaciones (Lindstrom, 1996).

Los datos más significativos sobre la respuesta autonómica frente a estrés ambiental en esquizofrenia se refieren a alteraciones en la respuesta electrodérmica (Grossberg, 2000). Si bien se sugirió que la disminución de respuesta en la conductancia cutánea en esquizofrenia se relaciona con déficits en la atención y el alerta característicos de este desorden (Dawson y cols., 1994), la piel carece de inervación parasimpática.

En las últimas dos décadas, el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) ha sido desarrollado como una herramienta para medir la respuesta autonómica periférica en el territorio cardiovascular (Boettger y cols., 2006; figura 1.13 y 1.14). Aunque existen diversas formas de analizar la variabilidad de la frecuencia cardíaca, el método más poderoso y difundido de análisis es la aplicación de una transformada rápida de Fourier a la señal del tacograma, que resulta en la detección de dos áreas fundamentales de variabilidad. Una localizada en el rango de 0.03 a 0.15 Hz, que mide la actividad barorrefleja (pero que en la mayoría de las situaciones estima predominantemente la actividad nerviosa simpática cardíaca; variabilidad de la frecuencia cardíaca de baja frecuencia o LF), y otra localizada en el rango de 0.15 a 0.4 Hz, que se denomina variabilidad de alta frecuencia (HF), y que midiendo la arritmia sinusal respiratoria, representa exclusivamente la actividad parasimpática (vagal) sobre el nódulo sinusal (figura 1.14). La mayor parte de los datos obtenidos con esta herramienta en pacientes con esquizofrenia hacen referencia a estados agudos y muestran disminución de la actividad vagal o sensibilidad barorrefleja (Boettger y cols., 2006) que avala un estado basal autonómico de “hiperalerta” (Williams y cols., 2004) en los cuadros agudos de la esquizofrenia.

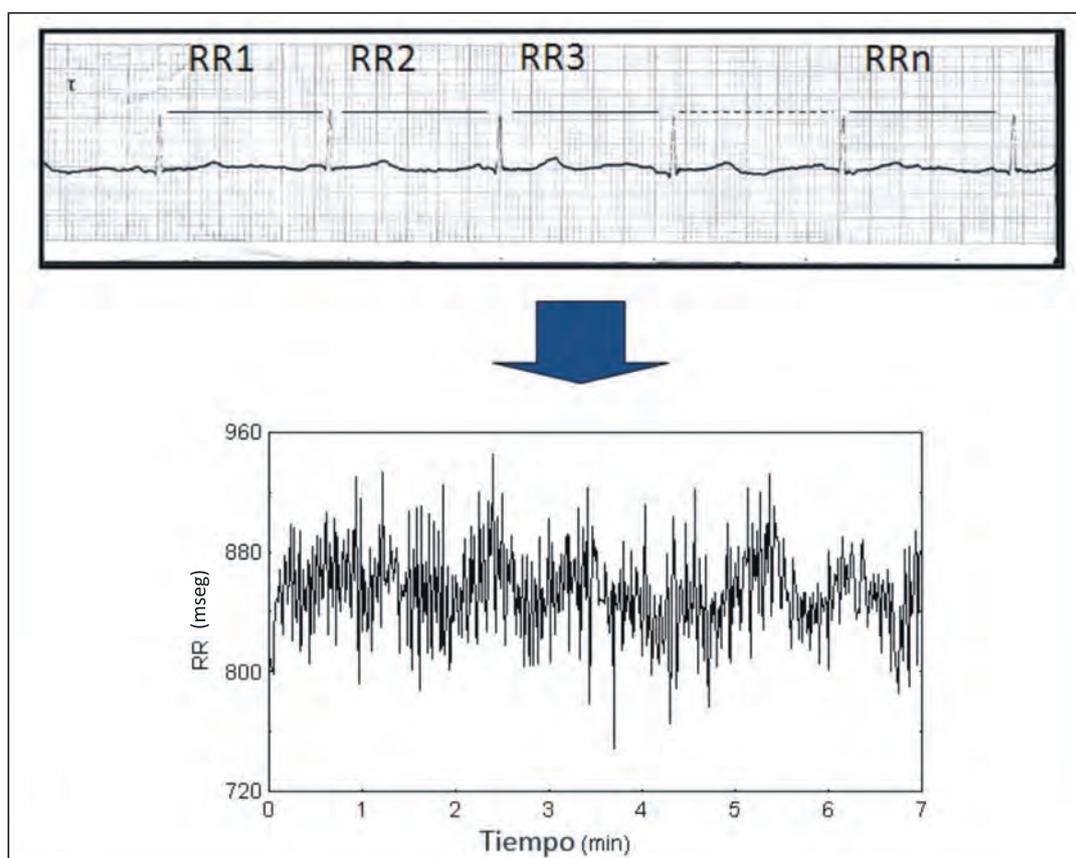


Figura 1.13 Construcción del tacograma a partir de la señal de electrocardiograma.

También se han evidenciado últimamente, que algunas de estas anomalías son compartidas por familiares de pacientes con esquizofrenia no afectados, especialmente en la división parasimpática del sistema nervioso autónomo (Castro y cols., 2009; Bär y cols., 2010; figura 1.14), lo que indicaría que también podría considerarse un endofenotipo neurofisiológico de la esquizofrenia.

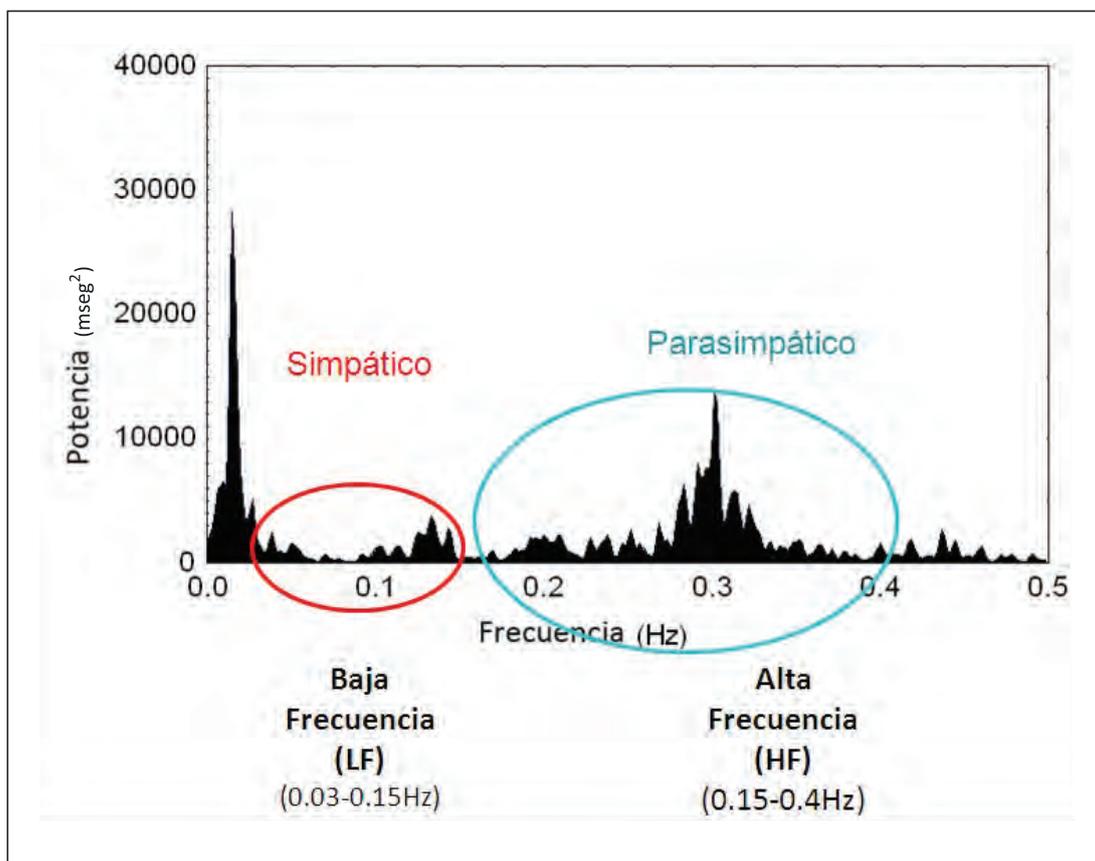


Figura 1.14 Espectro de potencias de la señal de variabilidad de la frecuencia cardíaca.

1.7 Hipótesis

En términos generales, el presente trabajo de tesis puso a prueba en forma sistemática la hipótesis de que la esquizofrenia está caracterizada por anomalías en el desempeño cognitivo social, y que dichas anomalías 1) son parcialmente heredadas y por tanto compartidas en parte por familiares de primer grado de pacientes, y 2) encuentran correlatos específicos en patrones particulares de actividad cerebral y autonómica periférica.

A continuación enumeraremos con más detalle las hipótesis específicas puestas a prueba en cada experimento:

1.7.1 Estudios de desempeño:

1.7.1.1 Procesamiento emocional y teoría de la mente:

Los pacientes con esquizofrenia presentan déficits específicos en la cognición social, y sus familiares de primer grado no afectados manifiestan anormalidades similares, aunque menos intensas, constituyendo así un posible endofenotipo neuropsicológico de la enfermedad.

1.7.1.2 Funcionamiento social:

La interrelación entre la cognición general y social, junto con el estado mental de los pacientes con esquizofrenia, afectan la capacidad funcional general de los mismos con una importante repercusión en su calidad de vida. La afirmación previa se aplica también, en grado menor, en personas con riesgo genético de padecer la enfermedad, y constituye de esta manera un posible endofenotipo neuropsicológico.

Basándonos en nuestros resultados previos y de otros grupos sobre sujetos en riesgo (Cornblatt y cols., 2012), planteamos la hipótesis que el funcionamiento social en hermanos de pacientes con esquizofrenia se ve afectado de forma más pronunciada que los déficits en otras áreas de su capacidad funcional.

1.7.2 Estudios de correlatos funcionales centrales:

1.7.2.1 Activación cerebral durante tareas de procesamiento emocional y teoría de la mente:

Los pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados muestran disfunciones en la red neuronal involucrada en la cognición social, incluyendo áreas como la corteza prefrontal medial, la circunvolución frontal inferior, la unión temporoparietal, el precúneo y la corteza posterior del cíngulo. Las anomalías presentes en los familiares de pacientes con esquizofrenia abarcan déficits que se manifiestan de manera menos severa que en los pacientes, y posiblemente con anomalías adicionales como consecuencia de su falta de tratamiento.

Debido a que los aspectos del lenguaje evaluados en nuestro estudio están menos relacionados con la fonología, sintaxis, y morfología (funciones típicamente asociadas con el hemisferio dominante, generalmente izquierdo), y más involucrados en expresiones motoras no verbales que transmiten significado (asociado con el procesamiento del hemisferio no dominante, generalmente derecho; Mitchell y Crow, 2005), también predecimos, tanto en pacientes con esquizofrenia como en sus familiares no afectados, una activación hemisférica bilateral similar en comparación con controles sanos quienes se espera que muestren una activación predominantemente izquierda.

Asimismo, dada la naturaleza del estímulo (expresiones humanas) y las respuestas (elección de la palabra correcta), esperamos observar un compromiso del sistema de neuronas en espejo y ToM mediante la exploración por RMNf (Pelphrey y cols., 2004; Amodio y Frith, 2006; Van Overwalle y Baetens, 2009).

1.7.2.2 Activación cerebral frente a dilemas morales:

Los pacientes con esquizofrenia presentan alteraciones en los circuitos involucrados en el procesamiento moral, como así también los sujetos con riesgo genético, en menor grado al de los pacientes.

Dichas alteraciones en la conducta moral se relacionarían con las halladas en los circuitos involucrados en otros aspectos de la cognición social como la teoría de la mente (corteza prefrontal ventromedial derecha, ínsula, unión temporoparietal, y cíngulo anterior), y con el desempeño neurocognitivo y nivel de funcionamiento social de los sujetos.

Predecimos también que tanto los pacientes con esquizofrenia como sus hermanos no afectados realizarán más juicios morales utilitarios que deontológicos debido a sus déficits en el procesamiento emocional demostrados previamente en otros estudios (Baruk y Amiel, 1953; Johnson, 1960); y que mostrarán una activación deficitaria en la corteza prefrontal ventromedial derecha (Young y cols., 2007), ínsula, unión temporoparietal, y cíngulo anterior (Sanfey y cols., 2003; Young y cols., 2010b) al enfrentarse con dilemas morales.

1.7.3 Estudio de correlato funcional periférico: activación autonómica durante tareas de cognición social.

Las anomalías observadas en los circuitos cerebrales involucrados en la cognición social se ven reflejadas en alteraciones de la respuesta autonómica frente a pruebas de cognición social en pacientes con esquizofrenia y, en base a estudios previos que demostraron alteraciones en el desempeño en cognición social de familiares no afectados, hipotetizamos que estos también presentan una actividad autonómica anormal frente a dicho tipo de pruebas.

2. Objetivos

El objetivo general de la presente Tesis es determinar la presencia, heritabilidad, y correlatos centrales y periféricos de anomalías en la cognición social y comportamiento moral en personas con esquizofrenia. Se espera que la caracterización de las anomalías centrales subyacentes al déficit cognitivo social provea la base para el diseño de estrategias específicas de dichas anomalías dada la ausencia de agentes farmacológicos con efecto importante sobre la sintomatología negativa de esta enfermedad.

En una muestra representativa de personas con esquizofrenia, sus familiares de primer grado no afectados, y personas sanas demográficamente comparables, los objetivos específicos son:

1. Explorar en qué medida los déficits en la cognición social de pacientes con esquizofrenia son compartidos por los familiares de primer grado no afectados, constituyéndose así un nuevo endofenotipo neuropsicológico de la enfermedad, y determinando la naturaleza de la relación entre los diferentes tipos de paradigmas de la cognición social (procesamiento emocional y teoría de la mente) en cada grupo experimental.
2. Correlacionar los datos obtenidos en 1. con indicadores de actividad nerviosa autonómica periférica mediante análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, una herramienta no invasiva que puede medir las influencias simpáticas y vagales en el corazón (Bootsma, 1996) en pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados por la enfermedad.
3. Caracterizar la activación cerebral durante la realización de las pruebas mencionadas en 1. mediante un estudio de resonancia magnética funcional en pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados por la enfermedad.

4. Comparar la activación cerebral durante la realización de dilemas morales mediante un estudio de resonancia magnética funcional de pacientes con esquizofrenia con sus familiares no afectados por la enfermedad.
5. Establecer la influencia de la neurocognición y la cognición social en el funcionamiento social de los pacientes con esquizofrenia y sus hermanos no afectados, y de qué manera esto repercute en la autopercepción de su calidad de vida.
6. Evaluar si las anomalías observadas en 1., 2., 3., 4., y 5. guardan relación con indicadores conocidos de severidad de sintomatología psicótica mediante la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS; Kay y cols., 1987).

3. Materiales y Métodos

El presente trabajo de tesis consistió de cinco estudios observacionales prospectivos transversales. En primer lugar, previo a cualquier entrevista y/o evaluación, todos los participantes del estudio firmaron un consentimiento informado aprobado por el comité de ética de la institución FLENI (Buenos Aires, Argentina), acorde con los estándares éticos especificados por la Declaración de Helsinki (1964). Luego, los participantes fueron evaluados en la Secciones de *Neurología Cognitiva y Psiquiatría* de FLENI por dos psiquiatras clínicos, responsables de recolectar datos demográficos y de definir el diagnóstico en una entrevista psiquiátrica, a través de la administración de distintas escalas. Al finalizar la entrevista psiquiátrica, la tesista los evaluó con las pruebas de los diferentes experimentos. La muestra total tenía el mismo origen geográfico (Capital Federal y Gran Buenos Aires), y su lengua nativa era el castellano.

Todos los participantes fueron evaluados entre las 9 a.m. y las 2 p.m., de dos a cuatro horas postprandiales, con las siguientes restricciones: evitar fumar tabaco durante las dos horas previas al estudio; evitar el consumo de bebidas con cafeína durante seis horas previas al estudio, y evitar la realización de ejercicio físico no habitual (por ejemplo, deportivo) en las 24 horas previas al estudio. Las pruebas fueron realizadas con los participantes sentados en un ambiente silencioso, a excepción de los experimentos de RMNf. Se han sido utilizado las versiones en español de todas las pruebas utilizadas, facilitadas por sus autores.

La estimación del tamaño muestral de cada experimento fue basada en los datos estadísticos de la literatura disponible sobre estudios similares al planificado, y mediante un programa gratuito de cálculo de tamaño y potencia de la muestra del Departamento de Bioestadística de la Universidad Vanderbilt (Dupont y Plummer, 1990).

A continuación se detallarán las características demográficas y criterios de inclusión y exclusión de los participantes en los experimentos realizados en esta Tesis:

3.1 Participantes

3.1.1 Pacientes:

En todos los experimentos de este trabajo de tesis se invitó a participar a pacientes ambulatorios admitidos o ya en tratamiento en FLENI, que (1) habían sido diagnosticados con esquizofrenia (de cualquier subtipo) de acuerdo a criterios DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), confirmado con la entrevista diagnóstica internacional compuesta (CIDI, *Composite International Diagnostic Interview*; Robins y cols., 1988), y evaluado en su severidad con la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS, *Positive and Negative Symptoms Scale*; Kay y cols., 1987), (2) tenían entre 18 y 50 años, y (3) habían recibido el mismo plan de medicación en las últimas dos semanas. Cabe aclarar que en los dos experimentos de correlatos funcionales centrales, en los que se midió la actividad cerebral mediante un estudio de RMNf, se incluyó también como criterio de inclusión que tengan preferencia manual derecha (diestros).

Los criterios de exclusión fueron (1) el uso activo de drogas ilegales según lo indicado por el paciente, el informante colateral, o un rastillaje toxicológico en orina, en los últimos 6 meses, (2) síntomas psicóticos activos que hayan justificado un ajuste de dosis de antipsicóticos o admisión a una internación u hospital de día en las últimas dos semanas, y/o (3) una historia de retraso mental de cualquier severidad. En el caso del experimento de activación autonómica durante tareas de cognición social también se incluyó como criterio de exclusión (4) la existencia de problemas cardíacos o neurológicos que puedan alterar el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (incluyendo ritmo no sinusal mayor a 10 latidos anormales por minuto, y causas de neuropatía autonómica o disautonomía central, como la enfermedad de Parkinson idiopática o diabetes), y (5) agentes antiparkinsonianos, anticolinérgicos, medicación cardiovascular α -bloqueantes, β -bloqueantes, o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

3.1.2 Familiares:

En todos los experimentos de esta Tesis se invitó a participar a familiares biológicos de primer grado de pacientes con esquizofrenia. En el estudio de desempeño en tareas de procesamiento emocional y teoría de la mente, y en el estudio de activación autonómica durante tareas

de cognición social se invitó a participar tanto a padres como hermanos que tuvieran entre 18 y 75 años. Sin embargo, en el resto de los experimentos se reclutaron solamente hermanos que tuvieran entre 18 y 50 años de edad para lograr una muestra más homogénea y más fácilmente comparable con los pacientes. En ningún experimento se incluyeron hijos de pacientes. Para los estudios en los que se midió la actividad cerebral mediante un estudio de RMNf, se incluyó también como criterio de inclusión que tengan preferencia manual derecha (diestros).

Los criterios de exclusión fueron (1) el uso activo de drogas ilegales según lo indicado por el participante, el informante colateral, o un rastillaje toxicológico en orina, en los últimos 6 meses, (2) no tener el diagnóstico actual o pasado de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme, trastorno delirante crónico, ni otras enfermedades que cursaran con síntomas psicóticos (American Psychiatric Association, 2000); ni (3) tratamiento con antipsicóticos, antidepresivos, o estabilizadores del estado del ánimo; y (4) no tener una historia de retraso mental de cualquier grado. En el caso del experimento de activación autonómica durante tareas de cognición social también se incluyeron como criterios de exclusión los mismos ítems que en los pacientes, enumerados en el párrafo anteriormente.

3.1.3 Controles:

Fueron reclutados individuos normales comparables a los pacientes y sus familiares a través de la difusión de e-mails y afiches, incluyendo personal administrativo de la institución, y también público concurrente a charlas de difusión sobre temas de prevención de salud en la institución FLENI. Para los estudios de RMNf, todos los controles sanos fueron diestros. Los criterios de exclusión fueron los mismos que los enumerados en la muestra de familiares. En el caso del experimento de activación autonómica durante tareas de cognición social también se consideraron los criterios de exclusión aplicables a pacientes y familiares detallados anteriormente.

Debido a que los experimentos de desempeño en procesamiento emocional y teoría de la mente, y activación autonómica durante tareas de cognición social incluyeron en la muestra de familiares tanto a padres como a hermanos no afectados, se utilizaron dos grupos control, uno comparable con los pacientes y otro comparable con los familiares. De esta manera, se logró una mejor comparación entre grupos experimentales. En el resto de los experimentos se utilizó un solo grupo control porque sólo se incluyeron hermanos no afectados.

3.2 Experimentos:

3.2.1 Estudios de desempeño:

3.2.1.1 **Procesamiento emocional y teoría de la mente:** En este experimento se ha intentado poner a prueba las hipótesis descripta ya en el apartado 1.7.1.1 del presente trabajo de tesis.

Desarrollo del experimento y sesión de testeo:

Fueron incluidos 20 pacientes con esquizofrenia (7 mujeres, 30.9 ± 10 años), 20 familiares biológicos no afectados (11 mujeres, 50.1 ± 19.6 años) de los pacientes con esquizofrenia (seis madres, cuatro padres, cinco hermanos y cinco hermanas), y 40 controles sanos ya que, al haber incluido padres y hermanos, fue necesario crear dos grupos controles, uno para aparear con los pacientes ($n=20$, 7 mujeres, 28.2 ± 5.6) y otro con los familiares ($n=20$, 11 mujeres, 44.2 ± 17 años). Dos pacientes de esta muestra eran hermanos.

Procedimientos:

a) *Pruebas neurocognitivas:*

Todos los participantes fueron evaluados con pruebas de *screening* cognitivo para descartar cualquier déficit cognitivo general que pueda interferir en el rendimiento del sujeto en las pruebas de cognición social. Las pruebas utilizadas fueron el test cognitivo de Addenbroke (ACE, *Addenbroke's Cognitive Examination*; Mathuranath, 2000; Sarasola y cols., 2004), que incluye el test de mini examen del estado mental (MMSE, *Mini Mental State Examination*; Folstein y cols., 1975), y que evalúa de forma general dominios cognitivos como la orientación, memoria, lenguaje, atención, fluencia verbal, y habilidades viso-espaciales. También fueron evaluados por la batería de evaluación frontal (FAB, *Frontal Assessment Battery*; Dubois, 2000; Rodríguez del Alamo y cols., 2003), otra prueba de *screening* cognitivo que evalúa específicamente las funciones cognitivas correspondientes al lóbulo frontal, como por ejemplo la conceptualización, flexibilidad, y control inhibitorio. Por último, los sujetos fueron evaluados con un test de reconocimiento facial (TRF, Benton y van Allen, 1968) para evitar el sesgo de posibles déficits en la percepción de rostros.

b) *Pruebas de cognición social*

Fueron utilizadas las versiones en español, facilitadas por sus autores, de las siguientes pruebas:

• *Procesamiento emocional:*

- *Test de caras* (Baron-Cohen y cols., 1997): Evalúa la capacidad de reconocimiento de una emoción a través de la expresión facial de una persona. La prueba consiste en 20 fotografías de expresiones faciales realizadas por una modelo, bajo condiciones lumínicas controladas y estandarizadas, con su rostro siempre de frente, presentadas una por vez, y siguiendo un orden fijo. En dicho experimento, las fotografías están impresas en blanco y negro, miden 25,2 cm x 20,16 cm, y cada una está asociada a dos emociones (una correcta y una incorrecta). Los pares de emociones en cada estímulo fueron seleccionados en forma aleatorizada dentro de un grupo de 20 emociones (10 emociones básicas y 10 más complejas). Con un estímulo de prueba, se le solicita al participante: *“Por favor elija la palabra que mejor describa lo que la persona está pensando o sintiendo. Si ninguno de los términos le parece del todo correcto, de todas maneras debe elegir una de los dos”*. Debe responder lo más rápido posible pero sin límite de tiempo. Cada respuesta correcta suma un punto. El puntaje total es 20 puntos. Véase un ejemplo del estímulo en la figura a continuación.



Figura 2.1 Ejemplo de un estímulo del test de caras.

- *Teoría de la mente:*

- *Test de ojos* (Baron-Cohen y cols., 2001): Esta prueba fue considerada una prueba de teoría de la mente ya que implica habilidades avanzadas como comprender diferentes estados mentales complejos para luego asociarlos a la mirada de una persona. El estímulo consiste en 36 fotografías de miradas de diferentes actores (19 hombres y 17 mujeres), que son presentadas una por vez siguiendo un orden fijo. Cada estímulo tiene a su alrededor cuatro palabras que describen diferentes estados mentales. Con un estímulo de prueba, se le pide al participante: “*Por favor elija la palabra que mejor describa lo que la persona está pensando o sintiendo. Ud. puede sentir que más de una palabra es aplicable, pero por favor elija sólo una palabra, la palabra que ud. considere más adecuada*”. Debe responder lo más rápido posible pero sin límite de tiempo. Luego de la consigna, se provee al paciente de un glosario con las palabras utilizadas en la prueba, y se le advierte que puede consultarlo en caso de desconocer el significado de alguna de ellas, o pedirle al evaluador que lo haga en voz alta. Cada respuesta correcta suma un punto. El puntaje total es de 36 puntos. Véase un ejemplo del estímulo en la figura a continuación.

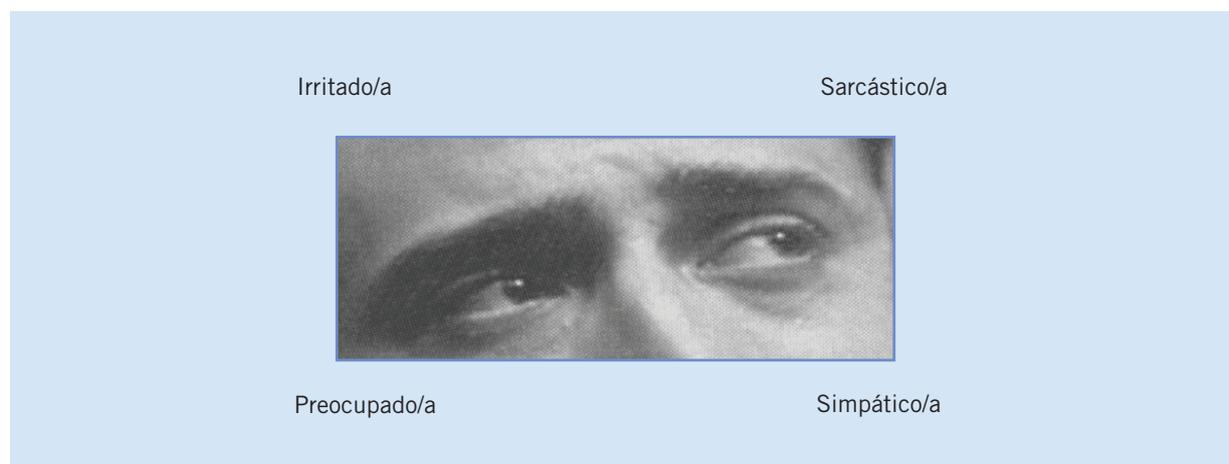


Figura 2.2 Ejemplo de un estímulo del test de ojos.

- *Test de Faux Pas* (Stone y cols., 1998; Gregory y cols., 2002): Esta prueba evalúa si el sujeto posee la habilidad para detectar un *faux pas*, paso en falso o “metida de pata”, es decir, cuando alguien en una situación social dice algo inapropiado sin mala intención, ya sea porque era confidencial o bien porque podría resultar hiriente para otra persona. El estímulo consiste en 20 historias, dentro de las cuales la mitad contienen un *faux pas* o paso en falso (historias *faux pas*), y la otra mitad son historias que contienen también una situación conflictiva, pero sin un *faux pas* (historias

control). Se le dice al sujeto: *“Le voy a leer unas breves historias y voy a hacerle unas preguntas acerca de ellas. Usted tiene una copia de la historia delante suyo así que puede leer mientras yo se las leo, y también volver a leerlas si es que lo necesita”*. Las historias se presentan una por vez, siguiendo un orden fijo, cada una en hoja aparte. El texto se coloca en frente al paciente y el examinador lo lee en voz alta. Para más detalles de los estímulos, véanse los ejemplos a continuación.

Ejemplo de historia *faux pas*:

El marido de Elena estaba organizando una fiesta sorpresa para el cumpleaños de ella. El invitó a Sara, una amiga de ella y le dijo: «No le cuentes a nadie, y menos a Elena». El día antes de la fiesta, Elena estaba en lo de Sara y Sara volcó el café sobre un vestido nuevo que estaba colgando sobre su silla. «Oh!» dijo Sara, «yo iba a usar esto en tu fiesta!». «¿Que fiesta?» dijo Elena. «Vamos» dijo Sara, «veamos si podemos sacar la mancha».

Ejemplo de historia control:

Javier estaba de compras buscando una camisa que hiciera juego con su traje. El vendedor le mostró varias. Javier las miró y finalmente encontró una que era del color correcto. Pero cuando se la fue a probar, no le cabía. «Es muy chica» le dijo al vendedor. «No se preocupe» le dijo el vendedor, «nosotros la próxima semana tendremos talles más grandes». «Muy bien, volveré entonces la semana que viene» dijo Javier.

Después de la lectura de cada historia, se le pregunta al sujeto si alguien dijo algo que no debería haber dicho, o si dijo algo raro (para identificar correctamente las historias que contienen un *faux pas*). Si se identifica el *faux pas*, se le realizan una serie de preguntas clarificadoras ya que para que el sujeto haya captado el *faux pas*, tiene que haber entendido que el personaje que realizó el *faux pas* no sabía en ese momento que no debería haberlo dicho (no fue intencional), y que el personaje que lo escuchó se sintió sorprendido, dolido o enojado. En las historias control no se comete ningún *faux pas*, pero se le realizan al participante las mismas preguntas. En todas las historias (historias *faux pas* o historias control), también se le realizan al sujeto dos preguntas de memoria que comprueban la comprensión de detalles de la historia.

Para su puntuación, basada en Stone y cols. (2003), se ha cuantificado en las historias experimentales la correcta detección de los *faux pas* (“aciertos”), y también la correcta detección de las historias que no contenían ningún *faux pas* social (“rechazos”). También se han considerado en la puntuación las preguntas control diseñadas para evaluar la comprensión de la historia.

- *Test de historias ToM* (Happé y cols., 1999): En esta prueba de teoría de la mente, se intenta evaluar la habilidad para inferir estados mentales generalmente vinculados con intenciones o deseos de algunos personajes de la historia en diferentes escenarios. El estímulo consiste en 16 historias breves, de las cuales la mitad invocan la habilidad de teoría de la mente (“historias ToM”), y la otra mitad también involucran personas, pero en este caso las preguntas no se refieren a la inferencia de estados mentales, sino a causalidades físicas (“historias control”). Las historias ToM pueden incluir engaños, confusiones, persuasión por parte de alguno de los personajes, o mentiras inocentes; incluyendo dos historias de cada tipo de situación recién mencionada.

Se le indica al participante: “*En cada página encontrará una historia para leer. Una vez que haya leído y entendido la historia, dé vuelta la página. Hay una pregunta después de cada historia y quisiera que la responda. No puede volver a mirar la historia, así que antes de dar vuelta la página asegúrese de que la haya entendido*”. En el caso en que el evaluador note que el participante tiene dificultades para leer la historia o prestar atención a la misma, se le puede pedir que la lea en voz alta. Se toma el tiempo desde que el sujeto comienza a leer la historia hasta que da vuelta la página para responder la pregunta. Antes de comenzar se realiza una historia de prueba. Se utilizó el criterio de puntuación realizado por Happé (Happé y cols., 1999, 2001). Para más detalles de los estímulos, véanse los ejemplos a continuación.

Ejemplo de historia ToM:

Un día la tía Juana fue a visitar a Pedro. Él quiere mucho a su tía, pero hoy ella se puso un sombrero nuevo que Pedro piensa que es realmente muy feo. Pedro cree que su tía se ve ridícula con él y que su antiguo sombrero se veía mejor. Pero cuando la tía Juana le pregunta a Pedro, «¿Te gusta mi nuevo sombrero?», Pedro responde, «Ah sí, es muy lindo». Pregunta del evaluador: “¿Por qué crees que dijo eso?”.

Ejemplo de historia control:

Un ladrón está por entrar a una joyería. Con mucha habilidad fuerza la cerradura de la puerta del local. Cuidadosamente, se desliza bajo el rayo del detector electrónico. Si pasara por delante del rayo, la alarma se activaría. Lentamente, abre la puerta del negocio y ve las relucientes joyas. A medida que se acerca, el ladrón siente algo blando bajo su pie. Escucha el chillido y algo pequeño y peludo corre hacia la puerta de entrada. Inmediatamente después suena la alarma.

Pregunta del evaluador: “¿Por qué sonó la alarma?”

Análisis Estadístico:

Las variables discretas en pacientes, familiares y controles fueron comparadas utilizando el test de chi cuadrado. El desempeño cognitivo general, edad, sexo, años de educación de los participantes y de sus padres, mostraron que todos ellos podían ser potenciales contribuidores independientes al desempeño en los tests de cognición social (Ochner, 2008). Por eso su contribución al desempeño en cognición social fue examinado mediante un análisis de regresión logística por pasos. La comparación de las medidas de cognición social entre grupos fue realizada a través de un análisis de la covarianza (ANCOVA), en el que se incorporaron como covariables los factores que contribuyeron al desempeño en diferentes pruebas de cognición social en esta muestra.

En cada grupo, la relación entre la prueba de procesamiento emocional y las tres pruebas de teoría de la mente fue explorada mediante el test de Pearson, seguido por un test de correlación parcial, incorporando también como covariables aquellos factores que contribuyeron al desempeño en diferentes pruebas de cognición social, como se describió antes. Las correlaciones entre pruebas de cognición social y no social también fueron evaluadas por un test de Pearson. Los datos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS versión 13.0 (IBM Inc.). Fue aplicada una corrección de Bonferroni a las comparaciones múltiples. Se asumió significación estadística a un $p < 0.05$ y todos los resultados informados se refieren a un análisis de dos colas.

3.2.1.2 Funcionamiento social: En este experimento se ha intentado poner a prueba las hipótesis descritas ya en el apartado 1.7.1.2 del presente trabajo de tesis.

Desarrollo del experimento y sesión de testeo:

En este experimento fueron incluidos 20 pacientes con esquizofrenia (4 mujeres, 28.5 ± 6.2 años), 20 hermanos no afectados (10 mujeres, 29.6 ± 5 años); la mayoría de ellos eran familiares de pacientes con esquizofrenia que participaron en el estudio ($n=15$), y el resto, hermanos de pacientes que no participaron por no cumplir el criterio de estabilidad sintomática ($n=5$), y 20 controles sanos (8 mujeres, 28.2 ± 7.1 años).

Procedimientos:

a) *Pruebas neurocognitivas:*

En primer lugar, se evaluó a todos los participantes de este experimento no sólo con el MMSE (Folstein y cols., 1975), sino también con el WAT (Del Ser y cols., 1997), una prueba de acentuación de palabras que estima la inteligencia premórbida.

Asimismo, también se evaluó a todos los participantes con la versión en español de la batería MCCB (Kern y cols., 2008; Nuechterlein y cols., 2008), que evalúa los siguientes dominios cognitivos, generalmente afectados en pacientes con esquizofrenia, a través de diferentes pruebas explicadas a continuación:

• *Velocidad de procesamiento:*

- Evaluación breve de procesos cognitivos en la esquizofrenia – Codificación de símbolos (BACS): En esta prueba cada dígito (1-9) se asocia con un símbolo sencillo. Los participantes deben copiar en 90 segundos la mayor cantidad de símbolos posibles asociándolos con sus dígitos correspondientes. La puntuación se obtiene a partir de la cantidad de símbolos copiados correctamente.

- Test de trazado - Parte A (TMT): Se pide al participante que dibuje una línea conectando consecutivamente números de menor a mayor ubicados de forma irregular en un hoja de papel. El puntaje es el tiempo total que le lleva al sujeto realizar la tarea.

- Fluencia semántica: El participante debe nombrar en un minuto la mayor cantidad de palabras posibles que pertenezcan a una categoría semántica concreta, en este caso “animales”. El puntaje se obtiene por el número de palabras nombradas.

- *Atención y vigilancia:*

- Test de ejecución continua – pares idénticos (CPT): Evalúa la atención sostenida mediante un test computacional en el que se le solicita al participante que apriete un botón cuando aparecen en la pantalla dos números iguales consecutivos. El puntaje es realizado mediante un software que viene junto al test.

- *Memoria de trabajo:*

- Escala de Weschler – III: Localización espacial (WMS-III): Prueba para evaluar la memoria de trabajo espacial. Utiliza una placa con 10 cubos ubicados de forma aleatoria. Se le pide al participante que indique con su dedo la misma secuencia (o secuencia inversa) que realiza el evaluador. El puntaje total del test es la suma de los puntajes brutos de ambas secuencias.

- Test de amplitud de letras y números (LNS): Es un prueba de memoria de trabajo verbal en donde el participante debe ordenar mentalmente una serie de números y letras suministradas verbalmente por el evaluador, primero los números de menor a mayor y después las letras en orden alfabético. El puntaje total surge de la cantidad de ítems correctos.

- *Aprendizaje verbal:*

- Test de aprendizaje verbal de Hopkins - versión revisada (HVLT-R): esta prueba exige al participante escuchar 12 palabras de tres categorías diferentes y recordar inmediatamente el mayor número posible de ellas, para decirlas después de cada una de las tres rondas de aprendizaje que realiza el evaluador. La puntuación de esta prueba es la suma total de palabras repetidas en las tres rondas.

- *Aprendizaje visual:*

- Test breve de memoria visuoespacial – versión revisada (BVMT-R): Se le pide al sujeto que dibuje de memoria una serie de seis figuras geométricas luego de expuestas brevemente en tres rondas de aprendizaje por el evaluador. La puntuación resulta de la suma de puntos logrados en las tres rondas.

- *Razonamiento y resolución de problemas:*

- Batería de evaluación neuropsicológica - Laberintos (NAB): El participante debe resolver siete juegos de laberintos que aumentan su dificultad progresivamente. El puntaje de esta prueba surge de la suma de puntos alcanzados luego de la resolución de siete laberintos consecutivos.

- *Cognición social:*

- Test de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso - Manejo emocional (MSCEIT): se plantean al sujeto una serie de situaciones que evalúan el manejo del mundo intrapersonal e interpersonal, es decir, la capacidad para regular las emociones de los demás, poniendo en práctica diversas estrategias de regulación emocional que modifican tanto nuestros sentimientos como los de los demás. Antes de comenzar la evaluación, se le aclara al sujeto que este test es una prueba de capacidad, por lo que hay respuestas que se puntúan mejor que otras; con algunas sólo se puede obtener un puntaje limitado, y no se pierden puntos por las respuestas incorrectas. La puntuación de esta prueba es realizada utilizando un puntaje consensuado general, y computado a través del software de puntuación de MCCB.

La puntuación total de la batería MCCB se lleva a cabo mediante un software que viene junto al test. En los experimentos en que utilizamos esta batería se dispone de una corrección para la edad y género. La batería MCCB incluye tres puntajes principales: el puntaje bruto de cada test, el puntaje de cada dominio cognitivo que incluye uno o más tests, y el puntaje total de la batería. Para manejar con más facilidad los datos del análisis estadístico, los puntajes brutos fueron convertidos a percentilo.

b) *Pruebas del estado del ánimo*

Los participantes fueron evaluados por los síntomas de depresión con la escala de depresión (Hamilton, 1960) y por los síntomas de ansiedad con la escala de ansiedad (Hamilton, 1969).

c) *Prueba de cognición social*

Todos los participantes fueron evaluados en habilidades de cognición social específicas con la subescala de manejo emocional perteneciente al test de inteligencia emocional de Mayer-Salo-

vey-Caruso (MSCEIT; Mayer y cols., 2002; Extremera y cols., 2006) que se refiere a manejar las emociones de manera efectiva. Esta subescala se encuentra incluida en la batería MCCB (Kern y cols., 2008; Nuechterlein y cols., 2008; página 106). A modo ilustrativo se incluye a continuación un ejemplo de la misma.

El año pasado Juan conoció a un buen amigo en el trabajo. Hoy, ese amigo lo sorprendió por completo al decirle que había aceptado un trabajo en otra compañía y que se mudaría de esa zona. No le había dicho nada a Juan de que estuviera buscando otros trabajos. ¿En qué grado sería efectivo para Juan, con la finalidad de mantener la amistad, responder de la siguiente manera?

Respuesta 1: Se sintió feliz por su amigo y le dijo que estaba muy contento de que consiguiera otro nuevo trabajo. A partir de ahora, Juan se aseguraría que mantuvieran el contacto.

a. Muy ineficaz b. Algo ineficaz c. Neutral d. Algo eficaz e. Muy eficaz.

Respuesta 2: Juan se sintió triste porque su amigo iba a marcharse, consideraba que lo que había ocurrido era una muestra de que no le importaba a su amigo. Después de todo, su amigo no le había comentado que estuviera buscando otro empleo. Ya que se marcharía de todos modos, Juan no le dijo nada y empezó a buscar nuevos amigos en el trabajo.

a. Muy ineficaz b. Algo ineficaz c. Neutral d. Algo eficaz e. Muy eficaz.

Respuesta 3: Juan estaba muy enojado porque su amigo no le había dicho nada y mostró su desaprobación ignorándolo hasta que le diera una explicación. Juan pensó que si no le decía nada, eso confirmaría su opinión de que no valía la pena hablar con él.”

a. Muy ineficaz b. Algo ineficaz c. Neutral d. Algo eficaz e. Muy eficaz.

d) *Pruebas de funcionamiento social*

- *Test de UPSA* (Patterson y cols., 2001a): Esta prueba fue diseñada para evaluar la habilidad de un individuo para realizar determinadas tareas de su vida cotidiana que se consideran necesarias para tener un funcionamiento independiente en la comunidad.

Incluye 5 subtests: *comprensión general* en el que se le pide al participante que lea un artículo en el diario sobre la apertura de un parque acuático. Luego deberá recordar alguna información sobre dicho parque y planificar un viaje allí; *habilidades financieras* en donde el participante debe pagar una cuenta, pedir cambio, etc.; *habilidades de comunicación* en el cual el sujeto lee una nota escrita por su médico de cabecera, debiendo recordar algunos datos de la misma; *transporte*, test en que debe planificar un viaje en tren para llegar a destinos determinados y se le realizan preguntas al respecto; y *habilidades domésticas* en el cual tiene que realizar un listado de productos faltantes en su alacena para hacer un postre siguiendo una receta suministrada por el evaluador. Se calcula un puntaje para cada subescala, así como un puntaje total del test que refleja el porcentaje de respuestas correctas. Los puntajes más altos reflejan un mejor funcionamiento adaptativo.

- *Test de TABS* (Velligan y cols., 2007): Esta prueba fue diseñada para evaluar ciertas habilidades necesarias para cumplir un objetivo, manteniendo una conducta adaptativa que incluya la iniciación, planificación, secuenciación, e identificación de una situación determinada.

Está compuesto por seis subtests que abarcan diferentes áreas: el *manejo de la medicación*, en el cual se solicita al sujeto evaluado que llene un pastillero basándose en las indicaciones de su médico, y que recuerde llamarlo para pedir su receta y retirarla en un horario preciso; el subtest llamado *baño vacío* en el que se pregunta al participante cuales considera que son los ítems necesarios para el uso diario de un baño; en *habilidades para las compras* se le pregunta qué trayecto que debería recorrer para llegar al supermercado trazando el camino en un mapa, se le pide recordar la lista de compras, y pagar la compra con una cierta cantidad de dinero fija; en el subtest de *vestimenta* el participante debe seleccionar la ropa adecuada de acuerdo al clima o de acuerdo a las actividades que va a realizar, como visitar al médico o ir al parque con un amigo; en el subtest de *trabajo y productividad* se le solicita que realice pilas de volantes con un determinado orden para luego mandarlos por correo; el de *habilidades sociales*, en el que el evaluador mide ciertas habilidades del participante durante la evaluación como el volumen de la voz, el

contacto visual, los gestos, o la motivación para iniciar una conversación. El test presenta puntuaciones parciales de cada subtest, y una puntuación total. Las puntuaciones más altas indican un mejor funcionamiento adaptativo.

Las evaluaciones de competencia social descritas anteriormente, también llamadas medidas intermedias debido a que se aproximan a las dificultades de la vida cotidiana pero evaluadas con una precisión psicométrica adecuada, se pueden utilizar en análisis hereditarios y aparentan tener mínima influencia de factores ambientales o síntomas (Harvey y Velligan, 2011). En base a los hallazgos del estudio referente a la adaptabilidad transcultural de medidas intermedias (CIM; Velligan y cols., 2012) hemos adaptado algunas de las subescalas de estas medidas intermedias, para que se vea mejor reflejado el funcionamiento cotidiano de la cultura local.

El test de TABS fue modificado en el subtest de *manejo de la medicación*, donde se colocaron “blisters” en lugar de frascos con medicación, las indicaciones fueron escritas en un receta realizada por un médico en lugar de estar escrita en las etiquetas de los frascos, y se le indicó al sujeto que llamara al consultorio de su médico para obtener una nueva receta en lugar de llamar a la farmacia. Este último cambio se realizó debido a que en Argentina la medicación no puede ser solicitada directamente en la farmacia sin previa prescripción escrita del médico tratante. También fue reemplazado el número de prescripción por el número de afiliación a la obra social, más comúnmente utilizado en nuestra cultura. Asimismo, en el subtest *transporte* del test de UPSA los cronogramas de horarios de los ómnibus fueron reemplazados por los del tren debido a que en nuestra cultura los ómnibus no pasan a horarios estipulados. Este tipo de modificaciones, ya realizadas anteriormente en otras culturas, fueron supervisadas y aceptadas por los autores originales de los tests (Harvey y cols., 2009; de Achával y cols., 2010).

d) *Pruebas de habilidades sociales:*

- *Test de SSPA* (Patterson y cols., 2001b): Esta prueba trata sobre un juego de roles mediante el cual el sujeto participante debe interpretar durante tres minutos una determinada situación social. Estas escenas de dramatización son interpretadas por el participante y su entrevistador, y son grabadas para luego ser puntuadas por otro evaluador. La puntuación se basa en puntuar en una escala del 1 (muy pobre) al 5 (muy bueno) el rendimiento del sujeto en desempeñar ciertas habilidades sociales durante la conversación: interés y nivel de afecti-

vidad, fluencia verbal, claridad, foco, prolijidad, y adecuación social. Las puntuaciones más altas indican mejores habilidades sociales. A modo ilustrativo, se incluye a continuación un ejemplo de la prueba.

Ejemplo - “Llamado al encargado”:

La semana pasada llamaste al encargado de tu edificio por una pequeña gotera en tu techo. Él dijo que iría a arreglarlo en uno o dos días. Pasaron cuatro días y él todavía no la arregló ni te llamó para decirte cuándo podrá hacerlo. Ahora la gotera ha empeorado. Decides llamar al encargado nuevamente.

• *Escala SASS* (del inglés *Social Adaptation Self-evaluation Scale*; Bosc y cols., 1997): consiste en una escala autoadministrada de 21 ítems que mide distintos indicadores de una buena adaptación social como: motivación e interés en sus actividades cotidianas, actividades de ocio o “hobbies”, relaciones familiares y sociales, participación en la comunidad en la que vive, respeto a las normas sociales, etc. Los puntajes más elevados corresponden a una mejor auto-percepción de las propias habilidades sociales.

Análisis Estadístico:

a) *Análisis de datos comportamentales:*

Las diferencias en los datos demográficos y clínicos, y los puntajes de las evaluaciones de neurocognición, cognición social y habilidades sociales en pacientes con esquizofrenia, sus hermanos no psicóticos, y los controles sanos fueron evaluadas mediante un análisis de la varianza (ANOVA) de un factor seguido por un test post-hoc de Bonferroni. Las variables categóricas, fueron comparadas con un test de chi-cuadrado. También utilizamos el test de Kolmogorov-Smirnov para confirmar la distribución paramétrica de las variables continuas. Se han explorado correlaciones bivariadas entre los puntajes de las evaluaciones neurocognitivas, habilidades sociales y habilidades de funcionamiento social mediante un test de correlación de Pearson en los tres grupos.

Con el fin de evaluar predictores multivariados de habilidades del funcionamiento social

medidas con el test de UPSA y el test de TABS, fueron ingresados varios índices que miden la función neurocognitiva y la cognición social en un modelo de regresión múltiple, con una probabilidad de entrada a la ecuación de 0.05 y una probabilidad de extracción de la ecuación de 0.10. Todos los análisis fueron realizados con el programa estadístico SPSS versión 13.0 (IBM Inc.). Se asumió significación estadística a un $p < 0.05$ y todos los resultados informados se refieren a un análisis de dos colas.

3.2.2 Estudios de correlatos funcionales centrales

Durante los dos experimentos de neuroimágenes que se realizaron en este trabajo de tesis, se situó a los participantes en posición recostada sobre la camilla del resonador con una bobina de cabeza. El resonador estaba provisto de un sistema de espejo y pantalla mediante el cual podían observar los estímulos y una botonera de tres botones en su mano derecha. Los estímulos fueron presentados con el software Presentation®. Si bien ya se ha aclarado anteriormente, cabe destacar que todos los participantes de los estudios por RMNf eran diestros.

Los datos de la RMNf fueron adquiridos mediante un resonador 3 T General Electric HDx con una bobina de 8 canales. La señal de los cambios dependientes de niveles de oxigenación en sangre T2* (*blood-oxygen level dependent*, BOLD) fue medida utilizando una secuencia de imagen gradiente eco-planar (EPI). Fueron obtenidos treinta cortes continuos en el plano AC-PC con un tiempo de respuesta (TR) de 2.37 segundos, un tiempo de eco (TE) de 30 ms., un ángulo del pulso de radiofrecuencia (flip) de 90°, un campo de imagen (FOV) de 24 cms, una matriz de 64 x 64 pixeles, y el tamaño del vóxel= 3.75 mm x 3.75 mm x 4 mm. También fue adquirida una imagen estructural 3D con una secuencia rápida de SPGR-IR (120 cortes, grosor de 1.6 mm, TR: 12.956 ms, TE: 6.1 ms, ángulo de flip: 15°, FOV: 24 cms, matriz de 512 x 512 pixeles).

Previo a estos experimentos de RMNf, los participantes fueron evaluados con las pruebas descriptas con anterioridad: MMSE (Folstein y cols., 1975), WAT (Del Ser y cols., 1997), y el TRF (Benton y Van Allen, 1968) para evitar el sesgo de posibles déficits en la percepción de rostros. Asimismo, se evaluó a todos los participantes con la batería neurocognitiva MCCB (Kern y cols., 2008; Nuechterlein y cols., 2008) que ya fue descripta anteriormente en la páginas 104-106. Los sujetos también fueron evaluados con una escala de depresión (Hamilton, 1960), y una escala de ansiedad (Hamilton, 1969).

3.2.2.1 Activación cerebral durante tareas de procesamiento emocional y teoría de la mente:

En este experimento se ha intentado poner a prueba las hipótesis descritas ya en el apartado 1.7.2.1 del presente trabajo de tesis.

Desarrollo del experimento:

En este experimento fueron incluidos 14 pacientes con esquizofrenia (1 mujer, 30.6 ± 7 años), y 14 hermanos no afectados (6 mujeres, 30.4 ± 4.8 años). La mayoría de ellos eran familiares de pacientes con esquizofrenia que participaron en el estudio ($n=8$) y el resto hermanos de pacientes que no cumplían el criterio de estabilidad sintomática ($n=6$). Además se estudiaron 14 controles sanos (6 mujeres, 28.4 ± 8.3 años). Los participantes fueron evaluados con los paradigmas de RMNf detallados a continuación.

Procedimientos:

Fueron utilizadas las versiones en español, facilitadas por sus autores, de las siguientes pruebas:

- *Paradigma del test de emociones básicas (TEB)*: utilizamos fotografías del test de afecto facial (Ekman, 1976; Ekman y Friesen, 1976). El paradigma consiste en la presentación de 14 fotografías de expresiones faciales realizadas por 8 mujeres y 6 hombres, bajo condiciones lumínicas controladas y estandarizadas, con el rostro completo siempre de frente, en primer plano con tono blanco y negro. Véanse ejemplos de los estímulos en las figuras a continuación.

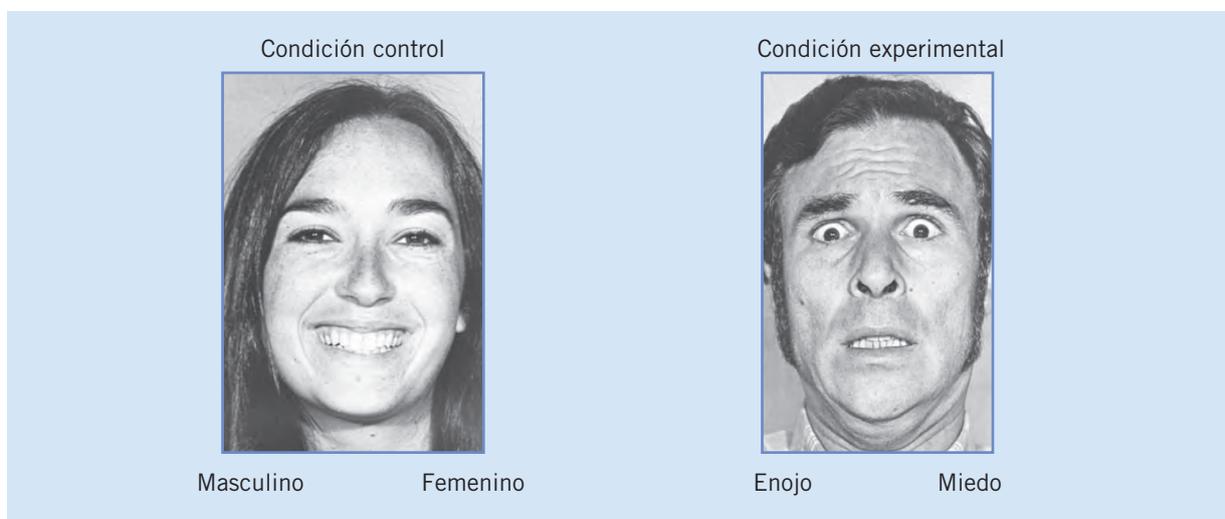


Figura 2.3 Ejemplo del paradigma de test de emociones básicas.

• *Paradigma de teoría de la mente en caras (ToM-C)*: Utilizamos una versión modificada de la batería de reconocimiento de caras y voces de Cambridge (CAM, *Cambridge Mindreading Face-Voice Recognition Battery Test*; Golan y cols., 2006). El paradigma consiste en la presentación de 28 fotografías de expresiones faciales realizadas por 8 mujeres y 6 hombres de diferentes etnias (cada modelo realizó dos expresiones faciales), bajo condiciones lumínicas controladas y estandarizadas, con su rostro completo siempre de frente y hombros visibles, en primer plano. Véanse ejemplos de los estímulos en las figuras a continuación.

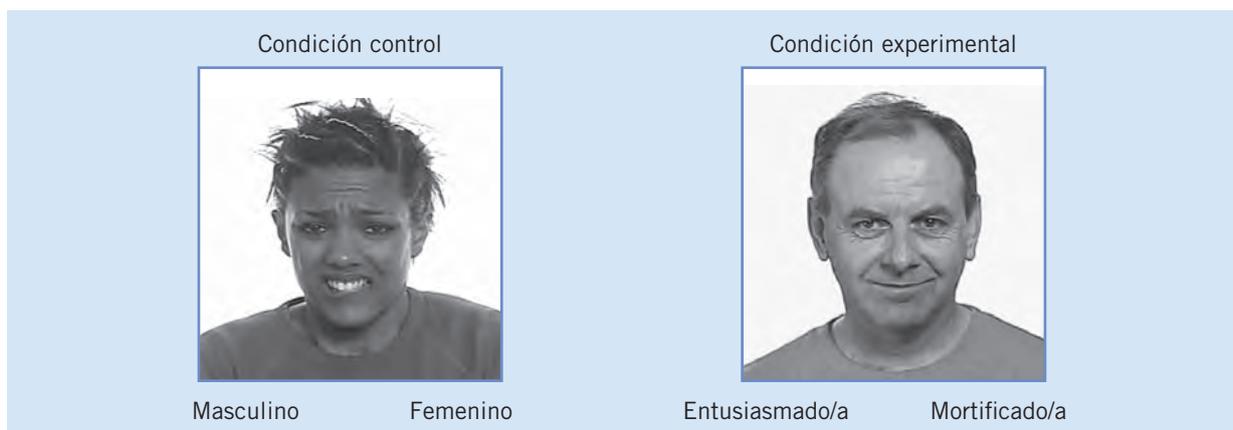


Figura 2.4 Ejemplo del paradigma de teoría de la mente en caras.

• *Paradigma de teoría de la mente en ojos (ToM-O)*: Utilizamos una versión modificada del test de ojos (Baron-Cohen y cols., 2001). El paradigma consiste en la presentación de solamente el plano de los ojos en 27 fotografías en blanco y negro con expresiones faciales realizadas por 13 mujeres y 14 hombres. Esta tarea también incluye decidir entre dos estados mentales complejos (uno correcto y otro incorrecto); cuál de ellos describe de mejor manera lo que la persona de la fotografía está pensando o sintiendo. Véanse ejemplos de los estímulos en las figuras a continuación.

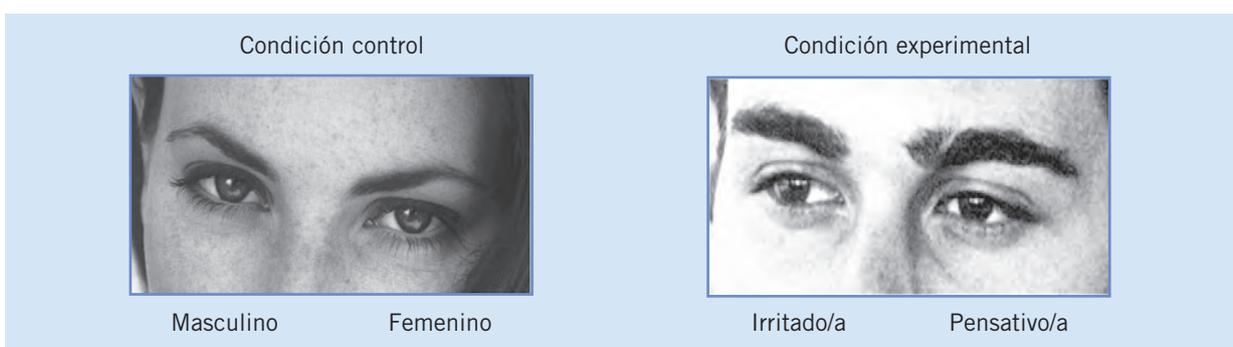


Figura 2.5 Ejemplo del paradigma de teoría de la mente en caras.

Los tres paradigmas (TEB, ToM-C, ToM-O) fueron armados con un diseño de 14 bloques tipo ABAB de 25 segundos cada uno. La mitad de ellos (bloque A) representaban una condición experimental y la otra mitad (bloque B) una condición control. Se adquirieron para cada paradigma un total de 155 volúmenes por sujeto.

En la condición experimental, una serie de 4 fotografías de caras u ojos, dependiendo de la prueba, fueron presentadas a los sujetos y se les pidió que presionen un botón para indicar cuál de las dos palabras, presentadas en simultáneo, describían de mejor manera el estado mental de la persona en la fotografía. En la condición control, se les presentó el mismo estímulo que en la condición experimental pero se les solicitaba que indiquen el género de la persona en la fotografía. De esta manera, la principal diferencia entre estas dos condiciones era el tipo de decisión que el sujeto debía tomar.

Cada fotografía fue presentada por 5 segundos, y seguida por un intervalo de 0.75 segundos, durante el cual la pantalla estaba en blanco. Las palabras correctas fueron distribuidas igualmente a la derecha e izquierda de la pantalla.

Los sujetos fueron previamente entrenados con dos ejemplos de cada prueba para evitar cualquier problema visual o de comprensión de texto. Estas historias de prueba no fueron repetidas en la evaluación dentro del resonador. Las tres pruebas fueron presentadas de forma aleatorizada; la mitad de los sujetos comenzaron con el TEB y la otra mitad con ToM-O. Se brindó un breve intervalo entre tareas pero los sujetos no abandonaron el resonador ni se movieron durante la prueba.

Análisis estadístico:

a) Análisis de datos comportamentales

Las variables discretas en pacientes, familiares y controles fueron comparadas utilizando el test de chi-cuadrado, y las variables continuas fueron comparadas utilizando un ANOVA de un factor seguido por un test post-hoc de Tukey. Se asumió significación estadística a un $p < 0.05$ y todos los resultados informados se refieren a un análisis de dos colas. Todos los análisis fueron realizados con el programa estadístico SPSS versión 13.0 (IBM Inc.).

b) Análisis de la RMNf

El procesamiento de imágenes fue llevado a cabo utilizando SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology: London, UK) implementado en MATLAB 7.0 (Mathworks Inc.: Sherborn, MA, USA). Se lo ha elegido debido a que es uno de los más avalados en la comunidad neurocientífica, al gran abanico de estudios estadísticos que permite realizar y a la gran flexibilidad en el diseño de experimentos que pueden analizarse.

Las imágenes adquiridas fueron normalizadas espacialmente utilizando las referencias cerebrales del Instituto Neurológico de Montreal (MNI; Ashburner y Friston, 1999). Los volúmenes normalizados de $2 \times 2 \times 2$ mm³ fueron espacialmente suavizados por un filtro gaussiano isotrópico de 8mm en su ancho total (Friston y cols., 2000).

Las series temporales de imágenes fueron modeladas utilizando una función de respuesta hemodinámica canónica, separando las respuestas correspondientes a la condición control (GÉNERO) y a la condición experimental (EMOCIÓN). El modelado de datos incluyó correcciones para los movimientos de cabeza involuntarios. Se analizó el contraste EMOCIÓN-GÉNERO para cada sujeto y las imágenes resultantes fueron analizadas grupalmente utilizando una prueba de t. Para este análisis hemos utilizado un umbral estadístico de $p < 0.001$ (sin corrección por comparaciones múltiples) combinado con un tamaño mínimo de zona activa de 10 vóxels. Se realizó también una prueba de t de muestras independientes utilizando las imágenes individuales de contraste (EMOCIÓN-GÉNERO) en cada tarea para cada grupo. Luego, se realizó una prueba de muestras desapareadas comparando EMOCIÓN-GÉNERO para los siguientes pares: PACIENTES *versus* CONTROLES, FAMILIARES *versus* CONTROLES, y PACIENTES *versus* FAMILIARES, utilizando un umbral estadístico de $p < 0.005$ (sin corrección por comparaciones múltiples) combinado con un tamaño mínimo de zona activa de 10 vóxels.

También hemos aplicado un ANOVA de 2×3 (dos hemisferios x tres tareas) de medidas repetidas en cada grupo para evaluar los efectos en tres pares diferentes de regiones de interés (ROIs): 1) la circunvolución frontal inferior (CFI) izquierda definida como una esfera ubicada en $(x=-45, y=18, z=2)$, y en la CFI derecha ubicado en $(x=40, y=24, z=2)$; 2) en la circunvolución frontal media (CFM) izquierda en $(x=-48, y=15, z=26)$ y la CFM derecha en $(x=48, y=15, z=26)$ y 3) en la circunvolución temporal superior (CTS) izquierda ubicada en $(x=-51, y=-45, z=3)$ y la CTS derecha en $(x=51, y=-45, z=3)$. Todos los ROIs fueron esferas de 10mm de radio armadas

utilizando el algoritmo de MarsBar. La selección de las coordenadas estereotáxicas de MNI se basó en el solapamiento de zonas activas en los tres grupos dentro de las áreas de Brodmann 44-45, 9 y 22 respectivamente. El porcentaje de señal fue calculado para cada sujeto e introducido al SPSS 13.0© para el análisis estadístico.

Se realizaron también cálculos post-hoc utilizando correcciones de Bonferroni con un umbral significativo de $p < 0.05$. Exploramos la relación entre la activación en cada ROI y el tiempo de reacción en el desempeño en todos los grupos. Hemos cuantificado en los pacientes, por medio de una análisis de regresión logística lineal, la relación entre la activación en cada ROI y su equivalente de clorpromazina, el desempeño neurocognitivo (puntaje de MCCB), y los síntomas psicóticos (puntaje de PANSS).

3.2.2.2 Activación cerebral frente a dilemas morales: En este experimento se ha intentado poner a prueba las hipótesis ya descritas en el apartado 1.7.2.2 del presente trabajo de tesis.

Desarrollo del experimento:

En este experimento fueron incluidos 13 pacientes con esquizofrenia (1 mujer, 30.7 ± 7.3 años), 13 hermanos no afectados (5 mujeres, 30.7 ± 4.8 años) donde la mayoría de ellos eran familiares de pacientes con esquizofrenia que participaron en el estudio ($n=7$) y el resto hermanos de pacientes que no cumplían el criterio de estabilidad sintomática ($n=6$), y 13 controles sanos (5 mujeres, 28.5 ± 8.6 años). Los participantes fueron evaluados con los paradigmas de RMNf detallados a continuación.

Procedimientos:

- *Paradigma de dilemas morales (TDM):* Hemos utilizado una versión modificada del test de dilemas morales (Greene y cols., 2001). El paradigma consistió en la presentación de una batería de 32 escenarios, divididos en dos sesiones, que fueron presentados visualmente como breves historias en donde el sujeto debió juzgar la acción del personaje de la historia frente a un dilema, simultáneamente a la realización de una RMNf. Los escenarios de cada sesión fueron igualmente divididos en dos categorías: dilemas morales (DM; condición experimental) y dilemas no morales (DNM; condición control). Es decir, el formato de los dos tipos de historias

(moral y no moral) fue el mismo, lo que cambió es el tipo de juicio que debió realizar el sujeto para responder.

Fueron obtenidas dos sesiones de 235 volúmenes por sujeto utilizando un diseño de bloques con un breve descanso entre ellas, sin que el sujeto participante deje el resonador. Cada sesión consistió en 4 bloques con 4 escenarios de 30 segundos cada uno. La mitad de los bloques eran una condición experimental, y la otra mitad una condición control. Los estímulos fueron presentados en una pantalla proyectada en el resonador. Cada escenario fue presentado en formato de texto en 3 pantallas: en la primera pantalla se presentó la historia, en la segunda se le planteó al participante un dilema basado en la situación de la primer pantalla, y en la tercera el sujeto debió responder mediante una botonera (SI – NO), si considera apropiado lo que realizó o dijo el protagonista de la historia. Cada pantalla fue presentada durante 10 segundos y se colocó una cruz de fijación de 3 segundos entre escenarios. Véanse ejemplos de dicho paradigma a continuación:

Historia Moral (condición experimental):

Pantalla 1: *Usted sobrevivió a un accidente aéreo junto con un joven gravemente herido y un anciano.*

Pantalla 2: *Si abandonan al joven, usted y el anciano podrían salvarse. Sino, los tres fallecerán.*

Pantalla 3: *¿Considera apropiado abandonar al joven herido para salvarse usted y el anciano? SI-NO.*

Historia No Moral (condición control):

Pantalla 1: *Usted viaja a la costa. Puede ir por una autopista con paisaje feo, o ir por una ruta con un lindo paisaje.*

Pantalla 2: *El viaje por autopista demora una hora, mientras que el de ruta demora dos horas.*

Pantalla 3: *¿Considera apropiado elegir viajar por la ruta para ver un lindo paisaje aunque tarde más tiempo en hacerlo? SI –NO.*

Los sujetos fueron entrenados con dos dilemas, uno moral y otro no moral, antes de ingresar al resonador para evitar cualquier problema visual o de comprensión de texto. Estos dilemas de prueba no fueron repetidos en la evaluación. Dentro del resonador los sujetos contaron con una botonera para recintos magnéticos, mediante la cual respondieron las preguntas del paradigma presentado.

Análisis estadístico:

a) Análisis de datos comportamentales

Las variables discretas en pacientes, familiares y controles fueron comparadas utilizando el test de chi-cuadrado. Las variables continuas fueron comparadas utilizando un ANOVA de un factor seguido por un test post-hoc de Tukey. Se asumió significación estadística a un $p < 0.05$ y todos los resultados informados se refieren a un análisis de dos colas. Todos los análisis fueron realizados con el programa estadístico SPSS versión 13.0 (IBM Inc.).

b) Análisis de la RMNf

Fue llevado a cabo utilizando SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology: London, UK) implementado en MATLAB 11.0 (Mathworks Inc.: Sherborn, MA, USA). Las imágenes adquiridas fueron normalizadas espacialmente utilizando las referencias cerebrales del Instituto Neurológico de Montreal (MNI; Ashburner y Friston, 1999). Los volúmenes normalizados de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ fueron espacialmente suavizados por un filtro gaussiano isotrópico de 8mm en su ancho total (Friston y cols., 2000).

El análisis estadístico individual se computó modelando la condición control (DM) y la condición experimental (DNM) para cada pantalla. Nuestro interés en este estudio se centraba en determinar los patrones neurofisiológicos de la toma de decisiones morales, medidas en la tercera pantalla de cada dilema, en la que se le pide al sujeto que determine si la acción del protagonista fue apropiada o inapropiada.

Se realizó un ANOVA de 2×3 , es decir dos condiciones (moral y no moral) x 3 grupos (pacientes, familiares y controles). Las áreas en común entre los grupos fueron observadas mediante un análisis de conjunciones (Nichols y cols., 2005), lo cual requiere que todas las comparaciones en la conjunción sean individualmente significativas.

Un segundo análisis fue realizado a nivel individual al utilizar un nuevo modelo para dividir la condición experimental en decisiones utilitarias y deontológicas de acuerdo a la respuesta del sujeto. Para este caso fueron realizados dos contrastes lineales: UTILITARIO – NO MORAL y DEONTOLOGICO – NO MORAL. Estas imágenes individuales de contraste individuales fueron sometidas a un nuevo análisis grupal utilizando una prueba de t. Para todos los análisis de grupo utilizamos un umbral estadístico de $p < 0.05$ (con corrección de comparaciones múltiples) combinado con un tamaño mínimo de zona activa de 10 vóxels.

3.2.3 Estudios de correlatos funcionales periféricos: activación autonómica durante tareas de cognición social.

En este experimento se ha intentado poner a prueba la hipótesis ya descrita en el apartado 1.7.3 del presente trabajo de tesis.

Desarrollo del experimento:

La muestra de participantes fue la misma que la del experimento de desempeño de procesamiento emocional y teoría de la mente, ya que ambos experimentos se realizaron en simultáneo (página 98). La única diferencia en la muestra es que en este experimento no se incluyeron un paciente y un familiar debido a que sus registros autonómicos no pudieron analizarse por problemas técnicos.

Por lo tanto, la muestra final se compuso de 19 pacientes con esquizofrenia (7 mujeres, 29.7 ± 9.2 años), 19 familiares biológicos no afectados (11 mujeres, 51 ± 18.8 años) de los pacientes con esquizofrenia (6 madres, 4 padres, 5 hermanos y 5 hermanas), y 38 controles sanos divididos en dos grupos, uno para aparear con los pacientes ($n=19$, 8 mujeres, 27.6 ± 6 años) y otro con los familiares ($n=19$, 10 mujeres, 46.1 ± 17.9).

Luego de los diez minutos en estado de reposo, comenzaron las evaluaciones junto con la medición de la VFC. Se administraron tres bloques en una secuencia aleatoria: (1) estado de reposo inicial, (2) test de reconocimiento facial, (3) test de caras, (4) test de ojos, (5) test de *Faux Pas*, y (6) test de historias ToM. Durante la sesión de testeo se monitoreó el ritmo respiratorio de cada participante visualmente, para verificar que se ubique entre 0.15 y 0.4 Hz.

Procedimientos:

a) *Pruebas de cognición social:*

Utilizamos las versiones en español de las mismas pruebas de cognición social desarrolladas en el experimento de desempeño de procesamiento emocional y teoría de la mente: test de caras, test de ojos, test de *Faux Pas*, y test de historias ToM (páginas 99-103).

b) *Prueba control:*

El test de reconocimiento facial (TRF, Benton y van Allen, 1968) es descrito como una prueba de “discriminación viso-perceptual de rostros no familiares”, en oposición a lo que el nombre de la prueba sugiere como reconocimiento de la identidad facial (Tranel y cols., 2009). El TRF no es un test cognitivo social sino que mide la habilidad de reconocer rostros neutrales (no emocionales), solicitando al sujeto seleccionar de un set de 6 fotografías en blanco y negro de 2x3 pulgadas, cual de ellas tiene la misma identidad que el rostro de referencia (Hargrave y cols., 2002). Hay 6 ítems que tienen una sola respuesta correcta, y 16 ítems que tienen 3 respuestas correctas.

Análisis estadístico:

a) *Análisis de datos comportamentales*

Las variables discretas en pacientes, familiares y sujetos controles fueron comparadas utilizando el test de chi cuadrado. Luego de determinar la distribución normal de la muestra con el test de Kolmogorov-Smirnov, hemos comparado las variables demográficas y puntaje de los tests con un ANOVA de un factor seguido por un test post-hoc de Tukey.

También realizamos un ANOVA de medidas repetidas utilizando al grupo de participantes y la tarea de cognición social como factores para establecer la influencia del tipo de test y diagnóstico en los resultados observados de la función autonómica, ambos en comparación con la condición de reposo basal, y al ser comparados con la tarea control, utilizando un test post-hoc de Tukey.

El efecto de cada prueba de cognición social en las medidas de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), en comparación con el estado de reposo basal en cada grupo, fueron estudiadas

con un test de Wilcoxon. El test de correlación de Pearson fue utilizado para explorar las correlaciones entre el desempeño en las pruebas de cognición social y las medidas de VFC durante la evaluación de dichas pruebas en pacientes con esquizofrenia, sus familiares no afectados, y controles sanos. Se asumió significación estadística a un $p < 0.05$ y todos los resultados informados se refieren a un análisis de dos.

b) *Análisis de la VFC*

Se analizaron los intervalos R-R sucesivos de origen sinusal, tal como fue descrito previamente (Guinjoan y cols., 2007; Vigo y cols., 2010); utilizando un software desarrollado en el Laboratorio de Neurociencias, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UBA (Iyengar y cols., 1996; Vigo y cols., 2010). Los participantes fueron conectados a una interfaz electrocardiográfica que detecta las ondas R muestreadas a 1250 Hz en una señal de electrocardiograma obtenida de una derivación DI, V4, o V5, y almacenada en una computadora como intervalos R-R en milisegundos (Paquete VariaDat HRV, Universidad de Entre Ríos, Facultad de Bioingeniería, Argentina). Los latidos prematuros y perdidos fueron individualmente identificados y manualmente reemplazados por intervalos R-R resultantes de una interpolación lineal. Se obtuvieron medidas en el dominio del tiempo (no espectrales) y de la frecuencia (espectrales) de la VFC (Bootsma, 1996).

En el análisis de la VFC no espectral se determinaron los siguientes indicadores: la media de la duración de los intervalos R-R en ms (R-R) y el desvío estándar de los intervalos R-R en ms (SDNN) que mide la variabilidad total de la frecuencia cardíaca, y que depende del control autónomo sobre el corazón ejercido por las divisiones simpática y parasimpática.

En el análisis de la VFC espectral se obtuvo el espectro de potencias: amplitud espectral (ms/Hz) *versus* frecuencia (Hz) de la serie temporal, mediante un algoritmo de transformada rápida de Fourier, cuyos fundamentos esenciales fueron comentados en la Introducción (página 84). Se determinó el área bajo la curva del espectro de potencias, en bandas definidas como: variabilidad de la frecuencia cardíaca de baja frecuencia (VFC-LF; 0.03 - 0.15 Hz), y variabilidad de la frecuencia cardíaca de alta frecuencia (VFC-HF, 0.15 - 0.4 Hz). Se calculó también la relación HF/LF.

La VFC-HF está relacionada con la arritmia sinusal respiratoria (actividad parasimpática), y

por consiguiente refleja solamente las influencias parasimpáticas en la frecuencia cardíaca. Por otra parte, la VFC-LF está relacionada con las ondas de Mayer de la presión sanguínea, las cuales influyen en la frecuencia cardíaca a través del reflejo barorreceptor, lo que hace a la VFC-LF dependiente tanto de la influencia simpática como parasimpática, aunque refleja principalmente activación simpática (con excepción del ejercicio físico extremo y la insuficiencia cardíaca; Malliani y cols., 1994; Montano y cols., 1994).

La VFC-LF y la VFC-HF se expresan en valores absolutos (ms^2), y porcentaje del total de la variabilidad cardíaca. Los cambios de la VFC en relación al basal son informados en términos de proporción del total de la VFC, para facilitar la comparación entre grupos, debido a que cuando los componentes espectrales de la VFC son expresados en términos absolutos, los cambios en la potencia influyen en la VFC-LF y VFC-HF en la misma dirección e impiden la apreciación precisa de la distribución fraccional de energía atribuible a las influencias vagales y simpáticas (Bootsma, 1996).

4. Resultados

4.1 Estudios de desempeño

4.1.1 Procesamiento emocional y teoría de la mente:

Datos demográficos y clínicos

La tabla 4.1 muestra las características demográficas y clínicas de todos los participantes. Los grupos control fueron seleccionados para ser comparables en sexo y edad a los pacientes con esquizofrenia y sus familiares respectivamente. Sin embargo, los sujetos de ambos grupos experimentales presentaron menos años de educación formal que los respectivos controles sanos (tabla 4.1). El desempeño de los grupos experimentales y sus respectivos grupos control fue similar en la mayor parte de las pruebas de *screening* cognitivo (FAB, MMSE, y TRF). Sin embargo, los pacientes mostraron diferencias significativas, aunque dentro del rango de normalidad, respecto de su grupo control (tabla 4.1). Los resultados obtenidos en los grupos control fueron comparables con aquellos obtenidos en la descripción original del test.

Los pacientes con esquizofrenia, en comparación con sus controles, mostraron déficits en la detección de *faux pas* sociales, en la identificación de historias ToM, y también en aquellas de causalidad física del test de historias ToM (tabla 4.1). Los familiares no afectados por la enfermedad se desempeñaron pobremente en el test de caras, test de ojos, y la detección de *faux pas* sociales. Este grupo también se desempeñó significativamente peor que su grupo control en las preguntas de memoria incluidas en el test de *Faux Pas* (tabla 4.1).

Tabla 4.1 Datos demográficos y clínicos de los participantes.

	Pacientes (n=20)	Controles Pacientes (n=20)	Familiares (n=20)	Controles Familiares (n=20)	Estadística	p
Edad (años)	30.9 ± 10 ^a	28.2 ± 5.6 ^a	50.1 ± 19.6	44.2 ± 17	F = 10.68	<0.001
Mujeres, n (%)	7 (35)	7 (35)	11 (55)	11 (55)	X ² = 3.23	0.357
Educación (años)	12.4 ± 1.7 ^b	16.5 ± 2.4	11.8 ± 4.9 ^b	15.2 ± 4.3	F = 7.77	<0.001
Educación parental (años)	11.3 ± 4.4 ^c	14.4 ± 2.6	10.9 ± 3.9 ^c	12.7 ± 3.1	F = 4.78	0.004
ACE	87.1 ± 8.7 ^b	97 ± 2.2	89.3 ± 12.9	96.3 ± 2.3	F= 6.42	<0.001
MMSE	28.9 ± 1.6	29.6 ± 0.9	28.4 ± 2.4	29.7 ± 0.6	F=2.29	0.090
FAB	17 ± 2.5	17.8 ± 0.4	15.5 ± 3.5	17.6 ± 0.7	F=2.45	0.075
TRF	23 ± 2.4	24.7 ± 1.8	21.9 ± 3.0 ^c	23.7 ± 2.3	F=4.64	0.006
Test de caras	17.4 ± 1	18.4 ± 1.2	16.6 ± 2.8 ^b	18.1 ± 1.5	F=4.146	0.009
Test de ojos	23.5 ± 5.4	27.3 ± 3.8	20.9 ± 6.5 ^b	25.5 ± 5.2	F=5.263	0.002
Test de Faux Pas						
<i>Aciertos</i>	47.7 ± 11.5 ^c	56.2 ± 5.5	48 ± 12.9 ^c	55.6 ± 6.6	F=4.654	0.005
<i>Rechazos</i>	18.6 ± 2.1	19.9 ± 0.4	18.9 ± 2.5	19.7 ± 0.7	F=2.891	0.041
<i>Preguntas control</i>	36.8 ± 3.4	39 ± 1.1	36.2 ± 4.1 ^b	38.6 ± 1.6	F=4.705	0.005
Test de historias ToM						
<i>Historias ToM</i>	11.4 ± 2.1 ^b	13 ± 2	12.3 ± 1.9	13.2 ± 1.6	F=3.333	0.024
<i>Historias No ToM</i>	11.7 ± 3.3 ^b	13.9 ± 2	12.6 ± 2.4	13.9 ± 2.4	F=3.384	0.022
<i>Puntaje Total</i>	23 ± 5.3 ^b	26.8 ± 3	24.9 ± 4.1	27.1 ± 3.4	F=4.264	0.008
Edad de inicio (años)	23 ± 6					
Duración de enfermedad (años)	9 ± 6					
Severidad de los síntomas						
PANSS, positivos	16.3 ± 5.4					
PANSS, negativos	24.8 ± 9.3					
PANSS total	83.8 ± 20.8					
Medicación						
Haloperidol	1 (5%)					
Risperidona	9 (45%)					
Olanzapina	7 (35%)					
Clozapina	3 (15%)					
Quetiapina	2 (10%)					
IRSS	5 (25%)					
BZD	9 (45%)					

Se muestran la media ± desvío estándar o el número de pacientes (%). ACE: test cognitivo de Addenbroke; MMSE: mini examen del estado mental; FAB: batería de evaluación frontal; TRF: test de reconocimiento facial; PANSS:

escala de síntomas positivos y negativos; IRSS: inhibidores de la recaptación de serotonina; BZD: benzodiazepinas; ^a diferente de familiares y controles de familiares; ^b diferente de controles de pacientes y controles de familiares; ^c diferente de controles de pacientes; test post-hoc de Tukey.

Factores determinantes del desempeño cognitivo social

La tabla 4.2 muestra que la edad y el puntaje total del ACE fueron predictores independientes del desempeño en el test de ojos; mientras que los años de educación, la educación parental, el género, y el puntaje total de FAB no predijeron independientemente el desempeño en esta prueba (tabla 4.2). Ninguno de estos factores predijeron el desempeño en el test de *Faux Pas*. El puntaje total del ACE fue un predictor independiente del desempeño en el test de historias ToM, mientras que los años de educación fueron marginalmente predictores del desempeño en esta prueba (tabla 4.2).

Tabla 4.2 Análisis de regresión logística de factores predictores del desempeño en el rango 25% superior en pruebas de cognición social.

	B	S.E.	p
Test de caras			
Edad	-0.110	0.044	0.013
Educación parental	-0.118	0.202	0.560
Educación	0.145	0.116	0.214
Género	-1.780	1.312	0.175
ACE	0.183	0.087	0.161
FAB	-0.284	0.249	0.254
Test de ojos			
Edad	-0.055	0.022	0.012
Educación parental	-0.037	0.094	0.692
Educación	0.048	0.097	0.621
Género	-0.799	0.567	0.159
ACE	0.152	0.068	0.024
FAB	0.008	0.190	0.968
Test de Faux Pas			
Edad	0.033	0.029	0.265
Educación parental	0.092	0.110	0.401
Educación	0.197	0.134	0.141
Género	0.510	0.799	0.523
ACE	0.036	0.052	0.487
FAB	0.294	0.284	0.300

	B	S.E.	p
Test de historias ToM			
Edad	0.030	0.026	0.238
Educación parental	- 0.127	0.100	0.207
Educación	0.193	0.111	0.083
Género	0.885	0.699	0.206
ACE	0.117	0.058	0.041
FAB	0.556	0.376	0.139

B: coeficiente; S.E: error estándar; ACE: test cognitivo de Addenbroke; FAB: batería de evaluación frontal.

Desempeño en pruebas de cognición social

La figura 4.1 muestra el desempeño de pacientes, familiares, y sus respectivos grupos control en el test de caras y el test de ojos (panel superior), el test de *Faux Pas* (panel medio), y el test de historias ToM (panel inferior), luego de controlar la influencia de variables como la edad, años de educación formal, y el desempeño cognitivo general según lo indicado para el análisis de regresión logística. En todos los casos fue computada la proporción de respuestas correctas.

Luego de controlar para estos cofactores, los familiares de pacientes con esquizofrenia mostraron déficits en la identificación de emociones y estados mentales, tanto en caras como en ojos, mientras que los pacientes no difirieron su desempeño de su grupo de controles sanos (figura 4.1, panel superior).

Tanto los pacientes como los familiares no afectados mostraron un desempeño deficitario en la identificación de *faux pas* sociales, otra prueba de teoría de la mente, aunque el rendimiento en las preguntas control también fue deficitario en los familiares no afectados en comparación con su grupo de control (figura 4.1, panel medio).

Los pacientes se desempeñaron significativamente peor que sus controles en el test de historias ToM, debido a un déficit en la identificación de las historias de causación física, pero no en las historias de teoría de la mente propiamente dichas (figura 4.1, panel inferior). Los familiares de los pacientes con esquizofrenia se desempeñaron de manera similar a los controles sanos en el test de historias ToM (figura 4.1, panel inferior).

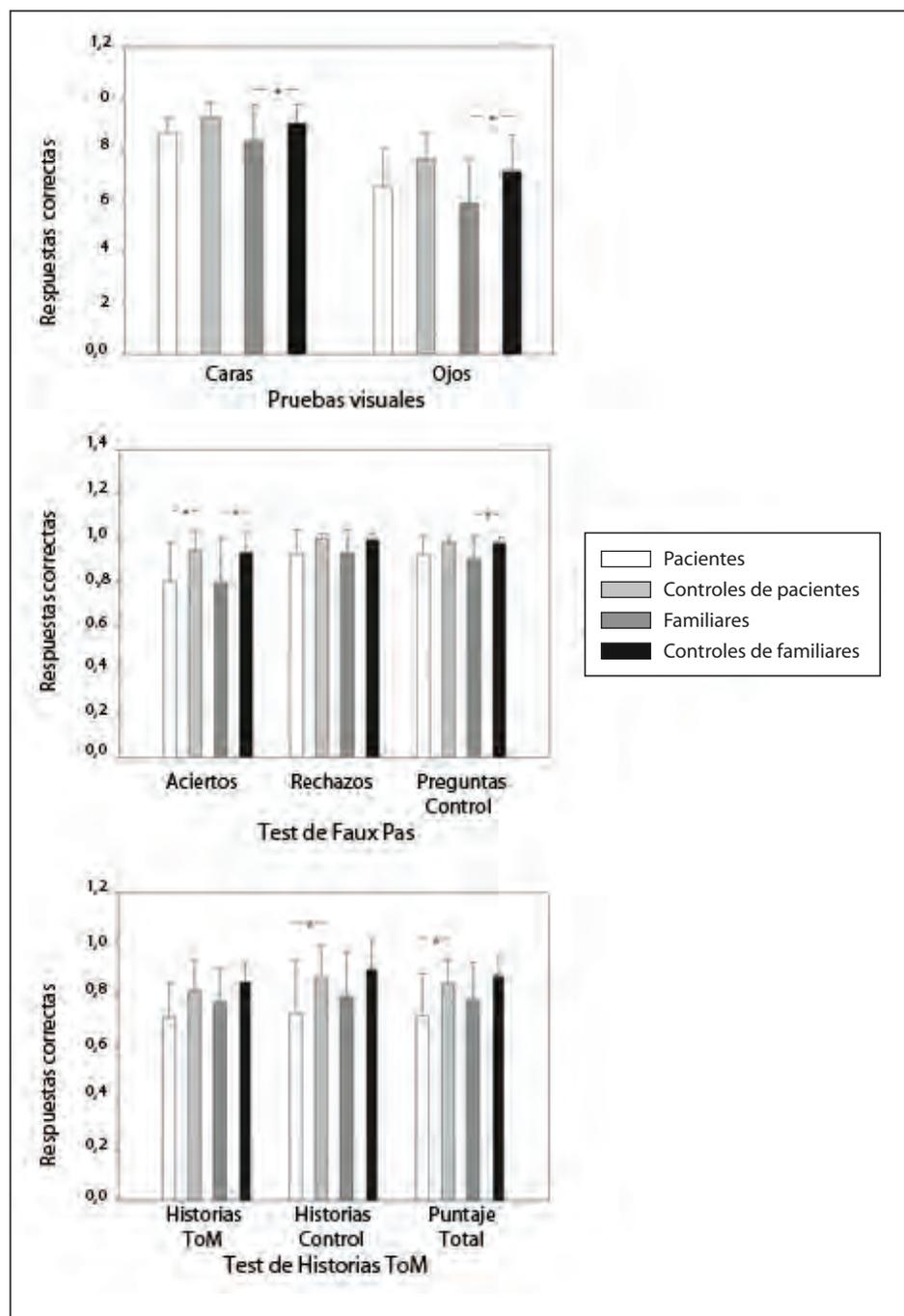


Figura 4.1 Desempeño de pacientes con esquizofrenia, sus familiares de primer grado no psicóticos, y controles sanos apareados para cada grupo experimental en test de caras y ojos (panel superior), test de *Faux Pas* (panel medio), y test de Historias ToM (panel inferior). Ver texto para detalles.

El procesamiento emocional (PE) no se correlacionó con ninguna de las tres pruebas de teoría de la mente en pacientes con esquizofrenia, mientras que el desempeño en el PE de los familiares de primer grado no afectados mostró una correlación con el test de ojos ($r=0.678$, $p=0.001$) y con el test de *Faux Pas* ($r=0.814$, $p=0.001$), siendo ésta última la única correlación

que se mantuvo significativa luego de realizar la corrección por edad, desempeño cognitivo, y años de educación ($r=0.567$, $p=0.018$). En el caso de los controles sanos, el PE se correlacionó significativamente con el test de ojos ($r=0.479$, $p=0.002$), incluso luego de la corrección con las variables antes mencionadas ($r=0.355$, $p=0.031$).

En cuanto a la relación entre las diferentes pruebas de teoría de la mente (ToM), solamente el test de *Faux Pas* y el test de ojos se correlacionaron entre sí en pacientes ($r=0.478$, $p=0.033$), sus familiares de primer grado no afectados ($r=0.679$, $p=0.001$), e individuos sanos ($r=0.407$, $p=0.009$). El test de ojos se correlacionó significativamente con el test de historias ToM solamente en el caso de los familiares ($r=0.451$, $p=0.046$), y el test de *Faux Pas* correlacionó con el test de historias ToM solamente en pacientes ($r=0.539$, $p=0.017$). En el grupo de pacientes, no se observaron correlaciones significativas entre puntajes diferentes de la escala PANSS (síntomas positivos, síntomas negativos y puntaje total), y puntajes obtenidos en el test de caras, test de ojos, test de *Faux Pas*, o test de historias ToM.

Correlaciones entre pruebas de neurocognición y cognición social

En la tabla 4.3 podemos ver la correlación entre las pruebas de neurocognición y cognición social en pacientes con esquizofrenia, sus familiares de primer grado no afectados, y controles sanos. En pacientes, el puntaje total de FAB se correlacionó con el desempeño en el test de ojos. En el caso de los controles sanos, el puntaje total de ACE se correlacionó con el test de caras. La cognición general, evaluada por el test de ACE, se correlacionó con todas las medidas de cognición social en familiares no afectados, mientras que el FAB y el TRF se correlacionaron con el test de caras, el test de ojos, y el test de *Faux Pas*.

Tabla 4.3 Correlación entre pruebas de neurocognición y cognición social.

	Test de caras	Test de ojos	Test de Faux Pas	Test de historias ToM
Pacientes				
TRF	-0.256, 0.275	-0.256, 0.275	-0.256, 0.275	-0.256, 0.275
FAB	-0.046, 0.847	-0.046, 0.847	-0.046, 0.847	-0.046, 0.847
ACE	-0.070, 0.769	-0.070, 0.769	-0.070, 0.769	-0.070, 0.769
Familiares				
TRF	0.629, 0.003	0.558, 0.011	0.754, <0.001	0.395, 0.084
FAB	0.567, 0.009	0.649, 0.002	0.516, 0.020	0.210, 0.215
ACE	0.753, <0.001	0.800, <0.001	0.647, 0.002	0.448, 0.047
Controles sanos				
TRF	0.253, 0.116	0.251, 0.119	-0.022, 0.893	-0.010, 0.951
FAB	0.192, 0.234	0.043, 0.793	0.205, 0.205	0.019, 0.908
ACE	0.607, <0.001	0.291, 0.069	0.240, 0.136	0.179, 0.268

Se muestran los valores r de Pearson, y p . Las correlaciones significativas están resaltadas en negrita. TRF: test de reconocimiento facial; FAB: batería de evaluación frontal; ACE: test cognitivo de Addenbroke.

4.1.2 Funcionamiento social:

Datos demográficos y clínicos

Las muestras fueron comparables en términos de edad, género, años de educación, años de educación de los padres, inteligencia premórbida estimada y MMSE (tabla 4.4). La mayoría de los pacientes estaban medicados con antipsicóticos atípicos, y más de un tercio también estaban medicados con benzodiazepinas y antidepresivos. La presente muestra de pacientes crónicos exhibía un nivel moderado de síntomas psicóticos como se ve reflejado en la escala PANSS (tabla 4.4).

En base a resultados obtenidos previamente en otra muestra (Censits y cols., 1997) los pacientes, en comparación con controles sanos, mostraron valores deficitarios en todos los dominios neurocognitivos del MCCB (tabla 4.4). En cuanto a las habilidades neurocognitivas, los hermanos de los pacientes mostraron un pobre rendimiento en el test de laberintos (resolución de problemas), y en el puntaje total de la batería MCCB (tabla 4.4).

Asimismo, el puntaje total del TABS, indicador de funcionamiento social en la vida cotidiana, fue deficitario tanto en pacientes como sus hermanos en comparación con los controles sanos, aunque obteniendo los hermanos un mejor puntaje que los pacientes en este test (tabla 4.4). Mientras que los pacientes, en comparación con los sujetos sanos, presentaron valores bajos en varios subcomponentes del TABS, el único subtest deficitario del TABS en hermanos no psicóticos de pacientes con esquizofrenia fue “*habilidades sociales*”. Sin embargo, los hermanos no psicóticos también rindieron mejor que los pacientes en este subtest (tabla 4.4). Por otra parte, el puntaje total del UPSA fue menor en pacientes que en controles y sus hermanos; los hermanos no mostraron diferencias con los controles sanos en este test (tabla 4.4).

Las habilidades sociales, evaluadas mediante el SSPA, fueron deficientes tanto en pacientes como en sus hermanos en comparación con los controles sanos, al igual que en la autopercepción de las habilidades sociales, evaluadas mediante la escala autoadministrada SASS, en la cual también ambos grupos experimentales presentaron valores bajos en relación a los controles sanos. En ambas pruebas el rendimiento de los hermanos se ubicó en medio del grupo de pacientes y el grupo de controles, y significativamente diferente de ambos. Los pacientes mostraron mayor sintomatología depresiva en comparación con el grupo control y sus hermanos (tabla 4.4).

Tabla 4.4 Datos demográficos y clínicos.

	Controles (n=20)	Pacientes (n=20)	Hermanos (n=20)	Estadística	p
Edad (años)	28.2 ± 7.1	28.5 ± 6.2	29.6 ± 5	F=0.0301	0.741
Mujeres, n (%)	8 (40)	4 (20)	10 (50)	X ² =4.019	0.134
Educación (años)	15 ± 3.2	13.7 ± 1.9	14.9 ± 2.5	F=1.664	0.198
Educación parental (años)	13.1 ± 4.3	12.4 ± 3.6	12.8 ± 3.7	F=0.183	0.833
MMSE	29.7 ± 0.7	29.0 ± 1.2	29.3 ± 1	F=2.054	0.138
WAT	33.5 ± 7.9	32.0 ± 3.8	33.3 ± 5.4	F=0.395	0.676
MCCB (percentilo)					
Vel. de procesamiento	42.3 ± 24.8	4.8 ± 10.4 ^a	29.6 ± 24	F=16.823	<0.001
Atención / Vigilancia	46.6 ± 26.7	10.5 ± 15.1 ^a	34.4 ± 28.8	F=11.454	<0.001
Memoria de trabajo	52.7 ± 31.6	16.0 ± 19.6 ^a	42.6 ± 28.5	F=9.828	<0.001
Aprendizaje verbal	47.1 ± 29.4	18.0 ± 22.1 ^a	33.4 ± 26.7	F=6.137	0.004
Aprendizaje visual	62.7 ± 25.8	23.5 ± 26.4 ^a	52.7 ± 37.4	F=8.991	<0.001
Resolución de problemas	43.4 ± 31.0	9.9 ± 19 ^b	24.4 ± 19.3 ^b	F=9.990	<0.001
Cognición social	51.9 ± 32.0	11.2 ± 15.5 ^a	37.8 ± 32.1	F=11.191	<0.001
Puntaje total MCCB	55.3 ± 27.4	4.7 ± 15.3 ^a	29.6 ± 23.7 ^a	F=24.783	<0.001
UPSA					
Habilidades domésticas	19.5 ± 1.5	17.5 ± 3.0 ^a	19.5 ± 1.5	F=5.736	0.001
Transporte	18.6 ± 2.2	14.4 ± 4.5 ^a	17.5 ± 3.0	F=8.068	0.005
Comprensión general	17.1 ± 2.6	12.6 ± 3.7 ^a	14.9 ± 3.6	F=9.150	<0.001
Comunicación	17.9 ± 1.9	11.4 ± 3.1 ^b	16.0 ± 2.9	F=31.442	<0.001
Finanzas	18.4 ± 2.1	15.0 ± 3.6 ^a	18.0 ± 1.7	F=10.500	<0.001
Puntaje total UPSA	91.5 ± 6.2	70.8 ± 13.9 ^a	86.0 ± 9.1	F=21.837	<0.001
TABS					
Manejo de la medicación	20.8 ± 1.5	15.0 ± 4.7 ^a	18.7 ± 1.7	F=19.062	<0.001
Trabajo y productividad	44.4 ± 8.6	32.3 ± 10.2 ^b	38.4 ± 10.4	F=7.728	0.001
Baño vacío	22.1 ± 4.8	17.5 ± 5.5 ^b	20.0 ± 5.6	F=3.860	0.027
Compras	11.9 ± 1.5	11.8 ± 1.3	12.4 ± 0.9	F=1.430	0.248
Vestimenta	15.2 ± 3.3	12.1 ± 3.2 ^a	14.4 ± 3.7	F=4.382	0.017
Habilidades sociales	17.8 ± 0.7	11.3 ± 3.9 ^a	14.9 ± 2.3 ^a	F=29.944	<0.001
Puntaje total TABS	89 ± 5	68 ± 8 ^a	79 ± 9 ^a	F=40.220	<0.001
SSPA					
	71.5 ± 9.8	51.0 ± 13 ^a	62.1 ± 11 ^a	F=16.400	<0.001
SASS					
	20.3 ± 4.0	37.0 ± 9.9 ^b	40.1 ± 5.7 ^b	F=8.119	0.001
Funcionamiento físico	99.0 ± 2.1	82.5 ± 24.1 ^a	97.0 ± 7.3	F=7.624	0.001
Rol físico	95.0 ± 17.4	57.5 ± 43 ^a	97.3 ± 7.7	F=13.533	<0.001
Rol emocional	90.4 ± 21.5	55.8 ± 42 ^a	93.3 ± 17.4	F=10.355	<0.001
Vitalidad	73.3 ± 11.8	58.3 ± 22.1 ^a	72.8 ± 15.9	F=4.920	0.011

	Controles (n=20)	Pacientes (n=20)	Hermanos (n=20)	Estadística	p
Salud mental	82.6 ± 8.9	63.7 ± 19.4 ^a	75.4 ± 13.1	F=8.642	0.001
Funcionamiento social	96.9 ± 6.9	70.1 ± 32.7 ^a	92.5 ± 10.3	F=10.115	<0.001
Dolor	90.9 ± 10.9	76.3 ± 28.7 ^b	87.5 ± 11.8	F=3.250	0.046
Edad de inicio (años)		22.9 ± 6.7			
Severidad de los síntomas					
PANSS, positivos		16.9 ± 7.9			
PANSS, negativos		22.9 ± 8.4			
PANSS, total		79.8 ± 30.9			
Medicación					
Antipsicóticos atípicos		18 (90)			
Antipsicóticos típicos		3 (15)			
Antidepresivos		8 (40)			
BZD		7 (35)			

Se muestran la media ± desvío estándar o el número de pacientes (%). MMSE: mini examen del estado mental; WAT: test de acentuación de palabras; MCCB: batería cognitiva del consenso de MATRICS; Vel.: velocidad; UPSA: evaluación de habilidades basadas en el desempeño; TABS: test de conducta adaptativa; SSPA: evaluación de desempeño en habilidades sociales; SASS: escala autoadministrada de adaptación social; PANSS: escala de síntomas positivos y negativos en esquizofrenia; BZD: benzodiazepinas. ^a= diferente de los otros dos grupos; ^b= diferente de los controles, ANOVA de un factor seguido de un test post-hoc de Tukey.

Correlaciones bivariadas entre las medidas de neurocognición o cognición social y las medidas de funcionamiento social

La tabla 4.5 muestra las correlaciones entre la neurocognición, evaluada por la batería MCCB o su subescala de cognición social MSCEIT, y las tres evaluaciones de las habilidades funcionales (TABS, UPSA, y SSPA). De forma similar a lo descrito anteriormente en relación a los pacientes con esquizofrenia, las habilidades neurocognitivas generales en los hermanos no afectados estaban fuertemente asociadas con el funcionamiento cotidiano (evaluado por el TABS). La misma relación fue también observada entre las habilidades neurocognitivas y las otras dos medidas de funcionamiento (tabla 4.5).

La cognición social estuvo asociada con el rendimiento en el TABS en el grupo de hermanos no afectados solamente. En controles sanos, fue observada una modesta correlación entre

la neurocognición y el rendimiento en UPSA (tabla 4.5). En un análisis de regresión lineal, los pacientes con esquizofrenia mostraron un 31.3% de variación en sus puntajes de MCCB con respecto al rendimiento del TABS; y cuando se consideró tanto el puntaje total de la batería MCCB como su subescala de cognición social para el análisis, la cognición social no sumó ningún valor explicativo. Sin embargo, en sus hermanos no psicóticos, ambos factores contribuyeron a explicar la variabilidad del TABS, aunque en este grupo las subescala de cognición social de la batería MCCB explica una mayor variabilidad (53,7%) que el puntaje total de MCCB (36,1%). El puntaje total de MCCB explica un 38,1% de variabilidad en el UPSA y un 36,1% de variabilidad en el puntaje del SSPA en hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia.

Tabla 4.5 Correlaciones bivariadas entre las medidas de neurocognición o cognición social y las medidas de funcionamiento.

	TABS	SSPA	UPSA
Controles			
Total MCCB	0.292, 0.212	0.063, 0.793	0.439, 0.053
Puntaje MSCEIT	0.043, 0.858	0.327, 0.16	0.283, 0.227
Pacientes			
Total MCCB	0.56, 0.01	0.33, 0.156	0.297, 0.203
Puntaje MSCEIT	0.353, 0.127	-0.044, 0.853	-0.149, 0.532
Hermanos			
Total MCCB	0.601, 0.005	0.601, 0.005	0.617, 0.004
Puntaje MSCEIT	0.535, 0.015	0.082, 0.731	0.302, 0.196

Se muestra coeficiente r de Pearson y p. Las correlaciones significativas se marcan en negrita. TABS: test de conducta adaptativa; SSPA: evaluación de desempeño en habilidades sociales; UPSA: evaluación de habilidades basadas en el desempeño; MCCB: batería cognitiva del consenso de MATRICS; MSCEIT: test de inteligencia emocional de Mayer-Salovey (subtest de manejo emocional).

4.2 Estudios de correlatos funcionales centrales

4.2.1 Activación cerebral durante tareas de procesamiento emocional y teoría de la mente:

Datos demográficos y clínicos

Los pacientes, sus hermanos no afectados y sujetos sanos fueron similares en edad, género, años de educación, años de educación parental, preferencia manual (diestros), *screening* cognitivo (MMSE), inteligencia premórbida (WAT), y la habilidad para reconocer expresiones faciales (TRF). Asimismo, los pacientes tuvieron un desempeño significativamente menor que los sujetos sanos en los siete dominios del MCCB (tabla 4.6), y los hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia mostraron un pobre desempeño en cinco dominios de la batería MCCB, pero obtuvieron mejor resultado que los pacientes en velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, y aprendizaje visual (tabla 4.6). Los pacientes mostraron mayor cantidad de síntomas de depresión y ansiedad que los participantes de los otros dos grupos, y los hermanos en este punto no mostraron diferencias significativas con el grupo control (tabla 4.6).

Desempeño en las pruebas y tiempo de reacción

El desempeño de todos los grupos tuvo entre el 80% y el 100% de precisión durante las tres pruebas. Los pacientes mostraron menor precisión en sus respuestas que los controles sanos en el paradigma del test de emociones básicas (TEB; $p=0.033$) y en el paradigma de teoría de la mente en caras (ToM-C; $p=0.047$). Sin embargo, durante el paradigma de teoría de la mente en ojos (ToM-O), los grupos no mostraron diferencias significativas entre sí en relación a la precisión de su desempeño. Los hermanos no mostraron diferencias significativas respecto a su desempeño ni con el grupo control ni con los pacientes (tabla 4.6).

Los pacientes con esquizofrenia, en comparación con los controles sanos, tardaron más tiempo en decidir qué emoción o estado mental la persona estaba pensando o sintiendo en ambos tests que involucraban rostros (TEB, $p=0.01$; ToM-C, $p=0.001$). Lo mismo ocurrió para seleccionar el género de la persona en todos los tests (TEB, $p=0.006$; ToM-C, $p<0.001$; ToM-O, $p=0.025$). Por otra parte, los hermanos no afectados tardaron más tiempo, en comparación con el grupo control para discernir el estado mental de la persona solamente en ToM-C ($p=0.009$). Los pacientes obtuvieron un tiempo de reacción significativamente más prolongado que sus hermanos cuando debieron decidir sobre el género durante ToM-C ($p=0.039$); tabla 4.6).

Tabla 4.6 Datos demográficos y clínicos, puntajes de MCCB, tiempo de latencia y asertividad en las respuestas.

	Pacientes (n=14)	Hermanos (n=14)	Controles (n=14)	Estadística	p
Edad (años)	30.6 ± 7	30.4 ± 4.8	28.4 ± 8.3	F=0.475	0.062
Mujeres, n (%)	1 (7)	6 (43)	6 (43)	X ² =5.57	0.357
Educación (años)	14 ± 2	15.1 ± 2.4	15.2 ± 1.8	F=1.508	0.234
Educación parental (años)	11.2 ± 3.6	12.8 ± 3.3	14.4 ± 3.6	F=2.834	0.071
MMSE	28.8 ± 1.5	28.9 ± 1.4	29.5 ± 0.9	F=1.329	0.276
WAT	32.4 ± 4.3	33.1 ± 5.6	34.6 ± 7.9	F=0.454	0.638
TRF	22.7 ± 2.6	24.6 ± 1.9	23.1 ± 4.9	F=1.262	0.294
MCCB (Percentilo)					
Velocidad de procesamiento	4 ± 10 ^a	29 ± 26 ^a	47 ± 18 ^a	F=17.98	<0.001
Atención / vigilancia	17 ± 21	27 ± 30	53 ± 22 ^a	F=7.815	0.001
Memoria de trabajo	17 ± 19 ^b	38 ± 33	58 ± 26	F=8.501	0.001
Aprendizaje verbal	23 ± 22	32 ± 30	59 ± 24 ^a	F=7.406	0.002
Aprendizaje visual	28 ± 29 ^b	51 ± 41	65 ± 23	F=4.774	0.014
Razonamiento / Resolución de problemas	24 ± 22	29 ± 29	49 ± 31 ^a	F=7.071	0.002
Cognición social	21 ± 27	32 ± 32	63 ± 26 ^a	F=8.228	0.001
Edad de inicio (años)	23.5 ± 4.8				
Duración de la enfermedad (años)	7.8 ± 4.5				
Severidad de los síntomas					
PANSS, positivos	13.4 ± 6.5				
PANSS, negativos	21.6 ± 7.6				
PANSS total	36.6 ± 11.2				
Escala de depresión	6.4 ± 4.3 ^a	3.0 ± 3.6	0.9 ± 1.4	F=9.527	<0.001
Escala de ansiedad	8.9 ± 6.3 ^a	4.7 ± 4.5	1.5 ± 2.1	F=8.986	0.001
Medicación					
Acido valproico, n (%)	1 (7.1)				
Risperidona, n (%)	5 (35.7)				
Olanzapina, n (%)	3 (21.4)				
Clozapina, n (%)	1 (7.1)				
Quetiapina, n (%)	2 (14.3)				
Paliperidona, n (%)	4 (28.6)				
Equivalente CMZ (mg/día)	146.4				
IRSS, n (%)	4 (28.6)				
Prometazina (%)	1 (7.1)				
Biperideno	1 (7.1)				
Clomipramina	1 (7.1)				
Benzodiacepinas, n (%)	8 (57.1)				

	Pacientes (n=14)	Hermanos (n=14)	Controles (n=14)	Estadística	p
Latencia de respuestas (s)					
TEB					
condición experimental	2.41 ± 0.48 ^b	2.18 ± 0.46	1.88 ± 0.44	F=4.757	0.014
condición control	1.89 ± 0.53 ^b	1.60 ± 0.40	1.35 ± 0.34	F=5.396	0.009
ToM-C					
condición experimental	2.93 ± 0,54	2.73 ± 0.41	2.15 ± 0.53 ^a	F=9.331	<0.001
condición control	1.82 ± 0.42 ^a	1.53 ± 0.21	1.27 ± 0.21	F=12.01	<0.001
ToM-O					
condición experimental	2.80 ± 0.54	2.80 ± 0.34	2.48 ± 0.42	F=2.388	0.105
condición control	1.83 ± 0.51 ^b	1.58 ± 0.34	1.42 ± 0.32	F=3.795	0.031
Respuestas correctas (%)					
TEB					
condición experimental	95 ± 4 ^b	97 ± 5	99 ± 2	F=3.418	0.043
condición control	98 ± 3	98 ± 5	99 ± 2	F=0.254	0.777
ToM-C					
condición experimental	91 ± 6 ^b	93 ± 7	97 ± 3	F=3.309	0.047
condición control	95 ± 3	95 ± 5	97 ± 2	F=0.254	0.777
ToM-O					
condición experimental	88 ± 5	88 ± 6	91 ± 5	F=1.903	0.163
condición control	84 ± 3	85 ± 3	85 ± 4	F=0.549	0.582

Se muestra la media ± desvío estándar o el número de pacientes (%). MMSE: mini examen del estado mental; WAT: test de acentuación de palabras; TFR: test de reconocimiento facial; MCCB: batería cognitiva del consenso de MATRICS; PANSS: escala de síntomas positivos y negativos; CMZ: clorpromazina; IRSS: inhibidores de la recaptación de serotonina; TEB: paradigma del test de emociones básicas; ToM-C: paradigma de teoría de la mente en caras; TOM-O: paradigma de teoría de la mente en ojos.

Análisis grupal de patrones de activación cerebral

- *EMOCIÓN - GÉNERO en TEB* (figura 4.2A; para más detalles ver tabla 1.A en Anexos):

Los pacientes (rojo) mostraron una activación significativa en una zona activa (grupo de vóxels) en la circunvolución frontal media (CFM) y la circunvolución frontal inferior (CFI; BA 44/45) bilateral, correspondiente en el hemisferio dominante al área de Broca. También se observó activación en la circunvolución precentral y circunvolución fusiforme en ambos hemisferios, aunque la activación fue más significativa en el lado izquierdo; y una activación significativa en la circunvolución temporal superior (CTS), en la parte caudal de BA 22 (área de Wernicke; figura 4.2A).

Las áreas activadas por los hermanos no psicóticos de pacientes (amarillo) fueron la circunvolución frontal superior (CFS) izquierda, el área somatosensorial primaria, la circunvolución occipital inferior (COI) izquierda y ambos hemisferios cerebelosos. La tarea incluso indujo actividad en los vóxels de la CFI izquierda y en la parte anterior de la CTS, así como también la CFM tanto derecha como izquierda, pero en todos los casos solamente significativo a nivel vóxel y algo más elevada la activación en el lado izquierdo (figura 4.2A).

Los individuos sanos (azul) activaron la CFM, la circunvolución precentral y regiones occipitales en ambos hemisferios, así como también la CFI y una porción dorsal en el área izquierda de Brodmann 44/45. La activación en este grupo fue mayor del lado derecho (figura 4.2A).

- *EMOCIÓN - GÉNERO en ToM-C* (figura 4.2B; para más detalles ver tabla 1.B en sección Anexos):

Los pacientes con esquizofrenia (rojo) mostraron una significativa activación en la corteza prefrontal medial (CPFm), la CFM y CFI (BA 45) en forma bilateral, aunque con mayor activación en el lado izquierdo. También se pudo observar activación bilateral en el lóbulo parietal y el precúneo, como así también en la circunvolución fusiforme y en la circunvolución occipital media (COM). La CTS izquierda (área de Wernicke) también mostró activación en pacientes durante esta tarea (figura 4.2B).

Los hermanos no afectados (amarillo) activaron bilateralmente la CFS, CFM, y CFI incluyendo BA 44. La parte superior izquierda del lóbulo parietal también mostró activación, así como también la circunvolución temporal media (CTM) izquierda, la CFS, y el mesencéfalo

(proximidad del núcleo rojo). El área de Wernicke también fue activada en este grupo. De manera similar a los pacientes, los hermanos no afectados mostraron una mayor proporción de zonas activas, con mayor puntaje z total, del lado izquierdo (figura 4.2B).

Los sujetos sanos (azul) activaron la CFI (BA44) bilateral, la CFS derecha, la CTS izquierda próxima al área de Wernicke, y la circunvolución fusiforme izquierda que se extiende hasta la COM. En general, la activación cerebral en sujetos sanos fue similar en ambos hemisferios, mostrando puntajes z similares con la excepción de una mayor actividad sobre el lado izquierdo de la CFI (figura 4.2B).

- *EMOCIÓN - GÉNERO en ToM-O* (figura 4.2C; para más detalles ver tabla 1.C en sección Anexos):

En pacientes con esquizofrenia (rojo), la prueba ToM-O indujo una mejor señal BOLD en la CFM, CFI, y en la ínsula izquierda. La actividad en la circunvolución del cíngulo que se extiende hasta la CFM también fue observada predominantemente en el hemisferio izquierdo, con sólo algunos vóxels que se extienden sobre el hemisferio derecho. La activación en CTM y CTS se mostraron sobre el lado izquierdo, cerca de BA 22, mientras que sobre el lado derecho la activación fue menos intensa y se encontró localizada más posteriormente. El lóbulo parietal superior y el precúneo fueron activados bilateralmente durante esta tarea, pero la activación de la zona activa del lado izquierdo fue mayor (figura 4.2C).

Los hermanos no afectados (amarillo) mostraron mayor activación en la CFS, CFM y CFI; la activación sobre el lado derecho involucró sólo un pequeño grupo de vóxels en la CFM. Otras áreas que mostraron activación fueron la COM y la circunvolución fusiforme, así como los vóxels del lóbulo parietal superior izquierdo. La tarea también indujo la activación en la región posterior del lóbulo temporal izquierdo, cerca del área de Wernicke (figura 4.2C).

Los controles sanos (azul) activaron la CFI izquierda (BA 45/47), CFM derecha (BA 9/46), COI, y un pequeño grupo de vóxels en la CTM (figura 4.2C).

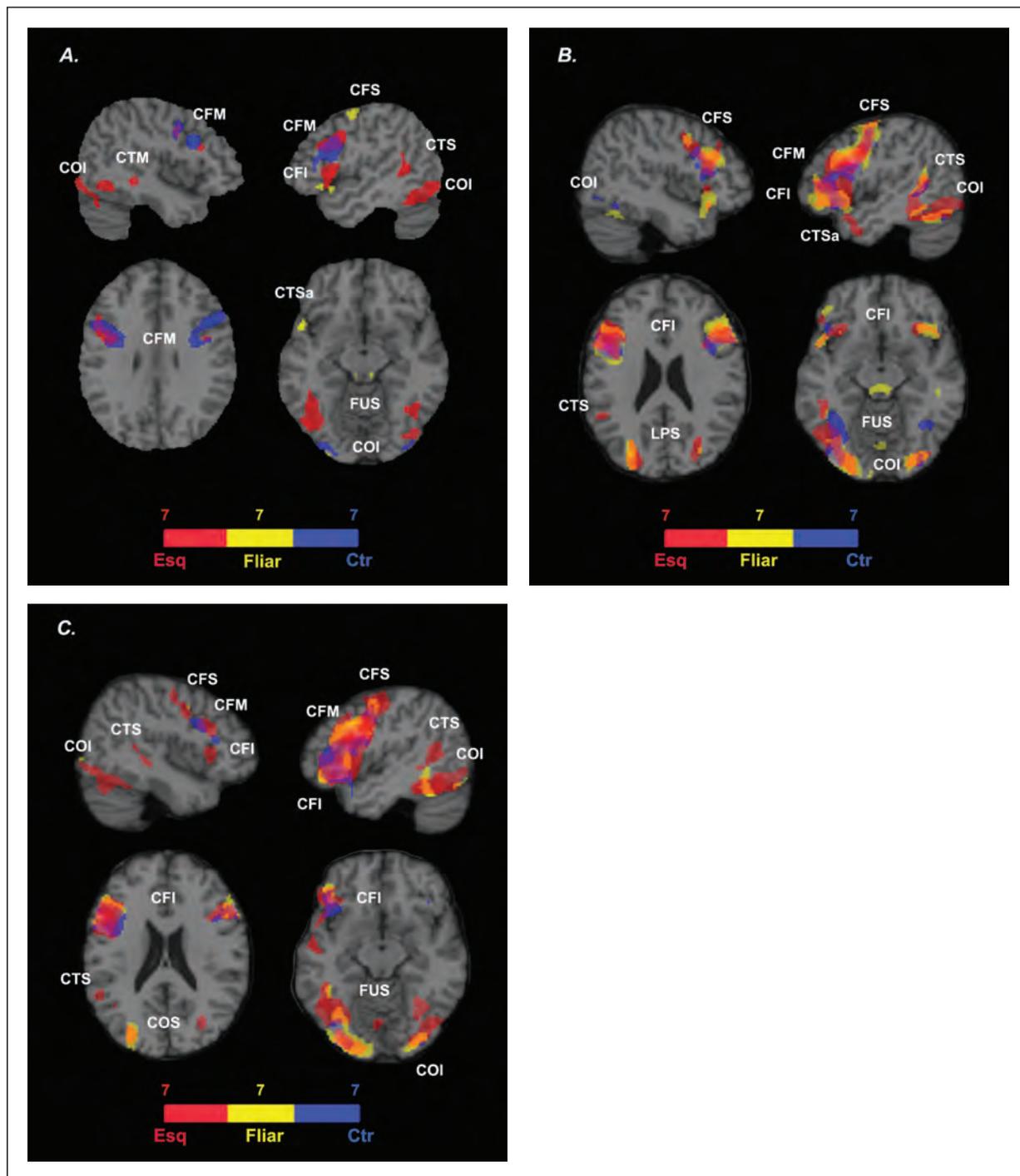


Figura 4.2 Análisis grupal de imágenes funcionales. Se puede evidenciar la activación en los pacientes con esquizofrenia (Esq; rojo), los hermanos no afectados (Fliar; amarillo), y sujetos sanos (Ctr; azul) para EMOCIÓN vs. GÉNERO en *A.* TEB (paradigma del test de emociones básicas), *B.* ToM-C (paradigma de teoría de la mente en caras), y *C.* ToM-O (paradigma de teoría de la mente en ojos). CFS: circunvolución frontal superior; CFM: circunvolución frontal media; CFI: circunvolución frontal inferior; CTS: circunvolución temporal superior; CTM: circunvolución temporal media; CTSa: circunvolución temporal superior anterior; FUS: circunvolución fusiforme; LPS: lóbulo parietal superior; COS: circunvolución occipital superior; COI: circunvolución occipital inferior.

Análisis de comparación entre grupos:

- *TEB* (figura 4.3A, para más detalles ver tabla 2.A en sección Anexos):

Durante la prueba de procesamiento emocional, los sujetos sanos activaron mayor extensión de estructuras prefrontales derechas que los pacientes con esquizofrenia (a) y sus hermanos no psicóticos (b). En comparación con estos últimos, el grupo control también activó porciones del cíngulo izquierdo y la circunvolución precentral (b). La activación de la circunvolución postcentral izquierda (a) y la CTS izquierda (c) fue mayor en pacientes que en controles sanos o hermanos no afectados, respectivamente (figura 4.3A).

- *ToM-C* (figura 4.3B, para más detalles ver tabla 2B en sección Anexos):

En términos generales, los individuos con esquizofrenia presentaron mayor activación cerebral en respuesta a esta tarea en comparación con sujetos sanos (a) y sus hermanos no psicóticos (c). Las diferencias con los individuos sanos fueron más evidentes en el sector posterior de la CTS izquierda y CTM (área de Wernicke), lóbulo parietal izquierdo, CPFm e ínsula derecha (a). En comparación con sus hermanos no afectados, los pacientes con esquizofrenia mostraron una mayor activación en el lóbulo parietal izquierdo, el cíngulo anterior izquierdo, y la corteza del cíngulo derecha, pero menor activación en el tálamo (c). En comparación con sujetos sanos, los hermanos no psicóticos mostraron activación en el precúneo izquierdo, el núcleo talámico lenticiforme, y en la CFM derecha (b).

- *ToM-O* (figura 4.3C, para más detalles ver tabla 2C en sección Anexos):

En términos generales, la señal BOLD del desempeño en la tarea ToM-O fue mayor en individuos con esquizofrenia que en personas normales (a) y que en sus hermanos no afectados (c). En comparación con controles sanos, los pacientes con esquizofrenia activaron con mayor intensidad las áreas en la CPFm izquierda, CFS, y lóbulo parietal superior (a). En comparación con sus hermanos no psicóticos, los pacientes mostraron mayor activación en la CFS, CFM, y CFI, precúneo izquierdo, y también cíngulo e ínsula bilateral (c). Los controles sanos demostraron mayor activación que los hermanos no psicóticos de pacientes con esquizofrenia en el precúneo derecho y la corteza cingulada posterior izquierda (b).

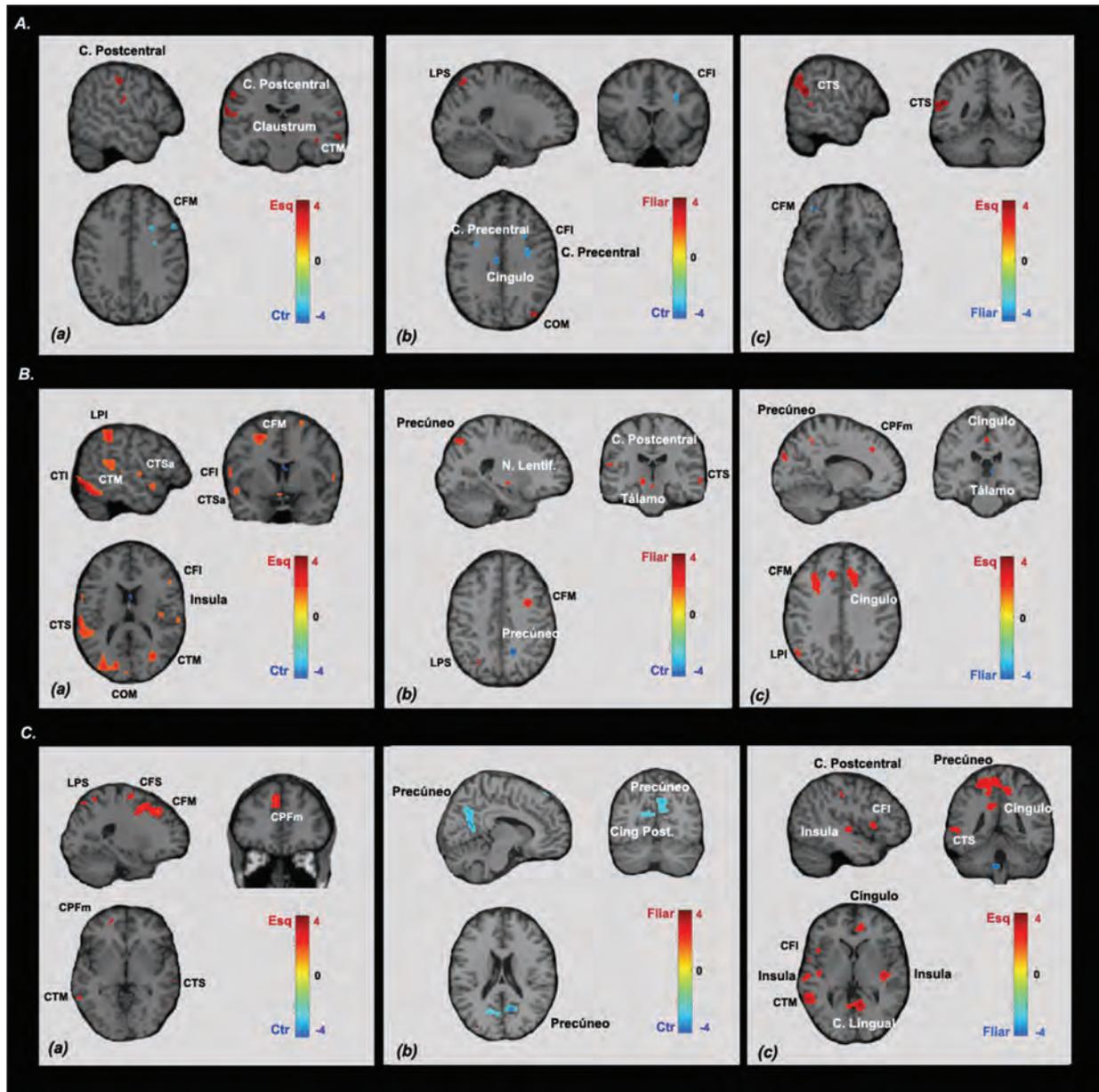


Figura 4.3. Análisis de comparación entre grupos. Pruebas t para muestras independientes entre (a) pacientes con esquizofrenia (rojo) vs. controles sanos (azul), (b) hermanos no afectados (rojo) vs. controles sanos (azul), y (c) pacientes con esquizofrenia (rojo) vs. hermanos no afectados (azul), en *A.* TEB (paradigma del test de emociones básicas), *B.* ToM-C (paradigma de teoría de la mente en caras), y *C.* ToM-O (paradigma de teoría de la mente en ojos). CPFm: corteza prefrontal medial; CFS: circunvolución frontal superior; CFM: circunvolución frontal media; CFI: circunvolución frontal inferior; CTS: circunvolución temporal superior; CTSa: circunvolución temporal superior anterior; CTM: circunvolución temporal media; LPS: lóbulo parietal superior; CTI: circunvolución temporal inferior; LPI: lóbulo parietal inferior; CTM: circunvolución temporal media; N. lentif.: núcleo lentiforme; Cing. post.: cíngulo posterior; COM: circunvolución occipital media; C.: circunvolución.

Análisis de las regiones de interés (ROIs) entre grupos

La figura 4.4 muestra que el ANOVA entre grupos reveló un efecto significativo de la tarea sobre la señal BOLD de tres regiones de interés (ROIs) en ambos hemisferios cerebrales (figura 4.4). Se evidenciaron diferencias significativas entre el TEB y las dos tareas de teoría de la mente (ToM), las cuales no mostraron diferencias significativas entre ellas en la activación en las ROIs. En todos los grupos, se evidenció una mayor activación en las ROIs del hemisferio izquierdo por sobre el derecho.

En el grupo de pacientes, la señal BOLD de la CFI fue menor en el TEB que en las pruebas ToM en ambos hemisferios, coincidiendo con el área de Broca y el área contralateral (a) y también sucedió lo mismo en la CFM (b). Las diferencias en este grupo (c) fueron significativas entre los tests solamente en la CTS izquierda (área de Wernicke).

En sujetos sanos, la activación fue mayor durante tareas de ToM que en el TEB, solamente en la CFM (b). Para las combinaciones restantes de ROIs y hemisferios, el porcentaje de cambios en la señal para sujetos normales fue uniforme en los tres paradigmas.

Los hermanos de los pacientes presentaron resultados intermedios entre los otros dos grupos. En la prueba de ToM-C obtuvieron una mayor activación que en el TEB en las zonas de la CFI y la CTS izquierda, pero no así en las derechas. En ToM-O, desarrollaron mayor señal BOLD que en TEB en la CFM izquierda solamente (b).

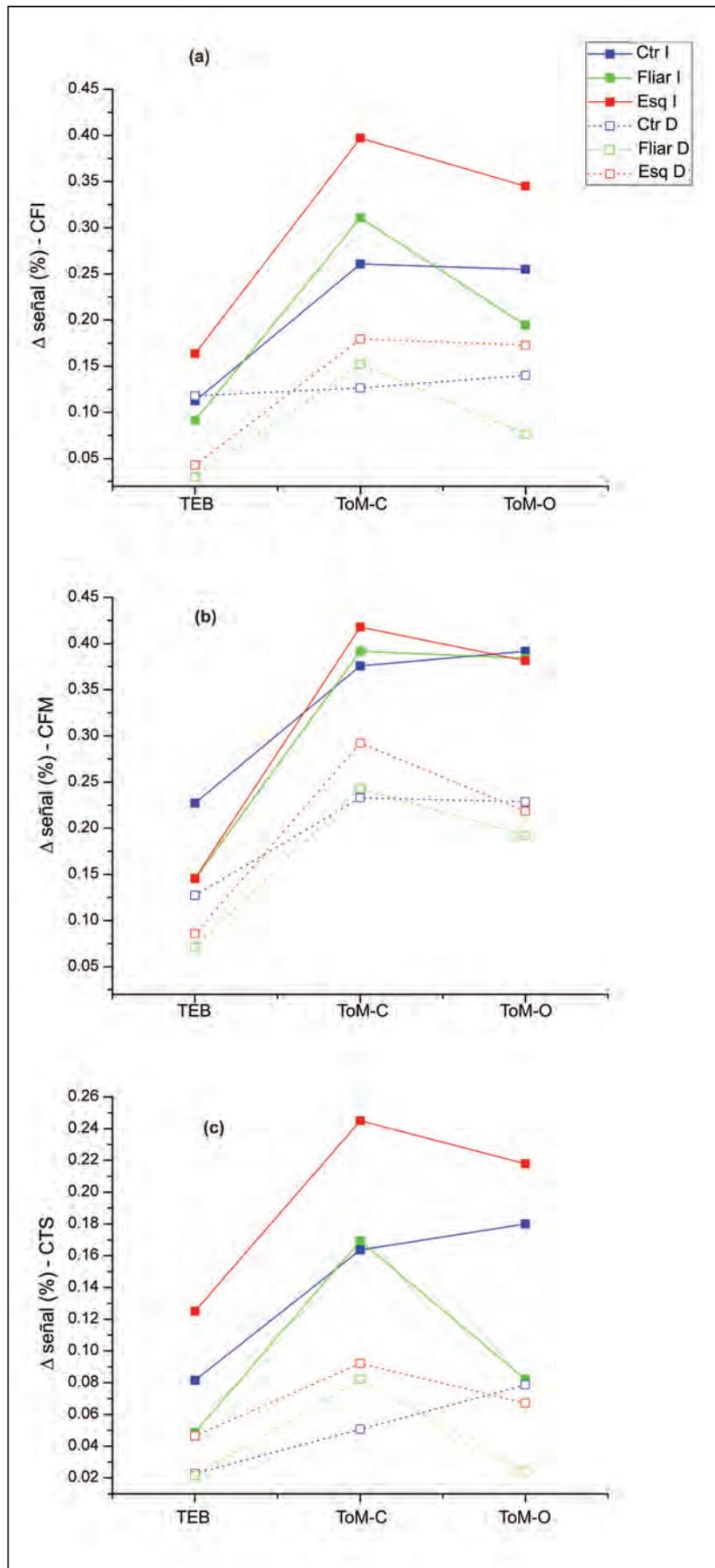


Figura 4.4 Análisis de las regiones de interés (ROIs) entre grupos.

Se evidenció mayor señal en (a) circunvolución frontal inferior (CFI), en las proximidades del área de Broca y el área derecha contralateral; en (b) circunvolución frontal media (CFM); y en (c) circunvolución temporal superior (CTS) coincidente con el área de Wernicke y el área derecha contralateral.

Ctr: controles sanos; Fliar: hermanos no afectados; Esq: pacientes con esquizofrenia; I: hemisferio izquierdo; D: hemisferio derecho. TEB: paradigma del test de emociones básicas; ToM-C: paradigma de teoría de la mente en caras; ToM-O: paradigma de teoría de la mente en ojos.

Relación entre la activación ROIs y el desempeño durante las tareas, las dosis de antipsicóticos, el funcionamiento neurocognitivo, y la sintomatología psicótica.

Los tiempos de reacción prolongados en el TEB fueron asociados con una menor activación de la CFI izquierda ($r^2=0.587$, $p=0.001$) y derecha ($r^2=0.393$, $p=0.016$), CFM izquierda ($r^2=0.302$, $p=0.042$) y derecha ($r^2=0.331$, $p=0.031$), y CTS izquierda ($r^2=0.354$, $p=0.025$) y derecha ($r^2=0.363$, $p=0.023$) en hermanos no psicóticos de los pacientes, pero no en pacientes ni en los controles, ni tampoco en ninguno de los grupos de tests ToM-C y ToM-O.

En los pacientes con esquizofrenia, la dosis equivalentes de clorpromazina mostraron una relación inversamente proporcional con la activación cerebral en la CTS izquierda durante TEB ($r^2=0.464$, $p=0.007$) y ToM-O ($r^2=0.528$, $p=0.003$). No hubo correlaciones significativas entre la activación cerebral y el desempeño neurocognitivo (medido por el puntaje total de MCCB) o la severidad de los síntomas psicóticos (evaluado por la escala PANSS) en este grupo.

4.2.2 Activación cerebral frente a dilemas morales:

Datos demográficos y clínicos

La composición final de la muestra es muy similar a la explicada en el punto 4.2.1 de esta Tesis. A saber, los pacientes con esquizofrenia, sus familiares no afectados, y sujetos sanos fueron comparables en términos de edad, género, años de educación, años de educación parental, inteligencia general, y habilidades cognitivas básicas (tabla 4.7).

Como fue descripto previamente en el experimento de activación cerebral durante pruebas de procesamiento emocional y teoría de la mente (página 136), los pacientes presentaron un desempeño más pobre que los controles en varias dimensiones neurocognitivas medidas en mayor detalle por el MCCB, una batería diseñada para la detección de déficits cognitivos específicos en pacientes con esquizofrenia (Kern y cols., 2011). El rendimiento de los familiares no psicóticos de pacientes con esquizofrenia fue similar al de los controles sanos en este aspecto, excepto de que presentan menor nivel de atención, menor capacidad para resolver problemas, y menos habilidades cognitivas sociales (tabla 4.7).

Tipos de respuestas morales y tiempo de reacción

Las respuestas utilitarias representaron sólo un cuarto de las respuestas realizadas frente a dilemas morales en los tres grupos, siendo el resto de las respuestas de tipo deontológico (tabla 4.7). Los tiempos de respuesta en todos los grupos fueron similares para los dos tipos de decisión (tabla 4.7).

Tabla 4.7 Datos clínicos y demográficos, desempeño cognitivo evaluado por MCCB, tiempo de latencia y tipo de decisiones morales.

	Pacientes (n=13)	Hermanos (n=13)	Controles (n=13)	Estadística	p
Edad (años)	30.7 ± 7.3	30.7 ± 4.8	28.5 ± 8.6	F=0.429	0.654
Mujeres, n (%)	1 (8)	5 (39)	5 (39)	X ² =4.05	0.132
Educación (años)	14.1 ± 2	15.2 ± 2.5	15.1 ± 1.8	F=1.045	0.362
Educación parental (años)	11 ± 3.7	12.8 ± 3.4	13.7 ± 3.6	F=1.858	0.171
MMSE	28.9 ± 1.5	28.8 ± 1.4	29.5 ± 0.9	F=1.372	0.267
WAT	31.7 ± 3.6	32.9 ± 5.7	33.5 ± 7.8	F=0.292	0.749
MCCB (percentilo)					
Velocidad de procesamiento	4±10 ^b	28±27	46±23	F=12.705	<0.001
Atención / Vigilancia	17±22 ^b	26±30 ^a	54±23	F=7.643	0.002
Memoria de trabajo	18±19 ^a	38±34	60±25	F=8.047	0.001
Aprendizaje verbal	24±22 ^a	30±31	54±28	F=4.343	0.020
Aprendizaje visual	30±29	48±41	57±28	F=2.197	0.126
Razonamiento/resolución de problemas	15±23 ^b	21±18 ^a	47±31	F=6.444	0.004
Cognición social	22±28 ^b	32±34 ^a	62±28	F=6.267	0.005
MCCB puntaje total	7±19 ^b	26±26 ^a	56±25	F=14.129	<0.001
Edad de inicio (años)	23.8 ± 4.9				
Duración de la enfermedad (años)	7.7 ± 4.7				
Severidad de los síntomas					
PANSS, positivos	13.4 ± 6.7				
PANSS, negativos	21.2 ± 7.7				
PANSS, total	70.6 ± 21.5				
Escala de depresión	6.5 ± 4.4 ^a	3.2 ± 3.6	1.7 ± 2.1	F=6.460	0.004
Escala de ansiedad	9.5 ± 6.1 ^b	5 ± 4.6	2.4 ± 2.3	F=8.986	0.001

	Pacientes (n=13)	Hermanos (n=13)	Controles (n=13)	Estadística	p
Medicación					
Acido valproico, n (%)	1 (7.7)				
Risperidona, n (%)	5 (38.5)				
Olanzapina, n (%)	2 (15.4)				
Clozapina, n (%)	1 (7.7)				
Quetiapina, n (%)	3 (23.1)				
Paliperidona, n (%)	4 (30.8)				
Equivalente CMZ (mg/día)	240 ± 150				
IRSS, n (%)	6 (46.1)				
BZN, n (%)	8 (61.5)				
Latencia de respuestas (s)					
Dilemas morales	5.2±1.1	5.4±1.1	4.4±0.9	F = 3.197	0.053
Dilemas no morales	5.5±1	5.3±1	4.7±0.7	F = 2.766	0.077
Tipo de respuestas (%)					
Deontológicas	71.4±15.4	77.6±19.5	77.4±8.3	F=0.684	0.511
Utilitarias	27.1±15.4	22.9±18.9	23.6±9.9	F=0.268	0.767

Se muestran las medias ± desvío estándar o cantidad de sujetos (% del total). MMSE: mini examen del estado mental; WAT: test de acentuación de palabras; MCCB: batería cognitiva del consenso de MATRICS; PANSS: escala de síntomas positivos y negativos; CMZ: clorpromazina; IRSS: inhibidores de la recaptación de serotonina; BZN: benzodiazepinas. ^a: diferente de controles, y ^b: diferente de otros grupos; test post-hoc de Tukey.

Análisis grupal de patrones de activación cerebral (figura 4.5, para más detalles ver tabla 3 en sección Anexos):

La figura 4.5 muestra patrones de activación cerebral en respuesta a dilemas morales en sujetos sanos (panel superior), pacientes con esquizofrenia (panel medio), y sus hermanos no afectados (panel inferior). Los sujetos sanos muestran una activación predominante en la ínsula anterior y posterior bilateral, en la CTS bilateral, en la CPFm derecha, y la corteza cingulada anterior (figura 4.5, panel superior). En pacientes, se evidenció activación en la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm), áreas de la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl), corteza cingulada anterior derecha y corteza cingulada posterior, y CTM derecha (figura 4.5, panel medio). Las

áreas de activación en hermanos no psicóticos incluyeron la CPFdl izquierda, la CPFvm posterior derecha, CTS izquierda y corteza occipital bilateral (figura 4.5, panel inferior).

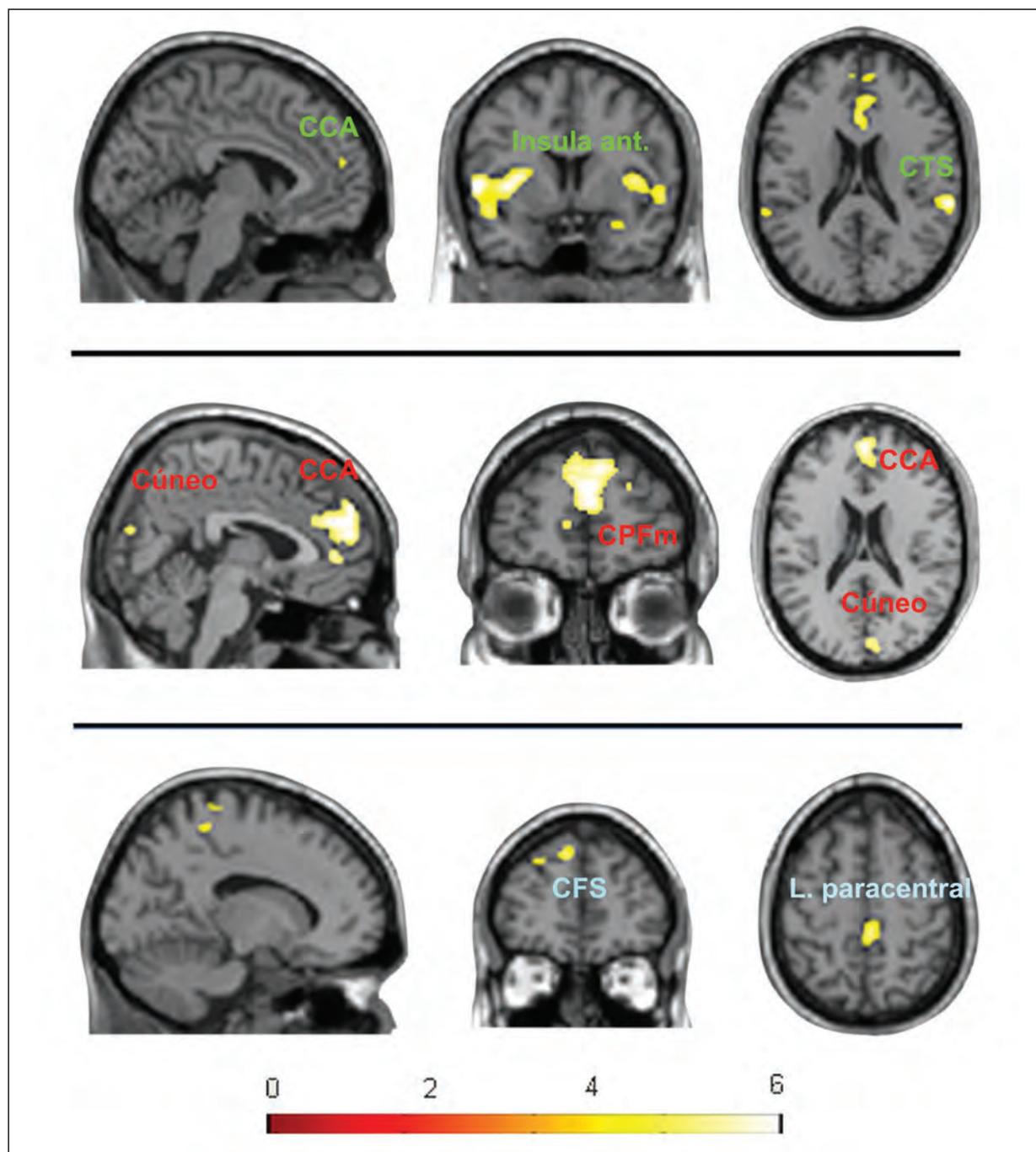


Figura 4.5 Análisis grupal de patrones de activación cerebral en sujetos sanos (panel superior), pacientes con esquizofrenia (panel medio), y sus hermanos no afectados (panel inferior) frente a la exposición de un dilema moral y requerimiento de una respuesta. Las coordenadas mostradas son: $x = -4$, $y = 4$, $z = 20$ para controles sanos; $x = 4$, $y = -65$, $z = 20$ para pacientes con esquizofrenia; $x = -14$, $y = 46$, $z = 56$ para hermanos no afectados. CCA: circunvolución del cíngulo anterior; Ínsula ant.: ínsula anterior; CTS: circunvolución temporal superior; CPFm: corteza prefrontal medial; CFS: circunvolución frontal superior; L.: lóbulo.

Análisis de comparación entre grupos (ANOVA)

La figura 4.6 muestra el contraste entre los grupos experimentales y los sujetos sanos. El panel A muestra las áreas de mayor activación en controles en comparación con los grupos experimentales (o hermanos no afectados comparados con pacientes en el panel inferior), y en el panel B se muestran las áreas de mayor activación en grupos experimentales comparados con controles (o en pacientes comparados con sus hermanos no afectados en el panel inferior). En general, las comparaciones revelan que la activación cerebral en pacientes con esquizofrenia y sus hermanos no afectados fue muy similar. Los controles sanos, ya sea en comparación con los pacientes (figura 4.6A, panel medio) o con los hermanos no afectados (figura 4.6A, panel medio), mostraron una fuerte activación en el hipocampo derecho. Los pacientes y sus hermanos muestran un aumento de la activación en la CFS (figura 4.6B, panel medio) y CFI (BA 44, *pars opercularis*, figura 4.6B, panel medio) respectivamente. En comparación con los pacientes, los hermanos no psicóticos muestran activación en una porción del precúneo derecho (figura 4.6A, panel inferior), y los pacientes mostraron un aumento de activación en la CTS derecha (figura 4.6B, panel inferior).

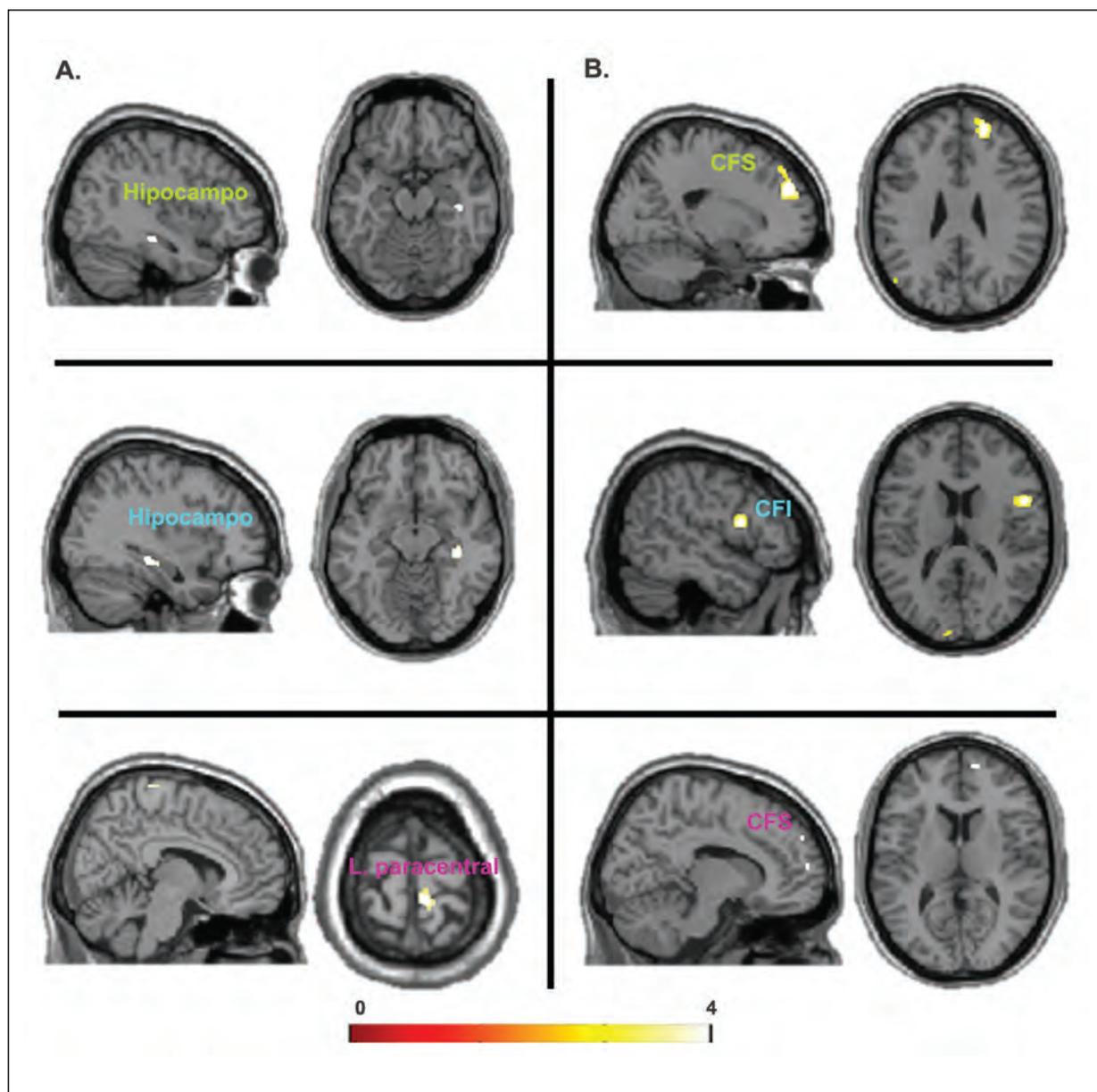


Figura 4.6 Análisis de comparación entre grupos. En el panel superior: A. sujetos sanos vs. pacientes con esquizofrenia ($x=36$, $z=-12$), B. pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos ($x=20$, $z=28$). En el panel medio: sujetos sanos vs. hermanos no afectados ($x=36$, $z=-12$), B. hermanos no afectados vs. controles sanos ($x=52$, $z=16$). En el panel inferior: A. hermanos no afectados vs. pacientes con esquizofrenia ($x=8$, $z=76$), B. pacientes con esquizofrenia vs. hermanos no afectados ($x=14$, $z=12$). CFS: circunvolución frontal superior; CFI: circunvolución frontal inferior; L.: lóbulo paracentral.

Análisis de conjunciones

La figura 4.7 muestra la superposición de áreas de activación cerebral en los tres grupos. Sólo se evidenció actividad común en dos áreas pequeñas en la CPFvm y CPFdl derecha. No se han detectado otras áreas comunes de activación en estructuras límbicas o prefrontales relacionadas al procesamiento emocional.

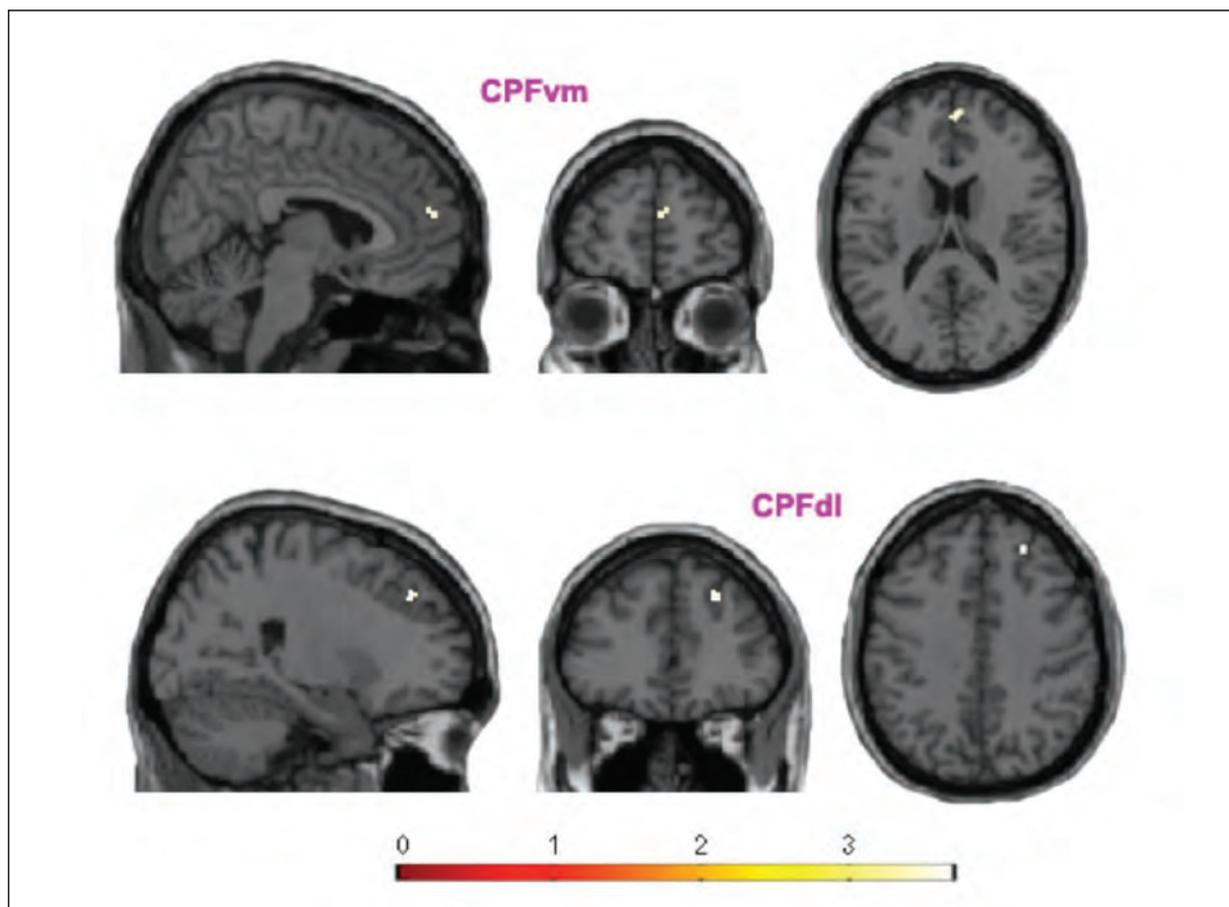


Figura 4.7 Análisis de conjunciones en los tres grupos. Las coordenadas son: $x=24$, $y=38$, $z=40$ (panel superior); $x=6$, $y=56$, $z=18$ (panel inferior). Se observa activación conjunta en dos áreas circunscriptas de la corteza prefrontal derecha. CPFvm: corteza prefrontal ventromedial; CPFdl: corteza prefrontal dorsolateral.

Análisis de tipos de respuestas morales: utilitarias vs. deontológicas

La figura 4.8 muestra patrones de activación asociados a tipos de respuestas frente a dilemas morales de tipo utilitario (panel izquierdo) o de tipo deontológico (panel derecho) en controles sanos (superior), pacientes con esquizofrenia (medio), y sus hermanos no psicóticos (inferior). Los controles sanos presentan patrones similares de activación cerebral independientemente del tipo de decisión moral, aunque las decisiones morales deontológicas están asociadas con áreas

relativamente amplias de activación en la corteza insular y la CFI (figura 4.8, panel superior). Tanto los pacientes, como los hermanos no afectados y los controles mostraron una fuerte activación bilateral en el área suplementaria motora tanto en decisiones morales como no morales. Los pacientes mostraron activación en porciones mediales de los hemisferios cerebelosos (figura 4.8, panel medio), y los controles mostraron activación en el núcleo caudado (figura 4.8, panel superior). Además de la activación en el área suplementaria motora y cerebelo, los pacientes activaron bilateralmente la CTS (aunque con predominio derecho) durante la toma de decisiones deontológicas, extendiéndose a la corteza orbito-frontal (figura 4.8, panel medio). También fue evidenciado un patrón similar en hermanos, pero involucrando áreas más circunscriptas, especialmente en el hemisferio cerebral derecho (figura 4.8, panel inferior).

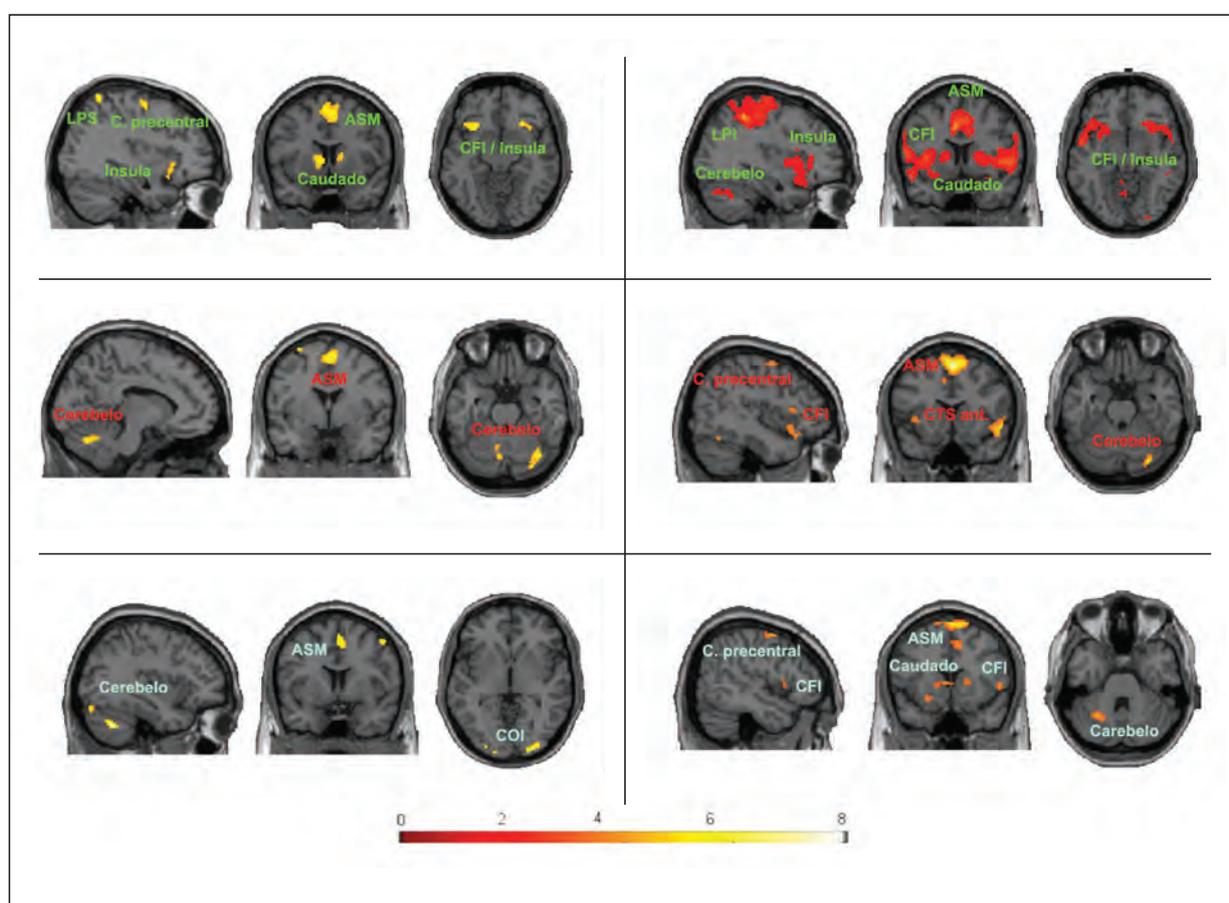


Figura 4.8 Activación cerebral asociada a tipos de respuestas utilitarias (panel izquierdo) o deontológicas (panel derecho) en controles sanos (panel superior), pacientes con esquizofrenia (panel medio), y hermanos no afectados (panel inferior). Coordenadas del panel izquierdo: $x=36, y=8, z=-10$ (controles sanos); $x=-23, y=0, z=-25$ (pacientes con esquizofrenia); $x=-36, y=6, z=-3$ (hermanos no afectados). Coordenadas del panel derecho: $x=36, y=8, z=-10$ (controles sanos); $x=44, y=15, z=-24$ (pacientes con esquizofrenia); $x=50, y=14, z=-31$ (hermanos no afectados). LPS: lóbulo parietal superior; C.: circunvolución; ASM: área suplementaria motora; CFI: circunvolución frontal inferior; L: lóbulo; CTSa: circunvolución temporal superior anterior; COI: circunvolución occipital inferior.

4.3 Estudios de correlatos funcionales periféricos: *activación autonómica durante tareas de cognición social.*

Datos demográficos y clínicos

La composición final de la muestra es muy similar a la explicada en el apartado 4.1.1 de esta Tesis. Un paciente estaba recibiendo atenolol. Los participantes de los otros grupos no estaban recibiendo medicación que pueda afectar la actividad del sistema nervioso autónomo. Las mediciones absolutas de la VFC en las condiciones de reposo fueron menores en pacientes que en controles sanos. El desvío estándar de intervalos R-R (SDNN, una medida de VFC total) y de los dos mayores componentes espectrales de la VFC (LF y HF) fue menor en pacientes con esquizofrenia. En contraste, la distribución fraccional de cada componente, expresado como la proporción de la VFC total, no mostró diferencias entre los pacientes y sus controles (tabla 4.8).

Tabla 4.8 Características demográficas y valores de la VFC basal en pacientes con esquizofrenia y su grupo control.

	Pacientes (n=19)	Controles de pacientes (n=19)	p
Edad (años)	30 ± 9	28 ± 6	0.965
Mujeres (%)	7 (37)	8 (42)	0.740
Educación (años)	13 ± 1	16 ± 2	0.010
Severidad de los síntomas			
PANSS, síntomas positivos	15 ± 5		
PANSS, síntomas negativos	24 ± 9		
PANSS, total	83 ± 21		
Medicación			
Antipsicóticos atípicos (%)			
Clozapina	3 (16)		
Risperidona	8 (42)		
Olanzapina	6 (32)		
Quetiapina	2 (11)		
Antidepresivos (%)			
Paroxetina	2 (11)		
Venlafaxina	1 (5)		
Citalopram	1 (5)		

	Pacientes (n=19)	Controles de pacientes (n=19)	p
Valores VFC basal			
Intervalo R-R (ms)	728.35 ± 106.07	784.44 ± 108.15	0.128
SDNN (ms)	33.00 ± 20.55	56.11 ± 22.30	0.002
VFC-LF (ln)	4.96 ± 1.53	6.39 ± 0.79	0.002
VFC-HF (ln)	3.96 ± 1.85	5.39 ± 1.08	0.017

Se muestran las medias ± desvío estándar o cantidad de sujetos (% del total). PANSS: escala de síntomas positivos y negativos. Intervalo R-R: promedio de intervalo R-R normal; SDNN: desvío estándar de intervalos R-R; VFC-LF: variabilidad de la frecuencia cardíaca de baja frecuencia (0.03-0.15 Hz); VFC-HF: variabilidad de la frecuencia cardíaca de alta frecuencia (0.15 a 0.4 Hz).

En la tabla 4.9 se muestra que los familiares no afectados de los pacientes con esquizofrenia eran similares a sus controles en todas las variables demográficas excepto en los años de educación. En las condiciones de reposo basal, la contribución relativa de la VFC-HF al total de la VFC fue mayor en familiares que en controles sanos. En familiares, los valores absolutos de la VFC global (medidos como SDNN), la VFC-HF y la VFC-LF fueron indistinguibles de los valores de su grupo control.

Tabla 4.9 Características demográficas y valores de la VFC basal en familiares de primer grado no afectados y su grupo control.

	Familiares (n=19)	Controles de familiares (n=19)	p
Edad (años)	51 ± 19	46 ± 18	0.700
Mujeres (%)	10 (53)	10 (53)	1.000
Educación (años)	11 ± 4	16 ± 5	0.003
Valores VFC basal			
Intervalo R-R (ms)	842.47 ± 91.94	811.70 ± 95.19	0.249
SDNN (ms)	33.67 ± 12.65	39.65 ± 19.93	0.557
VFC-LF (ln)	5.07 ± 1.17	5.72 ± 1.29	0.220
VFC-HF (ln)	4.30 ± 1.10	4.50 ± 1.21	0.955

Se muestran las medias ± desvío estándar o cantidad de sujetos (% del total). R-R: promedio de intervalo R-R normal; SDNN: desvío estándar de intervalos R-R; VFC-LF: variabilidad de la frecuencia cardíaca de baja frecuencia (0.03-0.15 Hz); VFC-HF: variabilidad de la frecuencia cardíaca de alta frecuencia (0.15-0.4 Hz).

Desempeño en pruebas de cognición social

Como ya se aclaró en el apartado anterior, los pacientes con esquizofrenia, sus familiares no afectados, y sujetos sanos incluidos en este experimento fueron los mismos que en el experimento de desempeño en el procesamiento emocional y en teoría de la mente (página 98), salvo un familiar y un paciente que debieron ser excluidos del estudio por problemas técnicos de la herramienta que mide la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Por ello, el desempeño cognitivo de los participantes de este estudio ya ha sido descripto previamente (página 125).

Correlaciones entre pruebas de cognición social y actividad autonómica

La figura 4.9 (panel superior) muestra los cambios en el promedio del intervalo R-R inducidos por la tarea control (que mide la capacidad de reconocimiento de rostros en general), y por las pruebas visuales (test de caras y test de ojos) o verbales (test de *Faux Pas* y test de historias ToM) de teoría de la mente en pacientes con esquizofrenia, sus familiares no afectados y los grupos control correspondientes a cada grupo experimental. Tomando a la muestra total, el intervalo R-R promedio fue afectado por el tipo de prueba cognitiva social ($F= 6.058$, $p=0.001$). Todas las pruebas indujeron un significativo acortamiento del intervalo R-R (es decir, frecuencia cardíaca aumentada) en los familiares no afectados, pero no en pacientes con esquizofrenia.

La VFC total, medida a través del SDNN, cambió de acuerdo al tipo de prueba ($F= 24.8$, $p<0.001$) y grupo de participantes ($F=4.436$, $p=0.007$). Un análisis post-hoc mostró que los pacientes difieren significativamente de sus controles sanos ($p=0.002$). En comparación con el estado de reposo, el SDNN aumentó en los pacientes durante las pruebas verbales, pero no así en las visuales, de teoría de la mente (figura 4.9, panel inferior). En los familiares, el SDNN se mantuvo similar a la condición de reposo durante toda la prueba (figura 4.9, panel inferior). Las pruebas que contienen rostros (TRF, test de caras y test de ojos) mostraron una disminución de la VFC total en ambos grupos controles, y uno de los test verbales de teoría de la mente (test de historias ToM) produjo un modesto pero significativo aumento de la VFC total medida por SDNN (figura 4.9, panel inferior).

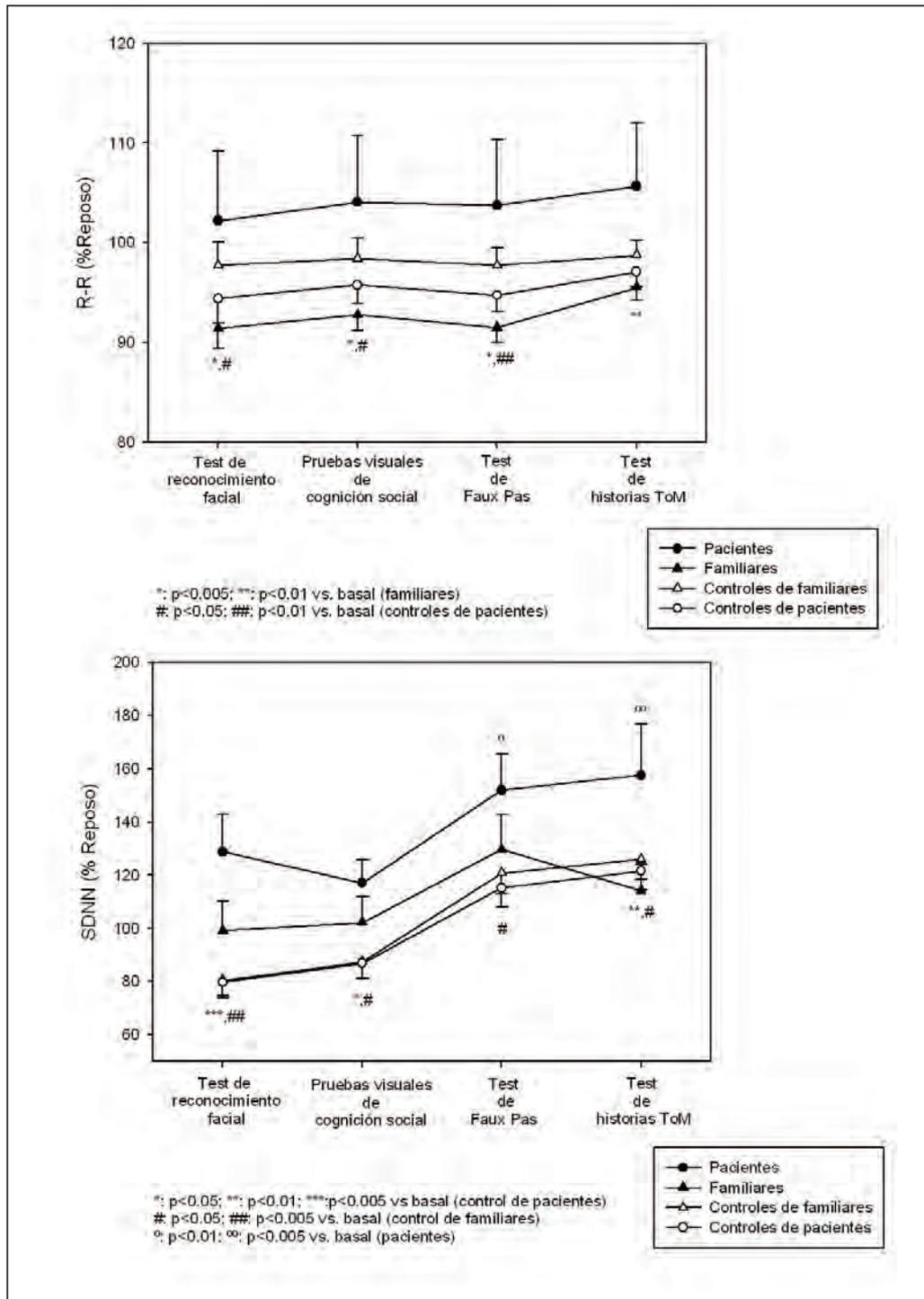


Figura 4.9 Cambios en el intervalo R-R medio (panel superior) y SDNN (panel inferior) inducidos por pruebas de cognición social en pacientes con esquizofrenia, sus familiares de primer grado no afectados, y controles sanos comparables con cada grupo experimental. R-R: promedio de intervalo R-R normal; SDNN: desvío estándar de intervalos R-R; ToM: teoría de la mente.

La figura 4.10 muestra cambios desde el estado de reposo basal inducidos por el test de reconocimiento facial general y pruebas de cognición social en VFC-HF y VFC-LF, expresados como proporción de la VFC total. La VFC-HF presentó una significativa disminución en todas las pruebas excepto el test de reconocimiento facial, respecto del basal.

En todos los grupos la variación de la VFC-LF fue explicada tanto por la prueba cognitiva ($F=5.551$; $p=0.002$) como por el grupo experimental ($F=3.010$; $p=0.037$); el análisis post-hoc reveló que los familiares no afectados eran diferentes respecto a su grupo control ($p=0.025$). En comparación con el estado de reposo basal, la VFC-LF de los pacientes con esquizofrenia disminuyó durante el test de reconocimiento facial, las pruebas visuales de teoría de la mente (test de caras y test de ojos), y durante el test de *Faux Pas*, pero no en el test de historias ToM. En el caso de los familiares, la VFC-LF no mostró cambios en comparación con el estado de reposo (figura 4.10).

En los sujetos controles, las pruebas de cognición social no indujeron cambios significativos en la VFC de origen parasimpático (HF) o barorreflejo (LF) cuando se las comparó con las condiciones de reposo basales (figura 4.10).

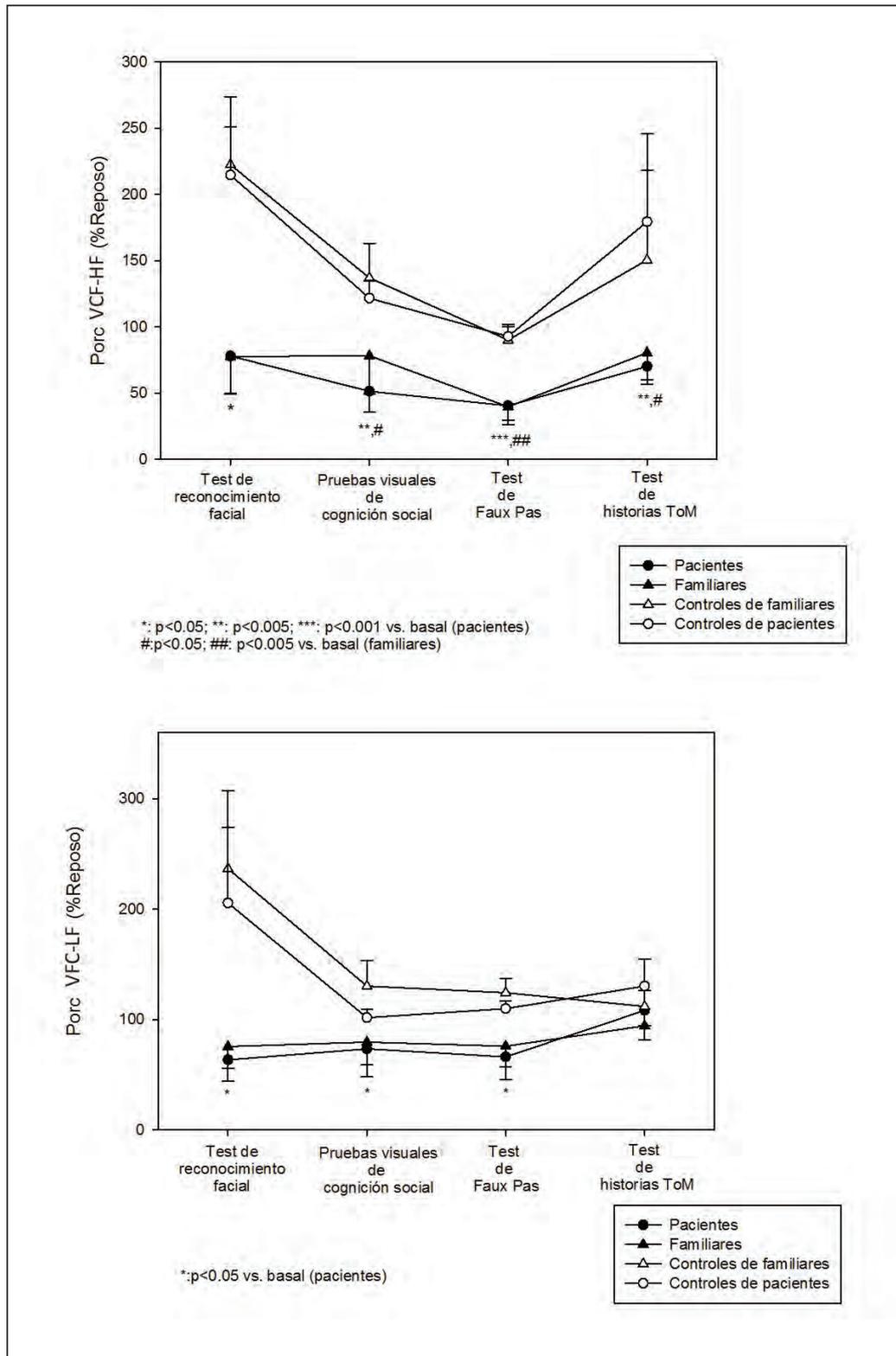


Figura 4.10 Cambios en los subcomponentes de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en respuesta a tareas de cognición social en pacientes con esquizofrenia, sus familiares de primer grado no afectados, y los dos grupos control comparables con cada grupo experimental. El panel superior muestra los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca de alta frecuencia (VFC-HF), y el panel inferior muestra los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca de baja frecuencia (VFC-LF). Porc.: porcentaje; ToM: teoría de la mente.

La figura 4.11 muestra cambios en los valores de la VFC-LF y VFC-HF durante las distintas pruebas cognitivas sociales, en comparación con la tarea control (test de reconocimiento facial). Se observó un efecto significativo del test de historias ToM sobre la VFC-LF (panel superior, $p=0.001$, tamaño del efecto 0.164) y en la VFC-HF (panel inferior, $p<0.001$, tamaño del efecto 0.3). Asimismo, también se observó una interacción significativa tarea x diagnóstico para VFC-LF solamente ($p=0.022$). Un análisis post-hoc determinó que el aumento fue mayor en pacientes con esquizofrenia que en sus respectivos controles durante el test de historias ToM ($p=0.029$).

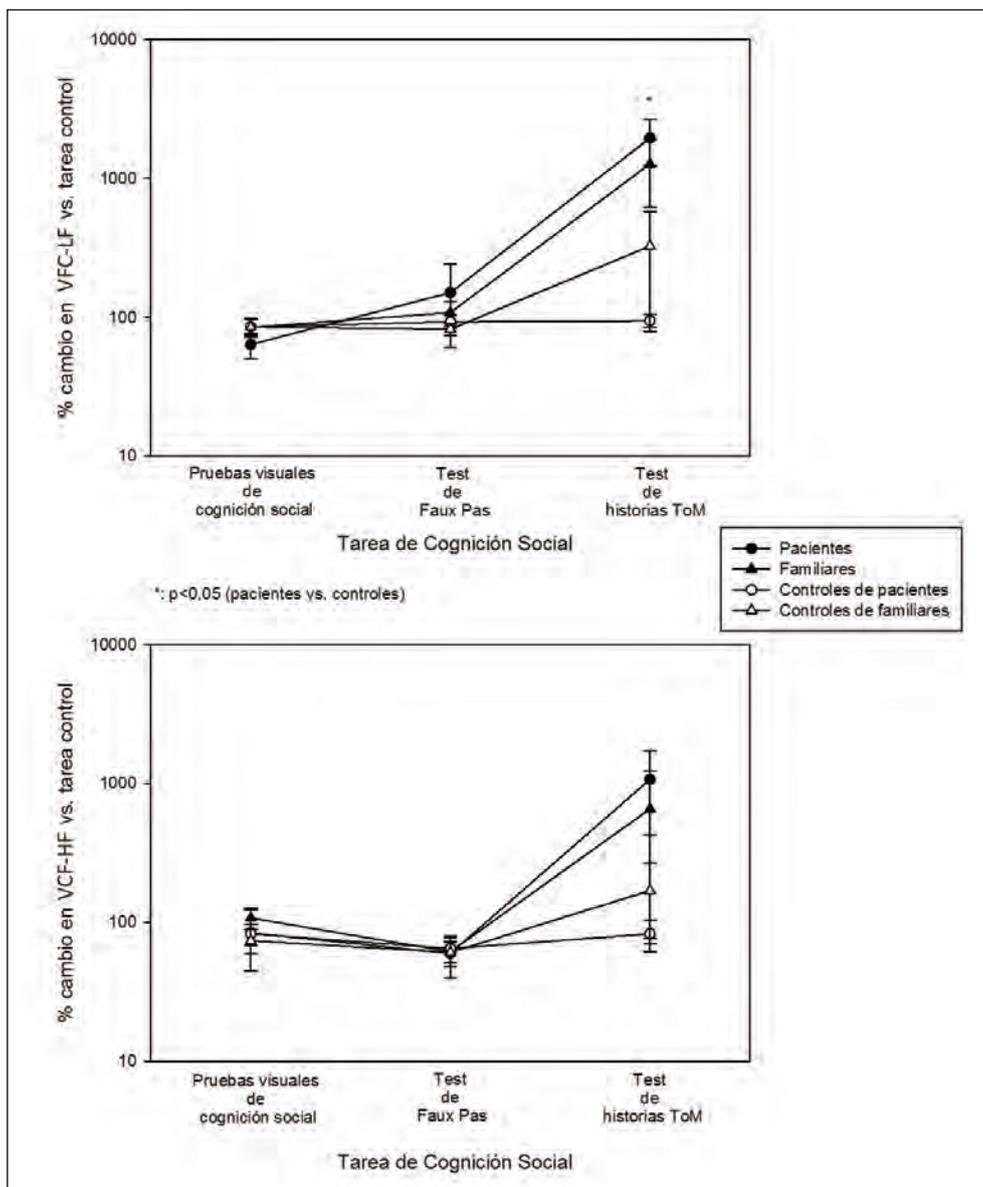


Figura 4.11 Cambios en los subcomponentes de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en respuesta a tareas de cognición social comparadas con una tarea control (test de reconocimiento facial), en pacientes con esquizofrenia, sus familiares de primer grado no afectados, y los dos grupos control comparables con cada grupo experimental. El panel superior muestra los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca de alta frecuencia (VFC-HF), y el panel inferior muestra los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca de baja frecuencia (VFC-LF). ToM: teoría de la mente.

La figura 4.12 muestra la correlación observada entre el desempeño en las pruebas de cognición social y las medidas de la VFC. Los controles sanos mostraron una relación significativa entre la actividad parasimpática y el desempeño en el test de *Faux Pas* (panel superior), mientras que los pacientes exhibieron una correlación negativa entre el desempeño en el test de historias ToM y el largo del intervalo R-R (panel inferior).

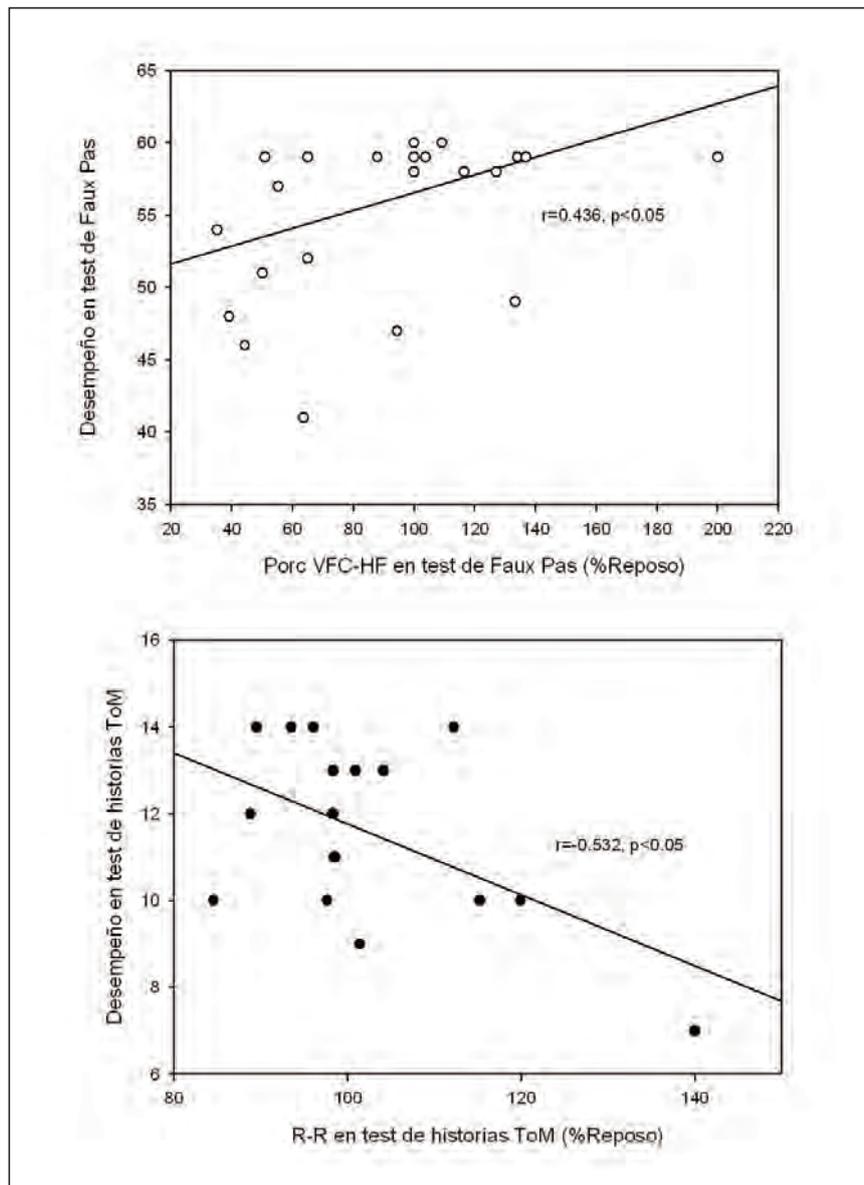


Figura 4.12 Correlaciones entre el desempeño en pruebas de cognición social y medidas de variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con esquizofrenia y su grupo control. Porc. VFC-HF: porcentaje de la variabilidad de la frecuencia cardíaca total de alta frecuencia (0.15 a 0.4 Hz); ToM: teoría de la mente; R-R: promedio de intervalo R-R normal.

5. Discusión

Los principales hallazgos de esta Tesis de Doctorado son los siguientes:

1. Se aprecian déficits en el desempeño cognitivo social de los pacientes con esquizofrenia, que son compartidos parcialmente por familiares de primer grado sin sintomatología psicótica activa.
2. Las anomalías cognitivas sociales registradas guardan relación con déficits en el funcionamiento cotidiano real en familiares de pacientes con esquizofrenia. En éstos, las anomalías neurocognitivas generales son tan importantes que parecen prevalecer sobre las anomalías cognitivas sociales en la producción del deterioro funcional social.
3. Las dificultades cognitivas sociales encuentran su correlato tanto en el perfil de activación autonómica, que es el mediador corporal principal de las respuestas emocionales, como en el perfil de activación cerebral, que sirve a dicho tipo de cognición. Nuestro trabajo ha documentado en pacientes con esquizofrenia y en hermanos de ellos no psicóticos, una serie de déficits de activación de áreas del hemisferio dominante que involucran regiones conocidas de neuronas en espejo (por ejemplo, circunvolución frontal media, *pars opercularis*), y regiones que sirven a la expresión de funciones de teoría de la mente y función lingüística del hemisferio no dominante (por ejemplo, surco temporal superior y unión temporoparietal derecha).
4. Si bien la tarea de decisiones morales se ha considerado tradicionalmente como una dimensión compleja de la cognición social muy influida por las emociones, en este trabajo se ha demostrado una disociación entre conducta moral y procesamiento emocional, lo que tiene implicancias para la conceptualización de la conducta moral humana en general, más allá de la esquizofrenia.

A continuación se presentará una discusión de los hallazgos de cada experimento en particular.

5.1 Estudios de desempeño:

5.1.1 Procesamiento emocional y teoría de la mente:

Los principales hallazgos de este experimento fueron:

- a. Los pacientes con esquizofrenia presentan déficits específicos de teoría de la mente (ToM), independientes de otros potenciales predictores de esta dimensión de la cognición social.
- b. Los familiares no afectados de pacientes con esquizofrenia muestran déficits tanto en el procesamiento emocional (PE) como en la ToM. Dichos déficits se superponen parcialmente con los presentes en los pacientes, y no son explicados por la influencia de las dificultades cognitivas generales, los años de educación, y la edad.

En relación a las pruebas de ToM, nuestros resultados concuerdan parcialmente con indicaciones previas que señalan que la esquizofrenia está caracterizada por un déficit en la capacidad para atribuir estados mentales a otras personas (Pinkham y cols., 2003; Brüne, 2005). De todas maneras, el desempeño en el PE (Baron-Cohen, 1996; Baron-Cohen y cols., 1997) fue similar entre los pacientes y los sujetos sanos, un hallazgo inesperado en relación a estudios previos que han mostrado un PE deficitario en pacientes con esquizofrenia (Kington y cols., 2000; Pomarol-Clotet y cols., 2010). Una explicación plausible de este resultado es que nuestros pacientes pertenecieron a una población diferente a los estudios previos mencionados (es decir, esquizofrenia estable crónica).

Como se ha evidenciado anteriormente, existen resultados conflictivos en la literatura respecto a la presencia de anormalidades en el PE y la ToM, en individuos con riesgo genético de esquizofrenia. El presente estudio avala la noción de que las anormalidades en el PE son un rasgo heredable debido a su presencia consistente en familiares de primer grado no afectados, aunque no independiente del estado clínico, ya que no se han observado déficits significativos en esta muestra de pacientes. Esto puede deberse a que las anormalidades en ToM dependen, en algún sentido, del paradigma utilizado para medir este aspecto de la cognición social.

Los familiares no afectados presentan anormalidades en el PE y un peor rendimiento que sujetos sanos en dos de las tres pruebas de ToM. Esto nos sugiere que los rasgos familiares son bastante específicos y no engloban todo el rango de anormalidades vistas en el síndrome de la esquizofrenia. El test de *Faux Pas* fue la única prueba en la que se han observado anormalidades tanto en pacientes como en familiares, incluso luego de controlar para covariables significativas, demostrando ser un potencial endofenotipo neuropsicológico de la esquizofrenia.

En el presente estudio se ha encontrado una asociación entre el test de caras (prueba de PE), y el test de ojos (prueba de ToM) tanto en controles sanos como en familiares de primer grado no afectados, incluso luego de controlar con variables asociadas al desempeño en la cognición social (es decir, edad, educación, y desempeño neurocognitivo general). Asimismo, el test de caras se ha correlacionado con el test de *Faux Pas* (prueba de ToM) en el grupo de familiares no afectados. Este hallazgo refuerza la visión de que el PE y la ToM son conceptos fuertemente relacionados, y que la correcta evaluación de las intenciones y sentimientos de otras personas necesitan una habilidad intacta de discernir las emociones propias (Ochner, 2008). La falta de este tipo de asociación en pacientes con esquizofrenia es sorprendente, y dio lugar a los experimentos de activación cerebral (mediante una RMNf) y desempeño en pruebas de cognición social. En cuanto a la relación entre diferentes medidas de ToM utilizadas en este estudio, se ha encontrado una relación consistente entre el test de ojos y el test de *Faux Pas* en todos los grupos experimentales. Esto avala el concepto de que el test de ojos mide el mismo constructo que el test de *Faux Pas*.

Por otra parte, el test de historias ToM no ha mostrado una relación consistente con las otras pruebas de ToM en ninguno de los cuatro grupos. Quedaría por ver si este hallazgo fue debido a una potencia insuficiente para detectar la relación en esta muestra, o si el test de historias ToM mide una dimensión relacionada, aunque diferente, de la cognición social.

En comparación con un estudio previo realizado por Kelemen y colaboradores (2005), no se ha evidenciado una correlación entre las pruebas de cognición social y la severidad de los síntomas. Por lo menos dos razones podrían dar cuenta de esta diferencia. En primer lugar, esta muestra fue más pequeña y puede haberle faltado potencia estadística para detectar una correlación significativa. En segundo lugar, los pacientes de esta muestra son más sintomáticos que los del estudio realizado por Kelemen y colaboradores (2005), en el cual un tercio de los pacientes se encontraban en remisión luego de por lo menos cuatro semanas sin antipsicóticos. Asimismo, en este estudio, la mayor parte de los tests de cognición social fueron correlacionados con medidas

de cognición general en familiares no afectados por la enfermedad. Esto no necesariamente refleja una relación causal porque el rendimiento cognitivo social de este grupo de familiares se ha mantenido significativamente menor que el de los sujetos sanos, incluso luego de controlar para déficits cognitivos generales. No obstante, este hallazgo enfatiza la necesidad de considerar cuidadosamente la influencia de las habilidades cognitivas básicas en la función cognitiva social en individuos con carga genética de esquizofrenia, en pacientes, e incluso en sujetos sanos ya que se ha encontrado una modesta correlación entre una prueba cognitiva general y una prueba cognitiva social en este último grupo también (Phillips y Seidman, 2008; Pomarol-Clotet y cols., 2010). Las potenciales implicaciones clínicas de los resultados de este estudio son principalmente dos.

En primer lugar, las anomalías en la cognición social detectadas en este estudio podrían explicar algunos de los ya conocidos déficits en el comportamiento social de los pacientes con esquizofrenia, y que se han extendido también a sujetos con riesgo genético. Debido a que los pacientes con esquizofrenia muestran dificultades en el monitoreo de sus acciones, y en asociarlas con sus propias intenciones (Frith y cols., 2000; Shergill y cols., 2005), tienen alterada también su capacidad para aplicar leyes pragmáticas en las conversaciones y podría predecirse también que tienen dificultades en planificar y llevar a cabo comportamientos sociales (Sarfati y cols., 1997; Brunet y cols., 2000; Brüne, 2003). Diferentes estudios han examinado la relación entre déficits cognitivos sociales y funcionamiento social en los pacientes con esquizofrenia (Bora y cols., 2006; Brüne y cols., 2007). Estudios más recientes, incluyendo los de esta Tesis, hacen foco en los familiares de primer grado no afectados, debido a que la detección temprana puede ser útil para predecir si aquellos con riesgo genético de esquizofrenia son más vulnerables a desarrollar un síndrome psicótico.

En segundo lugar, la superposición parcial de los déficits de cognición social entre pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado no afectados sugiere que dichas anomalías podrían ser, aunque sea en parte, heredables. A partir de esto, hemos podido ratificar la hipótesis inicial de que los familiares de los pacientes con esquizofrenia son deficitarios en algunos aspectos de la cognición social. Esto sugiere que estos déficits podrían ser parte de una vulnerabilidad familiar a la enfermedad, y avala la idea de que ciertos paradigmas de cognición social podrían ser considerados candidatos a constituir un endofenotipo neuropsicológico de la esquizofrenia (Gottesman y cols., 1987; Portin y Alanen, 1997).

La principal limitación de este estudio es la falta de correspondencia entre grupos en nivel

educacional, y una dispersión de edad muy amplia en el grupo de los familiares. La muestra de controles sanos fueron comparables en género y edad, pero no en años de educación en sujetos con esquizofrenia y sus familiares no afectados.

En conclusión, esta sección del trabajo de tesis muestra que los familiares no afectados de los pacientes con esquizofrenia presentan patrones diferentes que los pacientes y los controles sanos respecto a pruebas de cognición social.

Los resultados presentados muestran la necesidad de considerar de qué manera las habilidades cognitivas generales afectan la cognición social en esquizofrenia, y sugieren que futuros estudios (por ejemplo con pacientes de primer episodio y seguimiento prospectivo luego de varios años) son necesarios para caracterizar de forma completa esta relación.

5.1.2 Funcionamiento social:

Nuestro grupo ha replicado en una muestra local observaciones previas acerca de déficits neurocognitivos y sociales en pacientes con esquizofrenia, que son en parte compartidos por sus hermanos (de Achával y cols., 2010).

De acuerdo a lo que sabemos, éste es el primer estudio que caracteriza la neurocognición, el rendimiento cognitivo social y el funcionamiento social cotidiano en hermanos no psicóticos de pacientes con esquizofrenia utilizando evaluaciones específicamente diseñadas para evaluar dichas alteraciones en el funcionamiento de la esquizofrenia. Los principales hallazgos fueron:

- a. En los hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia, las habilidades sociales fueron asociadas con el funcionamiento general, independientemente de las habilidades cognitivas, y explicando un mayor grado de variabilidad en los tests de funcionamiento social.
- b. El test TABS, pero no así el test UPSA, detectó anomalías en las habilidades del funcionamiento cotidiano general en la muestra de hermanos no afectados, en comparación con controles sanos, principalmente a expensas de un rendimiento pobre en la subescala de “habilidades sociales”.
- a. Como fue descripto anteriormente en otras culturas y etnias, las habilidades neurocognitivas son el mayor indicador del funcionamiento social diario en la presente muestra de pacientes con esquizofrenia de nacionalidad argentina. En conjunto, estos datos indican

que las habilidades sociales son más un predictor independiente que un mediador de la adaptación social en personas en riesgo de esquizofrenia. En cambio, en pacientes con la enfermedad establecida, las dificultades neurocognitivas probablemente prevalecen sobre el impacto de déficits sociales específicos para convertirse en el principal determinante de pérdida funcional. El presente experimento sugiere que los resultados de estudios previos (Schmidt y cols., 2011) que favorecieron un rol mediador de las habilidades sociales entre la neurocognición y la adaptación social, probablemente no se apliquen a sujetos con un mayor riesgo genético de esquizofrenia, pero que no sufren la enfermedad.

En el presente estudio, hemos observado que los hermanos de pacientes con esquizofrenia mostraron un déficit sutil en el test de TABS, mientras que en el UPSA no se observan dichos déficits. La diferencia pareciera ser explicada por cómo ambas evaluaciones miden las habilidades sociales. Mientras que el test de UPSA utiliza tareas de rendimiento como llamar a un servicio de emergencia y reprogramar una cita con el médico, el test de TABS evalúa fundamentalmente habilidades sociales como seleccionar la ropa adecuada de acuerdo al clima o de acuerdo a las actividades que va a realizar, como visitar al médico o ir al parque con un amigo. Asimismo, en el TABS, el evaluador cuantifica aspectos básicos de las habilidades sociales, como por ejemplo el contacto visual, volumen de la voz, y espontaneidad en la iniciación de una conversación (Velligan y cols., 2007). Por lo tanto, el puntaje del TABS está más relacionado con las habilidades sociales de los participantes, las cuales se relacionan directamente con el desempeño en el mundo social (lo que las personas realizan en una comunidad) que con la capacidad funcional de los sujetos (Bowie y cols., 2006).

Hemos observado una fuerte correlación entre la neurocognición y las habilidades sociales en los hermanos de los pacientes con esquizofrenia, pero no en los pacientes o los participantes sanos, quienes mostraron el peor y el mejor rendimiento respectivamente en todos los tests. Una posible explicación es que las personas con riesgo genético podrían acudir a sus habilidades neurocognitivas para ayudar en su rendimiento social, mientras que en el caso de los pacientes, dichas habilidades neurocognitivas se encuentran demasiado comprometidas por la enfermedad y su tratamiento como para ser utilizadas con el mismo propósito.

En otro experimento de esta Tesis hemos descripto la relación entre la neurocognición básica y el funcionamiento cognitivo social en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia (página 134), y los resultados de este experimento coinciden con dichas observaciones,

sugiriendo que la interacción entre la neurocognición y la cognición social en familiares con riesgo genético, no es idéntica a la observada en pacientes, lo que implica la necesidad de una mayor investigación.

Estudios previos sugieren que los déficits neurocognitivos son precedidos por déficits sociales sutiles en sujetos en riesgo o en fases prodrómicas de la enfermedad (Kraepelin, 1899; McGorry y cols., 2002; Phillips y cols., 2007). Nuestros resultados pueden ser interpretados a la vista de estos hallazgos, probablemente confirmando un *continuum* de compromiso funcional que comienza con déficits sutiles en la cognición social y progresa hasta afectar finalmente varias dimensiones de la neurocognición en general. La detección de anomalías funcionales sutiles en sujetos con riesgo genético podría implicar que la terapia tendría que focalizarse más en la rehabilitación de la cognición social durante etapas tempranas de la enfermedad apoyando la prevención temprana como medida esencial. Por su parte, la rehabilitación de los déficits sociales cognitivos y funcionales en las personas con riesgo de esquizofrenia podría cambiar la progresión hacia los síntomas aparentes de la enfermedad como algunos estudios recientes sugieren (Klosterkötter y cols., 2011; Bechdolf y cols., 2012), aunque se necesiten más investigaciones en este área.

En el presente estudio es necesario tomar en cuenta tres limitaciones principales. En primer lugar, se trata de un experimento que, como los demás de esta Tesis, se llevó a cabo en un sólo centro, y en el que los pacientes comparten los mismos antecedentes culturales y étnicos, lo que limita la generalización de nuestros resultados. En segundo lugar, los pacientes recibían antipsicóticos y, en algunos casos medicamentos sedantes, lo que afecta la velocidad de procesamiento, la atención y la motricidad fina. Esto puede haber influido en nuestros resultados en relación a un papel predominante de los déficits neurocognitivos *versus* los sociales, que desencadenan en una pobre adaptación social. Sin embargo, al igual que en los experimentos previos, esta limitación no se aplica a los hermanos no psicóticos, que no estaban ingiriendo ninguna medicación. Además, hay que señalar que se ha observado que la medicación antipsicótica no afecta la cognición social en pacientes con esquizofrenia (Sergi y cols., 2007). Por último, la presencia de sintomatología psicótica moderada pudo haber influido en los resultados, aunque no se observaron correlaciones entre los síntomas negativos o positivos y el desempeño social.

Una cuestión todavía no resuelta es si las anomalías en los patrones de funcionamiento cerebral subyacen a las alteraciones neurocognitivas, de cognición social y de las habilidades funcionales cotidianas descriptas en este estudio.

5.2 Estudios de correlatos funcionales centrales

5.2.1 Activación cerebral durante tareas de procesamiento emocional y teoría de la mente:

Los principales hallazgos de este experimento fueron:

- a. Los individuos sanos activaron áreas bilaterales usualmente al servicio de las funciones de neuronas en espejo, teoría de la mente y lenguaje durante los paradigmas de procesamiento emocional (PE) y teoría de la mente (ToM).
- b. Los pacientes con esquizofrenia y sus hermanos no psicóticos no activaron áreas en el hemisferio derecho en igual proporción que los controles sanos.
- c. Se evidenció un aumento significativo de activación cerebral general, especialmente en estructuras del hemisferio izquierdo, a medida que aumentó la complejidad de la tarea de cognición social (indicado por períodos de mayor prolongación en las latencias de las respuestas y un peor desempeño) tanto en pacientes con esquizofrenia como en sus hermanos no afectados, no así en sujetos sanos.
- d. Los pacientes y sus hermanos, con una mayor dificultad en la discriminación de la cognición social, parecieron reclutar áreas cerebrales que no se relacionan directamente con el procesamiento de las neuronas en espejo, teoría de la mente y lenguaje indicadas por estudios previos, como por ejemplo la ínsula bilateral, áreas talámicas específicas y áreas mesencefálicas.
- e. Los hermanos no afectados, en comparación de controles sanos, no activaron el precúneo bilateral en el paradigma de teoría de la mente en ojos (ToM-O), con activación derecha reducida en las tareas de teoría de la mente en caras (ToM-C). Algunas áreas activadas en todos los paradigmas y en los tres grupos abarcan áreas cerebrales previamente descritas como involucradas en el procesamiento visual superior y reconocimiento facial, incluyendo áreas occipitales, circunvolución fusiforme, precúneo/corteza cingulada posterior, circunvolución precentral y cerebelo.

Como se predijo anteriormente, los sujetos sanos activaron áreas tradicionalmente asociadas con las redes de ToM, neuronas en espejo, y procesamiento de lenguaje (Mar, 2011). Sin embargo, una de nuestras hipótesis iniciales, que postulaba que los pacientes mostrarían menor asimetría que los controles sanos en la activación cerebral durante las tareas de PE y ToM, no

pudo ser confirmada mediante los resultados del presente estudio. Al contrario, los pacientes con esquizofrenia, en comparación con los participantes sanos, y en menor medida, sus hermanos no afectados, mostraron una falta de activación en las estructuras cerebrales derechas durante los paradigmas de PE y ToM. Una interpretación posible es que los déficits cognitivos sociales de los pacientes y sus hermanos se deben, al menos en parte, a una falla para reclutar dichas estructuras, las cuales implican habilidades de teoría de la mente y los procesamientos emocionales del lenguaje (Mitchell y Crow, 2005; Saxe, 2006; Mar, 2011).

Las estructuras izquierdas que se activaron por los participantes en este estudio durante las tareas de ToM-O fueron prácticamente idénticas a aquellas descritas en un estudio preliminar de Rusell y colaboradores, bajo los mismos estímulos y paradigmas, tanto experimentales como controles (Rusell y cols., 2000). Sin embargo, en contraste con su estudio, nuestros pacientes no sólo demostraron una mayor activación en áreas del hemisferio izquierdo, sino que también el patrón de activación fue asimétrico con una menor activación del hemisferio derecho. Varias razones pueden dar cuenta de estas diferencias, incluyendo una sesión de evaluación más prolongada que podría influenciar el desempeño de los pacientes, su atención, y habituación al ambiente del resonador magnético. También, aunque las condiciones control y experimentales fueron idénticas, el lenguaje utilizado fue diferente y utilizamos un mayor estímulo durante la situación experimental. Las variables sociodemográficas y culturales también pudieron, en parte, contribuir a las diferencias observadas.

Los presentes resultados también deben ser interpretados a la luz de los hallazgos de Benedetti y colaboradores (2009) sobre las anomalías estructurales y funcionales en pacientes con esquizofrenia que fueron evaluados con tareas de ToM y empatía. Dicho estudio previo utilizó paradigmas de ToM y empatía usando dibujos que representaban una (ToM) o dos (empatía) características humanas respectivamente, y también dibujos de causación física (también con una o dos características humanas) como tarea control (Völlm y cols., 2006). En este experimento encontraron, en los pacientes con esquizofrenia, un aumento de la activación cerebral en estructuras temporales derechas; los pacientes también presentaban una disminución del volumen de la materia gris como correlato en las mismas áreas.

El hallazgo de menor cantidad de materia gris en el hemisferio derecho en áreas involucradas en el procesamiento emocional y ToM, añade indicaciones de anomalías en el hemisferio derecho en pacientes con esquizofrenia, como se encontró en el presente experimento. Por

otro lado, esos autores proponen que el hallazgo de mayor activación en las mismas estructuras se origina en un fenómeno de “ineficiencia fisiológica”; por el cual menor cantidad de tejido cerebral asignado a una función resulta en un procesamiento menos eficiente y, a la larga, una mayor activación en el área afectada (Benedetti y cols., 2009). Este fenómeno no se observa en el presente experimento, el cual difiere con el estudio realizado por Benedetti y colaboradores (2009) en dos puntos importantes. El primero es que nuestro estudio involucra caras humanas reales en lugar de dibujos, lo que potencialmente mostraría la participación de neuronas en espejo involucradas en fenómenos motores. En segundo lugar, los participantes tuvieron que elegir una palabra apropiada con una connotación emocional, probablemente provocando actividad en áreas relacionadas con el lenguaje (es decir, en el hemisferio dominante). Sin embargo, la observación original de Benedetti y colaboradores de materia gris más fina en áreas temporales, y que mostró en nuestro estudio una menor activación en pacientes y en sus hermanos no afectados, merece mayor investigación como posible explicación de los presentes hallazgos.

Las esquizofrenia ha sido considerada un “desorden del hemisferio izquierdo” por algunas teorías, siendo este hemisferio particularmente vulnerable a noxas, y dando lugar a la hipótesis temprana de que la esquizofrenia se debe a fallas en el establecimiento de dominancia izquierda (Crow, 1997). Diferentes estudios han observado una disminución de la asimetría anatómica y funcional, con un exceso de no preferencia manual derecha como una medida sencilla y reproducible de anormalidades asimétricas cerebrales (Peters y cols., 2006). Otros estudios han aparecido luego contradiciendo estos resultados, incluyendo el mayor estudio realizado hasta la fecha en preferencia manual y asimetría cerebral en la esquizofrenia, el cual no pudo observar una asociación entre esquizofrenia y preferencia manual no diestra, asimetría en la materia gris, ni anormalidades neurocognitivas (Deep-Soboslay y cols., 2010). Los resultados presentes están en concordancia con la creciente evidencia del rol de las anormalidades del hemisferio derecho en la esquizofrenia. Estudios disponibles involucran alteraciones no sólo en las estructuras, sino también funcionales en respuesta a una variedad de demandas cognitivas, incluyendo tareas de ToM (Andreasen y cols. 2008; Rowland y cols., 2009).

Los resultados del presente estudio sugieren que la falta de activación de una serie de estructuras frontales, temporales y parietales del hemisferio derecho cuando se enfrenta un sujeto a una tarea de cognición social, puede representar un fenotipo intermedio de la esquizofrenia, debido a que los pacientes presentan mayores déficits mientras que los hermanos no afectados tienen

similares anormalidades en la RMNf, aunque menos intensas. La falta de activación bilateral en el precúneo de los hermanos no afectados durante tareas de ToM-O, a pesar de un desempeño y una latencia de respuesta similar a los controles normales, podría representar una correlación neuronal del déficit específico descrito anteriormente en esta Tesis, involucrando el desempeño en tareas de teoría de la mente en ojos (Boly y cols., 2008).

Con la excepción de la activación del precúneo en una de las tareas en el grupo de hermanos, no estando esto presente en los otros grupos, no pudimos detectar una clara distinción en los patrones de activación cerebral de los diferentes paradigmas que usualmente son considerados para evaluar PE y ToM, ya que especialmente hemos observado diferencias cuantitativas en la activación regional entre tareas. El hecho de que en el presente estudio todos los paradigmas que involucran reconocimiento de emociones o estados mentales en caras, mostraron actividad cerebral en áreas similares, las cuales por su parte se solapan con áreas consideradas al servicio del funcionamiento de la ToM, avala la hipótesis de que la visión que considera diferentes al PE y la ToM, es significativamente arbitraria (Ochner, 2008). De este modo, es posible postular que todos los tests implicados en el presente estudio exploran diferentes aspectos, o diferentes grados de dificultad, del mismo constructo llamado cognición social.

Se pueden observar varias limitaciones en el presente experimento. En primer lugar, el desempeño de los pacientes que recibían antipsicóticos como medicación fue menor que el de controles sanos en todos los dominios de la batería MCCB, y mostraron mayores síntomas de depresión y ansiedad, sabiendo que esto último podría afectar el desempeño y la atención en una gran variedad de paradigmas cognitivos. Esto dio como resultado una mayor latencia y menor exactitud en algunos de los tests. De manera que una mayor activación cerebral podría demostrar simplemente una mayor dificultad para llevar a cabo la tarea presentada. Sin embargo, esto no explica una menor actividad en estructuras derechas en los diferentes paradigmas.

Asimismo, hemos observado que, a mayor dosis de antipsicóticos, existe una menor activación en estructuras cerebrales izquierdas. Los pacientes mostraron mayor activación en comparación con los otros grupos. Esto podría sugerir que los agentes antipsicóticos pudieron haber atenuado, más que sobreestimado, las diferencias entre los grupos. Tampoco hemos observado en los pacientes un efecto significativo de los síntomas psicóticos o habilidades neurocognitivas en la activación cerebral, y por ende es poco probable que estos factores den cuenta de las diferencias con los hermanos no psicóticos y los controles sanos. Por último, las prolongadas latencias

en las respuestas fueron asociadas a una menor activación cerebral, lo cual se contradice con la relación entre mayor dificultad en las tareas y mayor intensidad de actividad cerebral en el grupo de pacientes con esquizofrenia.

Proponemos que las dificultades que se presentan en la cognición social reflejan, en última instancia, una falla en las funciones del lenguaje del hemisferio derecho, probablemente precedidas por alteraciones en el sistema de neuronas en espejo y teoría de la mente, los cuales se solapan de manera significativa anatómicamente el uno con el otro (prosencefalo anterior incluyendo la circunvolución frontal inferior, la circunvolución temporal superior, y la unión parieto-temporal; Saxe, 2006; Van Overwalle y Baetens, 2009; Mar, 2011). Esta falla está compartida en parte con sus hermanos, especialmente en tareas de procesamiento de emociones básicas. Mientras que las dificultades parecen reflejar anomalías semánticas, proponemos que estas últimas están precedidas por déficits más generales en la activación cerebral en áreas involucradas con el sistema de neuronas en espejo en acciones motoras (por ejemplo, expresiones faciales y dirección de la mirada), las cuales luego informan a áreas involucradas en ToM.

Desde este punto de vista, la elección de un término semánticamente apropiado para describir la emoción de otra persona, estado mental o intención, dependería de una interpretación relevante y adecuada de los rasgos motores de la cara/mirada (gracias a un sistema de neuronas en espejo intacto), y luego de la habilidad para interpretar esa información en base a experiencias anteriores propias y la memoria (utilizando un sistema neuronal de ToM intacto). Volveremos a esta idea sobre el final de esta Discusión.

Los presentes resultados sugieren que las anormalidades exhibidas por los pacientes con esquizofrenia – y, en menor medida por sus hermanos no psicóticos – parecen ser más prominentes en el hemisferio derecho. Creemos que este esquema brinda apoyo a las teorías que conceptualizan la esquizofrenia como una falla en el desarrollo de las funciones del hemisferio derecho (Crow, 1997). Originariamente esta teoría postulaba que las aberraciones del lenguaje en el hemisferio derecho eran responsables de los síntomas positivos relacionados al lenguaje y la lógica del pensamiento, como las alucinaciones auditivas, inserción y emisión del pensamiento, es decir, síntomas nucleares o schneiderianos de la esquizofrenia. Nuestros resultados son compatibles con el punto de vista de que las anormalidades en las funciones del lenguaje y ToM en el hemisferio derecho pueden ser también las bases de los déficits en la cognición social.

5.2.2 Activación cerebral frente a dilemas morales:

Este es el primer experimento, de que tenemos noticia, que describe los patrones de activación cerebral asociados a la toma de decisiones éticas en hermanos discordantes para esquizofrenia, quienes se sabe que comparten déficits de procesamiento emocional. Los principales hallazgos de este experimento fueron:

- a. Los pacientes con esquizofrenia y sus hermanos no psicóticos no medicados, al ser confrontados con decisiones morales, han tenido un perfil casi idéntico de decisiones morales en el presente paradigma (un cuarto de decisiones utilitarias *versus* tres cuartos de decisiones deontológicas), a pesar de las diferencias que presentan respecto de personas sanas y sin antecedentes familiares, en la regulación emocional y el desempeño cognitivo social.
- b. Los hermanos discordantes para esquizofrenia muestran un perfil de activación cerebral diferente en comparación con los sujetos sanos, excepto en dos áreas que son la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) derecha y la CPFdl (corteza prefrontal dorsolateral) derecha.

Los resultados presentados no avalan una de las principales hipótesis de este estudio, a saber que los pacientes con esquizofrenia, y los sujetos con riesgo genético, toman decisiones morales diferentes de aquellas realizadas por sujetos sanos, debido a los importantes déficits en el PE y ToM ya documentados previamente en esta Tesis. Nuestros resultados son diferentes, específicamente, de un estudio sobre la toma de decisiones éticas realizado antes del advenimiento de los antipsicóticos (Baruk y Amiel, 1953), pues en nuestra muestra los pacientes no mostraron un exceso de decisiones utilitarias frente a dilemas morales, como sí ocurrió en ese estudio anterior. Otro estudio publicado unos años después de la introducción de la clorpromazina, el primer agente antipsicótico, incorporó un grupo heterogéneo de pacientes (Johnson, 1960). Algunos participantes en este estudio de Johnson eran “esquizofrénicos pre-alta” y produjeron un porcentaje similar de respuestas utilitarias en comparación con los controles sanos, más similar a los resultados del presente estudio. Hemos adelantado la hipótesis de que dichos pacientes podrían representar una submuestra de individuos que han mejorado lo suficiente como para ser dados de alta en el hospital debido a un exitoso tratamiento farmacológico, haciéndolo comparable con nuestra muestra.

Asimismo, el tipo de decisiones morales tomadas por los pacientes con esquizofrenia tratados por su condición podría ayudar a explicar por qué de acuerdo a evidencias epidemiológicas recientes, no se involucran en conductas ilegales en mayor medida que la población general (Nielsen y Large, 2010). Hallazgos recientes en un paradigma diferente, involucrado en la toma de decisiones éticas, también avalan la visión de que los pacientes con esquizofrenia tienen habilidades normales para la toma de decisiones en relación a aspectos morales de las relaciones humanas (Wischniewski y Brüne, 2011).

Nuestros resultados avalan la opinión de que la CPFvm tiene un rol crítico en la producción de decisiones morales. Además, hemos identificado una activación simultánea de una pequeña área en la CPFdl derecha, que está funcionalmente relacionada con la CPFvm en paradigmas en los que los sujetos se ven confrontados a la aceptación de una oferta injusta (Baumgartner y cols., 2011). Nuestra observación de activaciones simultáneas de la CPFdl y CPFvm como el único patrón común a los tres grupos experimentales, (que son similares en el tipo de decisiones morales tomadas), avala la visión de que estas áreas se encuentran involucradas de forma crítica en la decisión en un conflicto entre una opción que es útil pero injusta de acuerdo a ciertas normas (por ejemplo, matar a una persona para salvar a cinco, es análogo a aceptar un injusto monto de dinero), y otra que es justa, pero impráctica (por ejemplo, no matar a la persona para salvar otras 5 personas, porque es moralmente inaceptable, generalmente análogo a no aceptar una oferta “injusta” porque está violando una norma, incluso si eso significa renunciar a un beneficio económico).

Por otra parte, nuestros resultados confirman observaciones previas que asocian la activación de áreas vinculadas a la regulación afectiva –la unión temporoparietal (UTP), la circunvolución del cíngulo anterior y la ínsula- con la toma de decisiones morales en sujetos sanos. De todas maneras, la falta de activación de estas áreas en pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados, que realizaron decisiones morales casi idénticas a los controles sanos, sugiere que podrían haber diferentes vías de toma de decisiones morales en los seres humanos. Esto lleva a la posibilidad de que la activación en esas áreas vinculadas al procesamiento emocional y la cognición social podrían representar un epifenómeno emocional desencadenado en los sujetos evaluados cuando se los confronta a dilemas morales, incluyendo dilemas personales (Greene y cols., 2001). Estas observaciones se encuentran también en línea con las de Baumgartner y colaboradores (2011), que han demostrado que áreas previamente asociadas con ofertas “injustas” ,

como la circunvolución del cíngulo anterior, la ínsula anterior, la circunvolución frontal inferior, no están casualmente relacionadas con una propensión individual a rechazar una oferta conveniente pero injusta, en base a ciertas normas morales.

En lo que se refiere al tipo de decisiones morales, cuando se compararon en los tres grupos las decisiones no morales con las morales, ya sean utilitarias o deontológicas, se evidenció la activación de áreas de planeamiento motor (es decir, área suplementaria motora y sectores mediales de hemisferios cerebelosos) en todos los casos. Las decisiones deontológicas fueron asociadas a la activación de áreas adicionales, especialmente en sujetos sanos. A partir de que las decisiones morales difirieron de las no morales en que los dilemas morales involucran acciones motoras simples (por ejemplo, empujar una palanca, cubrir la boca de un bebé, etc.), la activación en el área suplementaria motora y en el cerebelo podrían estar reflejando sencillamente el correlato cerebral funcional de acciones motoras.

Por otra parte, el área suplementaria motora también se ha considerado parte de la “red de dolor”, y suele activarse ante estímulos contrarios o desagradables (Decety y Michalska, 2010), y en decisiones correctas pero “poco convenientes”, que minimizan futuros sentimientos de culpa (Chang y cols., 2011). En cuanto a la activación de áreas adicionales en la toma de decisiones deontológicas, dicha activación podría reflejar ya sea un fenómeno emocional posterior a la decisión, o bien condicionar “a priori” la decisión actual tomada por el participante. La discordancia de la activación cerebral entre los tres grupos, a pesar de estar frente a decisiones morales casi idénticas, argumenta nuevamente en contra de esta última opción.

En el presente estudio se deben considerar varias limitaciones. En primer lugar, nuestra muestra de pacientes fue reclutada en un solo centro clínico, y se trató de un grupo cultural y étnico homogéneo. Se conoce que la cultura puede influenciar las decisiones morales, por lo cual los resultados de este estudio son difíciles de aplicar a otros contextos culturales. En segundo lugar, los medicamentos tomados por los pacientes podrían influir en los resultados de imágenes cerebrales funcionales (página 80), aunque esto no se aplica a los hermanos ya que no han recibido tratamiento psicofarmacológico. En tercer lugar, el número de pacientes no permite establecer la discriminación de la influencia del género y subtipo clínico de esquizofrenia en estos resultados, y existe evidencia de que estos dos factores dan cuenta de una heterogeneidad significativa de la enfermedad. Finalmente, los hermanos discordantes para esquizofrenia no sólo difieren de los controles en su procesamiento emocional, sino también en algunos déficits

neurocognitivos. El hecho de que algunas áreas discrepantes que se activan durante la toma de decisiones morales, coinciden con aquellas involucradas en el procesamiento emocional, no nos permite descartar que los déficits neurocognitivos también podrían considerar diferentes perfiles de activación cerebral.

En conclusión, la activación común de áreas como la corteza prefrontal ventromedial y dorsolateral derecha ayuda a definir con más precisión cuáles son las áreas fundamentalmente involucradas en este tipo de fenómeno cognitivo humano. Desde nuestra perspectiva, estos resultados enfatizan la importancia de las normas en el comportamiento moral humano, independientemente de las reacciones emocionales evocadas por los dilemas a los que el sujeto se debe enfrentar.

Hasta ahora ha sido pasada por alto la presencia de reglas éticas preexistentes, independientes del fenómeno emocional, y probablemente determinadas, al menos en parte, por un entorno cultural y ético. Nos parece que esto merece ser objeto de futuras investigaciones (Nichols y Mallon, 2006; Baumgartner y cols., 2011). Los presentes resultados se suman en todo caso a la evidencia creciente, en parte descrita en esta Tesis, de que diferentes aspectos de la cognición social presentan un procesamiento distintivo en pacientes con esquizofrenia y personas con riesgo genético de contraer dicha enfermedad. Un procesamiento cerebral diferencial en decisiones morales en pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados también podría tener una importante dimensión como endofenotipos asociados a la enfermedad.

5.3 Estudios de correlatos funcionales periféricos: *activación autonómica durante tareas de cognición social.*

Los principales hallazgos de este experimento fueron:

- a. En pacientes con esquizofrenia, una variedad de pruebas de cognición social indujeron diferentes cambios en el sistema nervioso autonómico periférico en forma de una disminución anormal tanto de la variabilidad de frecuencia cardíaca de alta frecuencia (VFC-HF), como de la baja frecuencia (VFC-LF).
- b. En familiares de primer grado no afectados, dichas anormalidades se mantuvieron solamente en la VFC-HF, una medida específica de la actividad parasimpática sobre el corazón. Este estudio también reproduce o repite observaciones previas acerca de una disminución global de la VFC basal de pacientes con esquizofrenia (Boettger y cols., 2006; Bär y cols., 2007; Castro y cols., 2008, 2009) manteniendo la proporción de contribuciones vagales y simpáticas a la VFC total en condiciones de reposo, tanto en pacientes como en familiares no afectados en comparación con controles sanos. El patrón de respuesta autonómica que hemos observado en los pacientes y familiares frente a tareas sociales parece no representar un caso particular del fenómeno de alerta general inducido por estrés, es decir, un retiro vagal y un aumento de la actividad parasimpática, representados por una disminución de la VFC-HF y de la VFC-LF respectivamente.

Nuestros resultados actuales son diferentes de observaciones previas de nuestro grupo en relación a la respuesta autonómica al estrés (Castro y cols., 2008, 2009), ya que tanto los pacientes como los familiares muestran una disminución de la VFC durante la mayor parte de las pruebas sociales. En pacientes, VFC-HF y VFC-LF disminuyeron durante las pruebas de cognición social (con la excepción de la VFC-LF durante el test de historias ToM). La misma anormalidad se ha evidenciado en los familiares no afectados, pero en este grupo, se ha restringido a los cambios de la VFC-HF, sugiriendo una actividad parasimpática anormal sobre el corazón.

Más allá del patrón específico de cambios autonómicos en respuesta a estímulos sociales, los presentes resultados se suman a la evidencia de que los pacientes con esquizofrenia muestran una amplia gama de anormalidades de la función autonómica en una gran variedad de condiciones y distintos paradigmas experimentales, mientras que los familiares no afectados manifiestan alte-

raciones en la función autonómica restringidas a la división parasimpática del sistema nervioso autónomo (Bär y cols., 2007; Castro y cols., 2009; Berger y cols., 2010). De todas formas, la diferencia en la activación autonómica durante estos paradigmas de estimulación, en contraste con estrés mental general, sugiere que las anomalías que encontramos en este estudio no pueden ser consideradas como una respuesta de estrés general en los pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados, independientemente de los estímulos presentados.

Estas alteraciones de la actividad autonómica son específicas, variando según la naturaleza del estímulo. En este contexto, el presente hallazgo de una proporción aumentada de la VFC-HF en estado basal en pacientes no afectados es llamativa y no ha sido observado en otros estudios, pero podría representar un mecanismo compensatorio para su disfunción parasimpática.

Las anomalías que encontramos en la activación autonómica de los pacientes y sus familiares durante la prueba control de reconocimiento facial, y las pruebas verbales y visuales de ToM, también mostraron cierta especificidad para cada test utilizado. En una sección anterior hemos observado que el desempeño en algunas pruebas sociales distinguen a los pacientes, sus familiares de primer grado no afectados, y controles sanos, mientras que el desempeño en otras pruebas fue normal en los tres grupos. Por ejemplo, los familiares mostraron un desempeño deficitario en las pruebas visuales de cognición social, y sorprendentemente estas dificultades no fueron compartidas con los pacientes con esquizofrenia. En contraposición, tanto los pacientes como los familiares no afectados mostraron déficits específicos en su habilidad para detectar pasos en falso o “metidas de pata” sociales en el test de *Faux Pas*. Los resultados de esta sección no parecen mostrar una relación directa entre el desempeño de cada grupo experimental en pruebas de cognición social y las respuestas de alerta evocadas por ellos. Por el contrario, los cambios autonómicos inducidos por las pruebas de cognición social en pacientes con esquizofrenia abarcan anomalías tanto vagas como barorreflejas (incluso en aquellos tests en donde el grupo no ha mostrado un desempeño deficitario), mientras que en los familiares no afectados, solamente se evidenciaron anomalías en el sistema vagal, incluso en tests en los que su desempeño era pobre en comparación con su grupo de controles sanos.

La actividad autonómica ha sido siempre vista tradicionalmente como un balance entre las influencias simpáticas y parasimpáticas en órganos periféricos, de manera que cuando uno aumenta el otro disminuye, y viceversa (Cannon, 1987). Aunque este balance se ha evidenciado en algunos estudios enfocados en cómo el estrés general puede afectar la actividad autonómica

en esquizofrenia (Castro y cols., 2008), en este estudio tanto la VFC-HF como la VFC-LF han disminuido en comparación con las condiciones de reposo basal. Algunas situaciones en que se ha evidenciado la disminución de ambos componentes de la VFC podrían incluir ejercicio excesivo e insuficiencia cardíaca caracterizados por un retiro parasimpático y un marcado aumento de la actividad cardíaca (Porges, 1995; Bootsma, 1996). En estas condiciones, disminuye tanto la arritmia sinusal respiratoria (el origen de la VFC-HF), como la modulación barorrefleja de la frecuencia cardíaca (el origen de la VFC-LF), que tiene componentes simpáticos y parasimpáticos.

Es posible que la exposición a tareas sociales induzca a los pacientes con esquizofrenia a tener un perfil autonómico similar a aquel encontrado en situaciones caracterizadas por un intensa alerta autonómica, mientras que en los familiares no afectados las anormalidades se restringen solamente al sistema parasimpático. Alternativamente, puede que ambos grupos muestren un marcado retiro parasimpático solamente, que podría dar cuenta de una disminución de la VFC-HF y la VFC-LF a expensas, esta última, del componente parasimpático de la VFC-LF. En ambos casos de este estudio, la respuesta autonómica no coincidió con la visión tradicional de una respuesta autonómica estereotipada y masiva que involucra una respuesta de alerta general.

La respuesta del sistema nervioso autónomo a las pruebas de cognición social parece ser un caso particular de respuesta autonómica periférica a estímulos específicos, como ha sido demostrado bajo otras condiciones muy variadas (Morrison, 2001; Critchley, 2009). En particular, un número de factores podrían explicar las relaciones entre la actividad parasimpática y el desempeño cognitivo social en controles sanos, y también entre un balance simpátovagal aumentado (expresado en una frecuencia cardíaca alta) y un desempeño social deficitario en pacientes. La respuesta de alerta inespecífica podría estar relacionada con habilidades cognitivas atencionales. Por ejemplo, nuestro grupo demostró recientemente que el estado autonómico explica habilidades de toma de decisiones en sujetos sanos, en determinados paradigmas (Drucaroff y cols., 2011). Sin embargo, el hecho de que en este estudio hayamos encontrado esta relación solamente en algunas pruebas, y en ciertos grupos experimentales, sugiere que están involucrados mecanismos específicos que deberán ser estudiados en el futuro.

En relación a las limitaciones de este estudio, debe señalarse, en primer lugar, que todos los pacientes estaban recibiendo medicación en el momento de realizar el test, y esto podría afectar los resultados de la VFC, a expensas principalmente de distintos grados de actividad bloqueante muscarínica y alfa-adrenérgica de los antipsicóticos. Obviamente esta limitación no se aplica a

los familiares de pacientes. Asimismo, los pacientes y sus familiares tenían menos educación formal que los grupos de controles sanos, y esto podría generar dificultades en la interpretación de las diferencias entre grupos. Además, los participantes no podían fumar desde dos horas antes de la sesión de testeo, con lo que la actividad autonómica durante la prueba pudo haberse visto afectada, especialmente en el grupo de pacientes. De todas maneras, la abstinencia del cigarrillo está caracterizada por un aumento en el control cardíaco vagal (Minami y cols., 1999), y los pacientes presentaron valores de frecuencia cardíaca menores a sus controles sanos en estado de reposo. A diferencia de métodos como la respuesta galvánica de la piel, la VFC no mide la actividad simpática de forma específica y, como se dijo anteriormente, hay algunas condiciones que, en estado de salud (por ejemplo, el ejercicio) y en estado de enfermedad se caracterizan por una elevada actividad simpática, pero resultando en una baja VFC-LF. Además, en este estudio comparamos la activación autonómica relacionada con pruebas de cognición social en estado de reposo, no con un test de estrés “general” como han realizado otros grupos (Castro y cols., 2008, 2009).

En conclusión, los resultados de esta sección se han sumado a la evidencia creciente de que la actividad del sistema nervioso autónomo es anormal, tanto en pacientes como en familiares de primer grado no afectados, en una amplia variedad de paradigmas, y que dicha disfunción también constituye un potencial endofenotipo, para guiar estudios genéticos de susceptibilidad a la esquizofrenia. A pesar de que la mayoría de las anormalidades de los pacientes afectan a ambas divisiones del sistema nervioso autónomo, los déficits de los familiares no afectados parecen estar restringidos en su aplicación a la división parasimpática, tanto en el presente experimento como en estudios previos (Boettger y cols., 2006; Castro y cols., 2009; Bär y cols., 2010). Sin embargo, este último estudio también indica que, en estos grupos, el sistema nervioso autónomo no opera de forma estereotipada. En cambio, el perfil de activación depende del contexto ambiental, emocional y social.

6. Conclusiones

Como conclusión final de esta Tesis de Doctorado hemos elaborado una teoría que se presenta a continuación. Se trata de una teoría unificadora de las anomalías en el procesamiento emocional y cognitivo social, y su relación con los déficits reales del funcionamiento social diario de los pacientes con esquizofrenia (figura 6.1).

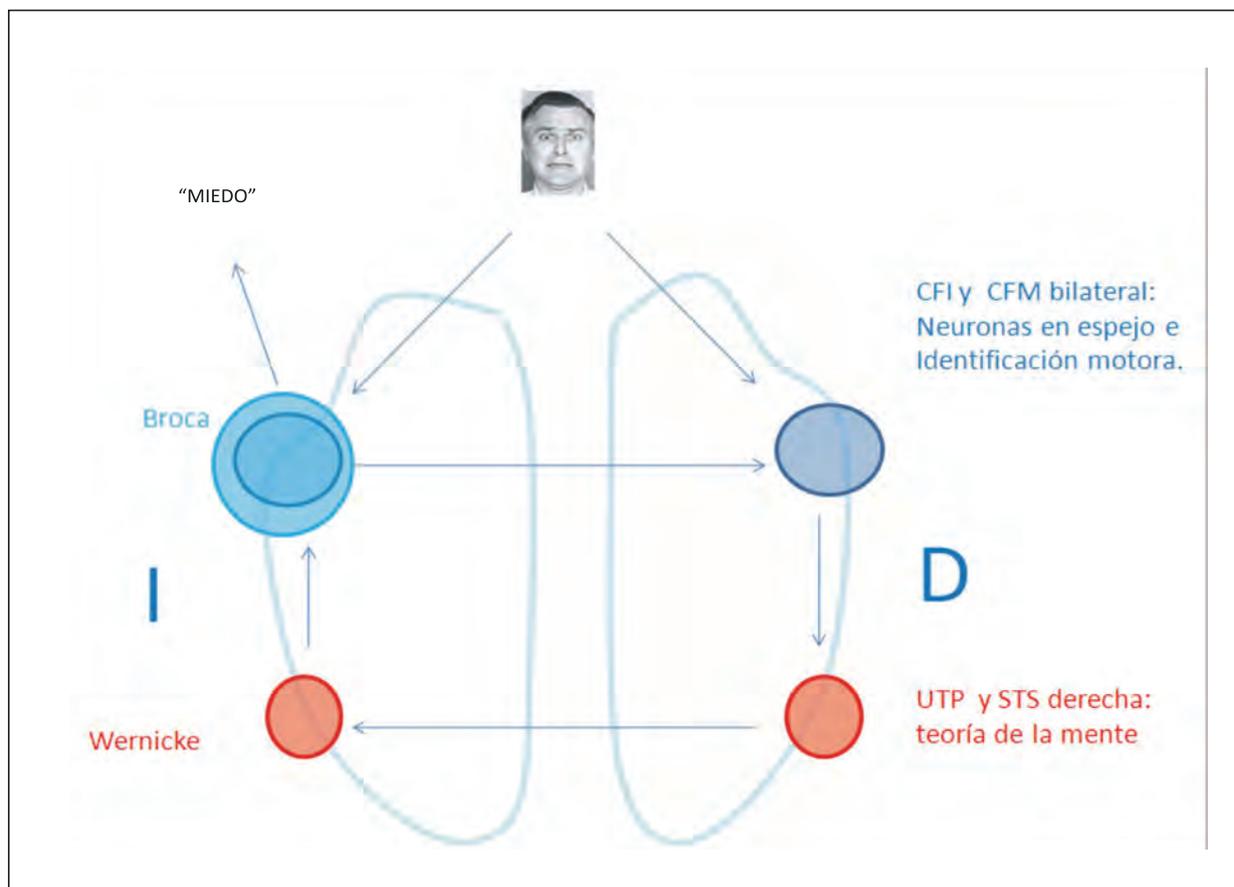


Figura 6.1 Modelo propuesto. CFI: circunvolución frontal inferior; CFM: circunvolución frontal media; UTP: unión temporoparietal; STS: surco temporal superior. I: hemisferio izquierdo. D: hemisferio derecho. Se esquematiza un corte axial que pasa por los lóbulos frontales y temporales. Las áreas azules son anteriores (frontales) respecto de las rojas (temporoparietales). Ver texto para detalles.

Según este esquema, en condiciones normales la detección de la naturaleza de la emoción en otro individuo comienza con fenómenos perceptivos motores faciales. Luego de la activación de áreas visuales primarias y de alto orden, ocurre un reclutamiento de neuronas en espejo (circunvolución frontal inferior, CFM, y *pars opercularis* bilateralmente) cuya comparación con los propios movimientos faciales informa luego a la región vecina, a la unión temporoparietal derecha (equivalente contralateral del área de Wernicke), invocada alternativamente como crítica tanto en fenómenos cognitivos sociales (Saxe, 2006), como en fenómenos lingüísticos no sintácticos e implícitos (Mitchell y Crow, 2005). El procesado de la información continúa luego en sentido derecha-izquierda a través del cuerpo calloso al nivel del área de Wernicke (hemisferio dominante) donde se escoge el sustantivo apropiado a la emoción en el rostro visualizado. Como se considera tradicionalmente, dicha información pasa luego al área de Broca (también en el hemisferio dominante) a partir de la cual se genera la respuesta adecuada.

Proponemos que en la esquizofrenia los déficits en la detección correcta de emociones y sentimientos en otra persona se originan en una anomalía del procesado que acabamos de esquematizar en lo que hace a estructuras del hemisferio no dominante. Es bien conocido el hecho clínico de que los pacientes con esquizofrenia tienen una comprensión adecuada del lenguaje en lo que hace a sus funciones fonológicas y sintácticas, pero muestran déficits muy severos en la vida real en lo que hace a la comprensión de fenómenos implícitos del lenguaje incluyendo la ironía, el humor, la metáfora, y la prosodia (ver Mitchell y Crow, 2005 para una revisión del tema).

Más aún, los trabajos pioneros de Ross y colaboradores (Ross y cols., 2001; Ross y Monnot, 2011) demostraron que las anomalías lingüísticas en pacientes con esquizofrenia son indistinguibles de las que padecen pacientes con lesiones macroscópicas del hemisferio derecho, y diferentes de las de pacientes con lesiones del hemisferio izquierdo. En un paradigma de aprosodia, estos autores demostraron que, en lo que hace al lenguaje, la esquizofrenia condiciona un proceso asimétrico tal que los déficits lingüísticos están representados principalmente en el hemisferio derecho. Así, este grupo estuvo en condiciones de predecir tempranamente que los pacientes con esquizofrenia mostrarían no solamente aprosodia sino que también padecerían dificultades en el procesamiento afectivo facial, y en última instancia, un déficit en las relaciones interpersonales y aislamiento social (Ross y cols., 2001). Asimismo, este grupo también propuso que las anomalías necesariamente incluían el funcionamiento anormal de sectores de la corteza silviana posterior derecha, observaciones que están confirmadas por

los experimentos de esta Tesis. Los presentes resultados indican que, además de los déficits prosódicos así documentados, los pacientes con esquizofrenia también exhiben déficits semánticos que afectan específicamente a palabras que connotan contenido emocional y social. Proponemos entonces que la esquizofrenia debe sus déficits cognitivos sociales a una anomia de severidad variable para palabras con un contenido emocional, afectivo o social. Los experimentos de esta Tesis de Doctorado sugieren que dicha anomalía tiene un componente heredable porque, como se ha visto, están parcialmente presentes (tanto el desempeño, como la actividad cerebral y la actividad autonómica periférica) también en familiares de primer grado que comparten con los pacientes al menos la mitad de la información genética. Esta visión se apoya también en evidencias neurobiológicas que caracterizan a la esquizofrenia como una anomalía del neurodesarrollo, en particular referida a anomalías del hemisferio derecho (Ross y cols., 2001; Berlim y cols., 2003; Hasan y cols., 2011).

Esta propuesta teórica tiene implicancias posibles para la rehabilitación de pacientes con esquizofrenia ya establecida, para la prevención de la aparición de anomalías en personas con riesgo genético de padecerla, y para el establecimiento de futuras líneas de investigación.

Proponemos que una forma posible de rehabilitación social en la esquizofrenia debiera incorporar componentes de rehabilitación del lenguaje similares a los que se usan en algunas formas de afasia, especialmente aquellas que involucran dificultades de comprensión y semánticas, aunque la explicación detallada de esta propuesta excede los alcances y objetivos de esta Tesis de Doctorado. Nuestra propuesta es que debe incluirse el desarrollo de métodos empíricos para entrenar la comprensión del lenguaje, específicamente lo relacionado con términos emocionales (por ejemplo, chistes, ironía, sarcasmo), constituyendo una línea propuesta para investigaciones futuras.

En lo que hace a prevención, la mayoría de las líneas actuales se refieren a la detección de formas incipientes de sintomatología cognitiva (creencias extrañas, percepciones anormales, anomalías del comportamiento). A partir de los resultados de este trabajo de tesis sería útil determinar si es posible detectar también anomalías incipientes del lenguaje, y más aún, correlatos de imágenes funcionales durante tareas relacionadas, que detecten déficits específicos en la activación de estructuras del hemisferio derecho (incluyendo unión temporoparietal derecha). Este campo del conocimiento necesita la aparición de avances que permitan predecir conversión de formas incipientes de enfermedad a la psicosis establecida, tal como se ha visto en los últimos

años en los cuadros de deterioro cognitivo, por ejemplo, en la predicción de conversión de deterioro cognitivo mínimo a demencia de tipo Alzheimer (Vos y cols., 2013).

Finalmente, una futura línea de investigación originada en los resultados de esta Tesis, se refiere a determinar si la presencia de anomalías en la activación del hemisferio derecho en familiares no psicóticos de pacientes con esquizofrenia, guarda alguna relación con características clínicas subsindrómicas, incluyendo rasgos de personalidad. Esto podría ser útil, en última instancia, en la detección de personas que, teniendo un riesgo genético aumentado en virtud del parentesco, posee también “firmas” neurobiológicas de la enfermedad que los ubican en una población particularmente vulnerable a padecerla.

Dr. Salvador M. Guinjoan

Director de Tesis

Dr. Ramón C. Leiguarda

Consejero de Estudios

Delfina de Achával

Tesista

7. Bibliografía

- Abramson, L.Y., Seligman, M.E.P., & Teasdale, J.D. (1978). Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology, 78*, 40-74.
- Ackerman, B. (1981). Young children's understanding of a false utterance. *Developmental Psychology, 31*, 472-480.
- Addington, J. & Addington, D. (1991). Positive and negative symptoms of schizophrenia. Their course and relationship over time. *Schizophrenia Research, 5* (1), 51-59.
- Addington, J., & Addington, D. (2000). Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophrenia Research, 44*, 47-56.
- Addington, J., Addington, D., & Maticka-Tyndale, E. (1991). Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 5* (2), 123-134.
- Addington, J., McCleary, L., & Munroe-Blum, H. (1998). Relationship between cognitive and social dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 34*, 59-66.
- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2006). Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophrenia Research, 85*, 142-150.
- Adolphs, R. (1999). Social cognition and the human brain. *Trends in Cognitive Science, 3* (12), 469-479.
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 231-239.
- Adolphs, R. (2003). Cognitive Neuroscience of Human Social Behavior. *Nature, 4*, 165-178.
- Adolphs, R., Baron-Cohen, S., & Tranel, D. (2002). Impaired Recognition of Social Emotions Following Amygdala Damage. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14* (8), 1-11.
- Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., & Damasio, A.R. (2000). A role of somatosensory cortices in the visual recognition of emotions as revealed by three-dimensional lesion mapping. *Journal of Neuroscience, 20*, 2683-2690.
- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature, 372*, 669-672.
- Aguirre, G.K., Zarahn, E., & D'Esposito, M. (1998). The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *NeuroImage, 8*, 360-369.

- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E.H., & Kahn, R.S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156 (9), 1358-1366.
- Alexander, M.P., Benson, D.F., & Stuss, D.T. (1989). Frontal lobes and language. *Brain Language*, 37, 656-691.
- Almasy, L., & Blangero, J. (2001). Endophenotypes as quantitative risk factors for psychiatric disease: rationale and study design. *American Journal of Medical Genetics*, 105 (1), 42-44.
- Almasy, L., Gur, R.C., Haack, K., Cole, S.A., Calkins, M.E., Peralta, J.M., Hare, E., Prasad, K., Pogue-Geile, M.F., Nimgaonkar, V., & Gur, R.E. (2008). A genome screen for quantitative trait loci influencing schizophrenia and neurocognitive phenotypes. *American Journal of Psychiatry*, 165 (9), 1185-1192.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (4.^a ed., text rev.). Washington, D.C: Authors.
- Amodio, D.M., & Frith, C.D. (2006). Meetings of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews of Neuroscience*, 7, 268-277.
- Anderson, S.W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A.R. (1999). Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 2, 1032-1037.
- Andreasen, N.C. (1997). Linking mind and brain in the study of mental illness: a project for a scientific psychopathology. *Science*, 275, 1586-1593.
- Andreasen, N.C. (1999). A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Archives of General Psychiatry*, 56 (9), 781-787.
- Andreasen, N.C., Calarge, C.A., & O'Leary, D.S. (2008). Theory of mind and schizophrenia: a positron emission tomography study of medication-free patients. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 708-719.
- Arndt, S., Andreasen, N.C., Flaum, M., Miller, D., & Nopoulos, P. (1995). A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Archives of General Psychiatry*, 52 (5), 352-360.
- Ashburner, J., & Friston, K.J. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping*, 7, 254-266.
- Bär, K.J., Berger, S., Metzner, M., Boettger, M.K., Schulz, S., Ramachandriah, C.T., Terhaar, J., Voss, A., Yeragani, V.K., & Sauer, H. (2010). Autonomic dysfunction in unaffected first-degree relatives of patients suffering from schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36, 1050-1058.
- Bär, K.J., Boettger, M.K., Berger, S., Baier, V., Sauer, H., Yeragani, V.K., & Voss, A. (2007). Decreased baroreflex sensitivity in acute schizophrenia. *Journal of Applied Physiology*, 102, 1051-1056.

- Bargh, J.A. (1999). The unbearable automaticity of being. *American Psychologist*, 54, 462-479.
- Baron, J., & Ritov, I. (2004). Omission bias, individual differences, and normality. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 94, 74-85.
- Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., & Robertson, M. (1997). Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 813-822.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A.M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*, 21, 37-46.
- Baron-Cohen, S., O’Riordan, M., Stone, V., Jones, R., & Plaisted, K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Autism Development Disorder*, 29, 407-418.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y. & Plumb, I. (2001). The “Reading the mind in the eyes” Test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or High-Functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry Allied Disciplines*, 42, 241-252.
- Baruk, H., & Amiel, R. (1953). Étude par le test Tsedek de la dissociation entre l’attentede, l’intelligence et la conservation de coer et du jugement moral chez certains debiles mentaux, consequences medico-legales. *Annales Médico-Psychologique*, 111, 338-340.
- Baumgartner, T., Knoch, D., Hotz, P., Eisenegger, C., & Fehr, E. (2011). Dorsolateral and ventromedial prefrontal cortex orchestrate normative choice. *Nature Neuroscience*, 14 (11), 1468-1474.
- Bechara, A. (2002). The neurology of social cognition. *Brain*, 125, 1673-1675.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 295-307.
- Bechdolf, A., Wagner, M., Ruhrmann, S., Harrigan, S., Putzfeld, V., Pukrop, R., Brockhaus-Dumke, A., Berning, J., Janssen, B., Decker, P., Bottlender, R., Maurer, K., Möller, H.J., Gaebel, W., Häfner, H., Maier, W., & Klosterkötter, J. (2012). Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *British Journal of Psychiatry*, 200 (1), 22-29.
- Beer, J.S., Knight, R.T., & D’Espósito, M.D. (2006). Controlling the integration of emotion and cognition: The role of frontal cortex in distinguishing helpful from hurtful emotional information. *Psychological Science*, 17 (5), 448-453.
- Bellack, A.S., Blanchard, J.J., & Mueser, K.T. (1996). Cue availability and affect perception in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 535-544.
- Bellack, A.S., Morrison, R.L., Wixted, J.T., & Mueser, K.T. (1990). An analysis of social competence in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 156, 809-818.

- Benedetti, F., Bernasconi, A., Bosia, M., Cavallaro, R., Dallspezia, S., Falini, A., Poletti, S., Radaelli, D., Riccaboni, R., Scotti G., & Smeraldi, E. (2009). Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 114 (1-3), 154-160.
- Benedict, R.H.B. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test—Revised*. Odessa, Fla: Psychological Assessment Resources.
- Bentall, R., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., & Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clinical Psychology Review*, 21, 1143-1192.
- Bentham, J. (1789). *An Introduction to the Principles of Moral and Legislation*. Reimpreso en 1907: *An Introduction to the Principles of Moral and Legislation*. Oxford: Clarendon Press.
- Benton, A.L., & Van Allen, M.W. (1968). Impairment in facial recognition in patients with cerebral disease. *Cortex*, 4, 344-58.
- Berger, S., Boettger, M.K., Tancer, M., Guinjoan, S.M., Yeragani, V.K., & Bär, K.J. (2010). Reduced cardio-respiratory coupling indicates suppression of vagal activity in healthy relatives of patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34 (2), 406-411.
- Berlim, M.T., Mattevi, B.S., Belmonte-de-Abreu, P., & Crow, T.J. (2003). The etiology of schizophrenia and the origin of language: overview of a theory. *Comprehensive psychiatry*, 44 (1), 7-14.
- Berner, P. (2002). Conceptualization of vulnerability models for schizophrenia: historical aspects. *American Journal of Medical Genetics*, 114 (8), 938-942.
- Blair, J.R., & Spreen, O. (1989). Predicting premorbid IQ: a revision of the National Adult Reading Test. *Clinical Neuropsychology*, 3, 129-136.
- Blakemore, S.J., & Decety, J. (2001). From the perception of action to the understanding of intention. *Nature Review of Neuroscience*, 2, 561-567.
- Blakemore, S.J., Winston, J., & Frith, U. (2004). Social cognitive neuroscience: Where are we heading? *Trends in Cognitive Science*, 8 (5), 216-222.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox, oder die Gruppe der Schizophrenien* [*Dementia praecox, or the Group of Schizophrenias*]. Leipzig: Franz Deuticke.
- Blum, L. (1994). *Moral Perception and Particularity*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Boettger, S., Hoyer, D., Falkenhahn, K., Kaatz, M., Yeragani, V.K., & Bär, K.J. (2006). Altered diurnal autonomic variation and reduced vagal information flow in acute schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 117, 715-722.
- Boly, M., Phillips, C., Tshibanda, L., Vanhaudenhuyse, A., Schabus, M., Dang-Vu, T.T., Moonen, G., Hustinx, R., Maquet, P., & Laureys, S. (2008). Intrinsic brain activity in altered

- states of consciousness. How conscious is the default mode of brain function? *Annals of the New York Academy of Science*, 1129, 119-129.
- Bootsma, M., Swenne, C.A., & Bruschke, A.V.G. (1996). This section edited by Marek Malik, M.D.: Heart rate variability during repeated incremental head-up tilt discloses time dependence of individual autonomic dynamics. *Clinical Cardiology*, 19, 62–68.
- Bora, E., Eryavuz, A., Kayahan, B., Sungu, G., & Veznedaroglu, B. (2006). Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Research*, 145 (2-3), 95-103.
- Bosc, M., Dubini, A., & Polin, V. (1997). Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaption Self-evaluation Scale. *European Neuropsychopharmacology*, 1, S57-73.
- Bowie, C.R., & Harvey, P.D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature Protocols*, 1 (5), 2277-2281.
- Bowie, C.R., Reichenberg, A., Patterson, T.L., Heaton, R.K., & Harvey, P.D. (2006). Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 163 (3), 418-425.
- Braff, D.L., Freedman, R., Schork, N.J., & Gottesman, I.I. (2007). Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 33 (1), 21-32.
- Bramon, E., McDonald, C., Croft, R.J., Landau, S., Filbey, F., Gruzelier, J.H., Sham, P.C., Frangou, S., & Murray, R.M. (2005). Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *NeuroImage*, 27 (4), 960-968.
- Brandt, J., & Benedict, R.H.B. (2001). *The Hopkins Verbal Learning Test—Revised*. Odessa, Fla: Psychological Assessment Resources.
- Brekke, J.S., Hoe, M., Long, J., & Green M.F. (2007). How neurocognition and social cognition influence functional change during community-based psychosocial rehabilitation for individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 1247-1256.
- Brekke, J.S., Kay, D., Lee, K. & Green, M.F. (2005). Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia: a path analytic model. *International Congress on Schizophrenia Research*. Colorado Springs, USA.
- Brewer, W., Francey, S., Wood, S., Jackson, H., Pantelis, C., Phillips, L., Yung, A., Anderson, V. & McGorry, P. (2005). Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 162, 71-78.

- Brothers, L. (1990). The social brain: A project for integrating primate behaviour and neurophysiology in new domain. *Concepts in Neuroscience*, 1, 27-61.
- Brown, A.S., Begg, M.D., Gravenstein, S., Schaefer, C.A., Wyatt, R.J., Bresnahan, M., Babulas, V.P., & Susser, E.S. (2004). Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 61 (8), 774-780.
- Brown, G.W., Rutter, M. (1966). The measurement of family activities and relationships. A methodological study. *Human Relations*, 19 (3), 241-263.
- Brüne, M. (2003). Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 60, 57-64.
- Brüne, M. (2005). Emotion recognition, "theory of mind" and social behaviour in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 133, 135-147.
- Brüne, M., Abdel-Hamid, M., Lehmkämer, & Sonntag, C. (2007). Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: What predicts poor social competence in schizophrenia best?. *Schizophrenia Research*, 92 (1-3), 151-159.
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., & Decety, J. (2000). A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. *Neuroimage*, 11, 157-166.
- Bryson, G., Bell, M., & Lysaker, P. (1997). Affect recognition in schizophrenia: A function of global impairment or a specific cognitive deficit. *Psychiatry Research*, 71, 105-113.
- Buchanan, R.W., Davis, M., Goff, D., Green, M.F., Keefe, R.S., Leon, A.C., Nuechterlein, K.H., Laughren, T., Levin, R., Stover, E., Fenton, W., & Marder, S.R. (2005). A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31 (1), 5-19.
- Buka, S.L., Tsuang, M.T., Torrey, E.F., Klebanoff, M.A., Bernstein, D., & Yolken, R.H. (2001). Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Archives of General Psychiatry*, 58 (11), 1032-1037.
- Butman, J. (2001). La cognición social y la corteza cerebral. *Revista Neurológica Argentina*, 26, 117-122.
- Byrne, R.E., & Whiten, A. (1988). *Machiavellian Intelligence: Social Expertise and the Evolution of Intellect in Monkeys, Apes and Humans*. Oxford: Oxford University Press.
- Calev, A. (1984). Recall and recognition in chronic nondemented schizophrenics: use of matched tasks. *Journal of Abnormal Psychology*, 93, 172-177.
- Calkins, M.E., Dobie, D.J.; Cadenhead, K.S., Olincy, A., Freedman, R., Green, M.F., Greenwood, T.A., Gur, R.E., Gur, R.C., Light, G.A., Mintz, J., Nuechterlein, K.H., Radant, A.D., Schork, N.J., Seidman, L.J., Siever, L.J., Silverman, J.M., Stone, W.S., Swerdlow, N.R., Tsuang, D.W., Tsuang, M.T., Turetsky, B.I, & Braff, D.L. (2007). The consortium on the genetics of endophenotypes in schizophrenia (COGS): model recruitment, assessment,

- and endophenotyping methods for a multi-site collaboration. *Schizophrenia Bulletin*, 33 (1), 33-48.
- Calkins, M.E., & Iacono, W.G. (2000). Eye movement dysfunction in schizophrenia: a heritable characteristic for enhancing phenotype definition. *American Journal of Medical Genetics*, 97 (1), 72-76.
- Callicott, J.H., Bertolino, A., Mattay, V.S., Langheim, F.J., Duyn, J., Coppola, R., Goldberg, T.E., & Weinberger, D.R. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex*, 10 (11), 1078-1092.
- Cannon, M., Jones, P.B., & Murray, R.M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159 (7), 1080-1092.
- Cannon, T., Gasperoni, T., van Erp, T., & Rosso, I.M. (2001). Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: implication for molecular genetics studies. *American Journal of Medical Genetics*, 105 (1), 16-19.
- Cannon, T.D., Huttunen, M.O., Lonnqvist, J., Tuulio-Henriksson, A., Pirkola, T., Glahn, D., Finkelstein, J., Hietanen, M., Kaprio, J., & Koskenvuo, M. (2000). The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 67 (2), 369-382.
- Cannon, W.B. (1987). The James-Lange Theory of Emotions: a critical examination and an alternative theory. *American Journal of Psychology*, 100 (3-4), 567-568.
- Carpenter, W.T. Jr., & Kirkpatrick, B. (1988). The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 14 (4), 645-652.
- Carr, L., Iacobini, M., Dubeau, M.C., Mazziotta, J.C., & Lenzi, G.L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Science*, 100, 5497-502.
- Casanova, M.F. (2009). Schizophrenia as a neurological condition caused by a failure in the lateralisation of the brain: macro and microscopic observations. *Revista de Neurología*, 49 (3), 136-142.
- Castro, M.N., Vigo, D.E., Chu, E.M., Fahrner, R.D., de Achával, D., Costanzo, E.Y., Leiguarda, R.C., Nogués, M., Cardinali, D.P., & Guinjoan, S.M. (2009). Heart rate variability response to mental arithmetic stress is abnormal in first-degree relatives of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 109 (1-3), 134-140.
- Castro, M.N., Vigo, D.E., Weidema, H., Fahrner, R.D., Chu, E.M., de Achával, D., Nogués, M., Leiguarda, R.C., Cardinali, D.P., & Guinjoan S.M. (2008). Heart rate variability response to mental arithmetic stress in patients with schizophrenia: autonomic response to stress in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 99 (1-3), 294-303.
- Censits, D.M., Ragland, J.D., Gur, R.C., & Gur, R.E. (1997). Neuropsychological evidence sup-

- porting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 24 (3), 289-298.
- Chaiken, S., & Trope, Y. (1999). *Dual-process theories in social psychology*. New York: Guilford Press.
- Chan, R.C., & Gottesman, I.I. (2008). Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 32 (5), 951-971.
- Chang, L.J., Smith, A., Dufwenberg, M., & Sanfey, A.G. (2011). Triangulating the neural, psychological, and economic bases of guilt aversion. *Neuron*, 70 (3), 560-572.
- Chen, W.J., & Faraone, S.V. (2000). Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 97 (1): 52-57.
- Chua, S.E., & McKenna, P.J. (1995). Schizophrenia – a brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. *British Journal of Psychiatry*, 166 (5), 562-582.
- Ciaramelli, E., Muccioli, M., Làdavas E., & di Pellegrino G. (2007). Selective deficit in personal moral judgment following damage to ventromedial prefrontal cortex. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2, 84-92.
- Cohen, A.S., Forbes, C.B., Mann, M.C., & Blanchard, J.J. (2006). Specific cognitive deficits and differential domains of social functioning impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 81, 227-238.
- Combs, D.R., & Penn, D.L. (2004). The role of subclinical paranoia on social perception and behavior. *Schizophrenia Research*, 69, 93-104.
- Combs, D.R., Penn, D.L., Wicher, M., & Waldheter, E. (2007). The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12 (2), 128-143.
- Corcoran, C.M., Kimhy, D., Parrila-Escobar, M.A., Cressman, V.L., Stanford, A.D., Thompson, J., David, S.B., Crumley, A., Schobel, S., Moore, H., & Malaspina, D. (2011). The relationship of social function to depressive and negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychological Medicine*, 41, 251-261.
- Corcoran, R. (2001). Theory of mind and schizophrenia. En Corrigan, P.W. & Penn, D.L. (comp.), *Social Cognition and Schizophrenia* (pp. 149-174). Washington, DC: American Psychological Association.
- Corcoran, R., & Frith, C.D. (1996). Conversational conduct and the symptoms of schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1, 305-318.
- Corcoran, R., & Frith, C.D. (2003). Autobiographical memory and theory of mind: evidence of a relationship in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 33, 897-905.

- Corcoran, R., Mercer, G., & Frith, C.D. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 17, 5-13.
- Cornblatt, B.A., Carrión, R.E., Addington, J., Seidman, L., Walker, E.F., Cannon, T.D., Cadenhead, K.S., McGlashan, T.H., Perkins, D.O., Tsuang, M.T., Woods, S.W., Heinssen, R., & Lencz, T. (2012). Risk factors for psychosis: impaired social and role functioning. *Schizophrenia Bulletin*, 38 (6), 1247-1257.
- Cornblatt, B.A., & Keilp, J.G. (1994). Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 31-46.
- Cornblatt, B.A., Obuchowsky, M., Roberts, S., Pollack, S., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Developmental Psychopathology*, 11, 487-508.
- Cornblatt, B.A., Risch, N.J., Faris, G., Friedman, D., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1988). The Continuous Performance Test, Identical Pairs version (CPT-IP), I: new findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Research*, 26, 223-238.
- Corrigan, P.W., & Addis, I. (1995). The effects of cognitive complexity on a social sequencing task in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 16, 137-144.
- Corrigan, P.W., & Green, M.F. (1993). Schizophrenic patients’ sensitivity to social cues: the role of abstraction. *American Journal of Psychiatry*, 150, 589-594.
- Corrigan, P.W., Green, M.F., & Toomey, R. (1994). Cognitive correlates to social cue perception in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 53, 141-151.
- Corrigan, P.W., & Penn, D.L. (2001). *Social Cognition and Schizophrenia*. Washington D.C: American Psychological Association.
- Corrigan, P.W., & Toomey, R. (1995). Interpersonal problem solving and information processing deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 21, 395-403.
- Corrigan, P.W., Wallace, C.G., & Green, M.F. (1992). Deficits in social schemata in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 8, 129-135.
- Couture, S.M., Penn, D.L., & Roberts, D.L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: A review. *Schizophrenia Bulletin*, 32 (1), 44-63.
- Critchley, H.D. (2009). Psychophysiology of neural, cognitive and affective integration: fMRI and autonomic indicants. *International Journal of Psychophysiology*, 73 (2), 88-94.
- Crow, T.J. (1981). Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry*, 139, 251-254.
- Crow, T.J. (1997). Schizophrenia as a failure of hemispheric dominance for language. *Trends in Neurosciences*, 20 (8), 339-343.
- Cushman, F., Young, L., & Hauser, M. (2006). The Role of Conscious Reasoning and Intuition

- in Moral Judgment. Testing three principles of harm. *Psychological Science*, 17(12), 1082-1089.
- Damasio, A. (2006). *El Error de Descartes*. Barcelona: Crítica.
- Damasio A. (2007). Neuroscience and ethics: Intersections. *American Journal of Bioethics*, 7, 3-7.
- Damon, W. (1977). The social world of the child. En: Turiel, E. (1984). *El desarrollo del conocimiento social*. Madrid: Debate.
- Davidson, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., & Kaplan, Z. (1999). Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently health male adolescents. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1328-1335.
- Davis, P., & Gibson, M. (2000). Recognition of posed and genuine facial expression of emotion in paranoid and nonparanoid schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 445-450.
- Dawson, M.E., Nuechterlein, K.H., Schell, A.M., Gitlin, M., & Ventura, J. (1994). Autonomic abnormalities in schizophrenia. State or trait indicators? *Archives of General Psychiatry*, 51, 813-824.
- de Achával, D. (2010). The adaptation of intermediate measures of functional outcome in Argentina. Symposium: Performance-based assessment of disability: validity across different cultures and age-ranges. *Schizophrenia International Research Society*, April 14th, Florence, Italy.
- Decety, J., & Michalska, K.J. (2010). Neurodevelopmental changes in the circuits underlying empathy and sympathy from childhood to adulthood. *Developmental Science*, 13 (6), 886-899.
- Decety, J., & Sommerville, J.A. (2003). Shared representations between self and others: a social cognitive neuroscience view. *Trends in Cognitive Sciences*, 7 (12), 527-533.
- Deep-Soboslay, A., Hyde, T.M., Callicott, J.P., Lener, M.S., Verchinski, B.A., Apud, J.A., Weinberger, D.R., & Elvevag, B. (2010). Handedness, heritability, neurocognition and brain asymmetry in schizophrenia. *Brain*, 133 (10), 3113-3122.
- Del Ser, T., González-Montalvo, J., Martínez-Espinosa, S., Delgado-Villapalos, C., & Bermejo, F. (1997). Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain and Cognition*, 33 (3), 343-356.
- DeLisi, L.E., Szulc, K.U., Bertisch, H., Majcher, M., Brown, K., Bappal, A., Branch, C.A., & Ardekani, B.A. (2006). Early detection of schizophrenia by diffusion weighted imaging. *Psychiatry Research*, 148 (1), 61-66.
- DePaulo, B.M. (1992). Nonverbal behavior and self-presentation. *Psychological Bulletin*, 111 (2), 203-43.

- Di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: a neurophysiology study. *Experimental Brain Research*, 91, 176-180.
- Dickerson, F., Boronow, J.J., Ringel, N., & Parente, F. (1999). Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2 years follow-up. *Schizophrenia Research*, 37, 13-20.
- Drucaroff, L.J., Kievit, R., Guinjoan, S.M., Roldán Gerschovich, E., Cerquetti, D., Leiguarda, R., Cardinali, D.P., & Vigo, D.E. (2011). Higher autonomic activation predicts better performance in Iowa gambling task. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 24 (2), 93-98.
- Drury, V.M., Robinson E.J., & Birchwood, M. (1998). "Theory of mind" skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychological Medicine*, 28, 1101-1112.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55 (11), 1621-1626.
- Dupont, W.D., & Plummer, W.D. Jr. (1990). Power and sample size calculations. A review and computer program. *Controlled Clinical Trials*, 11 (2), 116-128.
- Edwards, J., Jackson, H.J., & Pattison, P.E. (2002). Emotion Recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: A methodological review. *Clinical Psychology Review*, 22, 789-832.
- Ekman, P. (1976). *Pictures of facial affect* (pp. 882-887). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Ekman, P., & Friesen, W. (1976). Measuring facial movement. *Environmental Psychology and Nonverbal Behavior*, 1 (1), 56-75.
- Evans, J.D., Bond, G.R., Meyer, P.S., Kim, H.W., Lysaker, P.H., & Gibson, P.J. (2004). Cognitive and clinical predictors of success in vocational rehabilitation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70, 331-342.
- Evans, J.D., Heaton, R.K., Paulsen, J.S., Palmer, B.W., & Patterson, T. (2003). The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 53, 422-430.
- Extremera, N., Fernández-Berrocal, P., & Salovey, P. (2006). Spanish version of the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT). Version 2.0: reliabilities, age and gender differences. *Psicothema*, 18, 42-48.
- Faraone, S., Seidman, L., Kremen, W., Toomey, R., Pepple, J.R., & Tsuang, M.T. (1999). Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenia: a 4-year follow-up study. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 179-181.
- Farrant, A., Morris, R.G., Russell, T., Elwes, R., Akanuma, N., Alarcon, G., & Koutroumanidis, M. (2005). Social cognition in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behaviour*, 7, 506-516.
- Farrer, C., Franck, N., Frith, C.D., Decety, J., & Jeannerod, M. (2003). Modulating the experien-

- ce of agency: a PET study. *NeuroImage* 18, 324-333.
- Farrer, C., & Frith, C.D. (2002). Experiencing oneself vs. another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *NeuroImage* 15, 596-603.
- Farrer, L., & Cupples, A. (1998). Determining the genetic component of a disease. En: Haines, J., & Pericak-Vance, M. (eds.). *Approaches to gen mapping in complex human diseases* (pp. 93-130). New York: John Wiley & Sons.
- Feinberg, I. (1983). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatry Research*, 17 (4), 319-334.
- Feldman-Barrett, L., & Salovey, P. (2002). *The wisdom in feeling: Psychological Processes in Emotional Intelligence*. Nueva York: Guilford Press.
- Fenigstein, A. (1997). Paranoid thought and schematic processing. *Journal of Social Clinical Psychology*, 16, 77-94.
- Fenker, D.B., Schott, B.H., Richardson-Klavehn, A., Heinze, H.J., & Düzel, E. (2005). Recapitulating emotional context: activity of amygdala, hippocampus and fusiform cortex during recollection and familiarity. *European Journal of Neuroscience*, 21 (7), 1993-1999.
- Fertuck, E.A., Jekal, A., Song, I., Wyman, B., Morris, M.C., Wilson, S.T., Brodsky, B.S., & Stanley, B. (2009). Enhanced “Reading the Mind in the Eyes” in borderline personality disorder compared to healthy controls. *Psychological Medicine*, 39 (12), 1979-1988.
- Fiddick, L., Cosmides L., & Tooby, J. (2000). No interpretation without representation: the role of domain-specific representations and inferences in the Wason selection task. *Cognition*, 77, 1-79.
- Fiske, S.T., & Taylor, S. (1991). *Social Cognition* (2.^a ed.). Nueva York: McGraw-Hill.
- Flack, J.C., & de Waal, F.B.M.(2000). Any animal whatever : Darwinian building blocks of morality in monkeys and apes. *Journal of Consciousness Studies*, 7, 1-29.
- Fletcher, P.C., Happé, F., Frith, U., Baker, S.C., Dolan, R.J., Frackowiak, R.S., & Frith, C.D. (1995). Other minds in the brain: a functional imaging study of “theory of mind” in story comprehension. *Cognition*, 57 (2), 109-128.
- Fodor, J. (1983). *The Modularity of Mind*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E, & McHugh, P.R. (1975). “Mini-mental State”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12 (3), 189-198.
- Forgas, J.P. (1995). Mood and judgment: The affect infusion model (AIM). *Psychological Bulletin*, 117, 39-66.
- Freedman, R. (2003). Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 349 (18), 1738-1749.
- Friston, K.J., Ashburner, J., Kiebel, S.J., Nichols, T.E., & Penny, W.D. (2007). *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Londres: Academic Press.

- Friston, K.J., Josephs, O., Zarahn, E., Holmes, A.P., Rouquette, S., & Poline, J. (2000). To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. *NeuroImage*, 12 (2), 196-208.
- Frith, C.D. (1992). *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Hove: Laurence Erlbaum Associates.
- Frith, C.D. (2003). What do imaging studies tell us about the neural basis of autism?. *Novartis Foundation Symposium*, 251, 149-166.
- Frith, C.D., Blakemore, S., & Wolpert, D.M. (2000). Explaining the symptoms of schizophrenia: Abnormalities in the awareness of action. *Brain Research Review*, 31, 357-363.
- Furth, H. (1980). *The world of grown-ups*. Nueva York: Elsevier.
- Gallese, V., & Goldman, A. (1999). Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends of Cognitive Science*, 2, 493-500.
- Gallup, G.G., Jr. (1985). Do minds exist in species other than our own? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 9 (4), 631-641.
- Garety, P.A., & Freeman, D. (1999). Cognitive approaches to delusions: a critical review of theories and evidence. *British Journal of Clinical Psychology*, 38, 113-54.
- Glahn, D.C., Thompson, P.M., & Blangero, J. (2007). Neuroimaging endophenotypes: strategies for finding genes influencing brain structure and function. *Human Brain Mapping*, 28 (6), 488-501.
- Golan, O., Baron-Cohen, S., & Hill, J. (2006). The Cambridge Mindreading (CAM) Face-Voice Battery: testing complex emotion recognition in adults with and without Asperger syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36 (2), 169-183.
- Gold, J.M. (2004). Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72, 21-28.
- Gold, J.M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T.E., & Weinberger, D.R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 54, 159-165.
- Gold, J.M., Goldberg, R.W., McNary, S.W., Dixon, L.B., & Lehman, A.F. (2002). Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1395-1402.
- Gold, J.M., Wilk, C.M., McMahon, R.P., Buchanan, R.W., & Luck, S.J. (2003). Working memory for visual features and conjunctions in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 61-71.
- Goldberg, T.E., David, A., & Gold, J.M. (1993). Neurocognitive deficits in schizophrenia. En: Hirsch, S.R., & Weinberger, D.R. (comp.), *Schizophrenia* (pp. 168-184). Cambridge, M.A: Blackwell Publishing.

- Goldberg, T.E., Ragland, J.D., Torrey, E.F., Gold, J.M., Bigelow, L.B., & Weinberger, D.R. (1990). Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 47, 1066-1072.
- Goldman-Rakic, P.S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 6, 348-357.
- Gottesman, I.I., & Gould, T.D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160 (4), 636-645.
- Gottesman, I.I., McGuffin, P., & Farmer, A.E. (1987). Clinical genetics as clues to the “real” genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time). *Schizophrenia Bulletin*, 13 (1), 23-47.
- Gottesman, I.I., & Shields, J.A. (1967). A polygenic theory of schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 58 (1), 199-205.
- Gottesman, I.I., & Shields, J. (1972). *Schizophrenia and Genetics: a Twin Study Vantage Point*. Nueva York: Academic Press.
- Gould, T.D., & Gottesman, I.I. (2006). Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behavior*, 5 (2), 113-119.
- Green, M.F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153, 321-330.
- Green, M.F. (1998). The Scope of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia. En: Green, M.F. (comp.), *Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective. Probing the Impenetrable Darkness* (pp. 41-60). Boston: Allyn & Bacon.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L. & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the ‘right stuff’? *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119-136.
- Green, M.F., Kern, R.S., & Heaton, R.K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, 72 (1), 41-51.
- Green, M.F., & Nuechterlein, K.H. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin*, 25 (2), 309-318.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Kern, R.S., Baade, L.E., Fenton, W.S., Gold, J.M., Keefe, R.S., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., & Marder, S.R. (2008). Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS Psychometric and Standardization Study. *American Journal of Psychiatry*, 165 (2), 221-228.
- Green, M.F., Olivier, B., Crawley, J.N., Penn, D.L. & Silverstein, S. (2005). Social Cognition in Schizophrenia: Recommendations from the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia New Approaches Conference. *Schizophrenia Bulletin*, 31, 882-887.

- Green, M.F., Schooler, N.R., Kern, R.S., Frese, F.J., Granberry, W., Harvey, P.D., Karson, C.N., Peters, N., Stewart, M., Seidman, L.J., Sonnenberg, J., Stone, W.S., Walling, D., Stover, E., & Marder, S.R. (2011). Cognition and social functioning in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 168 (4), 400-407.
- Green, M.F., & Walker, E. (1985). Neuropsychological performance and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 94 (4), 460-469.
- Greene, J.D. (2007). Why are VMPFC patients more utilitarian? A dual-process theory of moral judgment explains. *Trends of Cognitive Science*, 11(8), 322-323.
- Greene, J.D., & Haidt, J. (2002). How (and where) does moral judgment work?. *Trends in Cognitive Sciences*, 6, 517-523.
- Greene, J.D., Nystrom, L.E., Engell, A.D., Darley, J.M., & Cohen, J.D. (2004). The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment. *Neuron*, 44(2), 389-400.
- Greene, J.D., Sommerville, R.B., Nystrom, L.E., Darley, J.M., & Cohen, J.D. (2001). An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgement. *Science*, 293 (5537), 2105-2108.
- Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S. & Hodges, J.R. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: Theoretical and practical implications. *Brain*, 125 (Pt. 4), 752-764.
- Grossberg, S. (2000). The imbalanced brain: from normal behavior to schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 48, 81-98.
- Guinjoan, S.M., Castro, M.N., Vigo, D.E., Weidema, H., Berbara, C., Fahrner, R.D., Grancelli, H., Nogués, M., Leiguarda, R.C., & Cardinali, D.P. (2007). Depressive symptoms are related to decreased low-frequency heart rate variability in older adults with decompensated heart failure. *Neuropsychobiology*, 55 (3-4), 219-224.
- Gur, R.E., McGrath, C., Chan, R.M., Schroeder, L., Tuner, T., Turetsky, B.I., Kohler, C., Alsop, D., Maldjian, J., Ragland, J.D., & Gur, R.C. (2002). An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 129, 1992-1999.
- Gur, R.E., Nimgaonkar, V.L., Almasy, L., Calkins, M.E., Ragland, J.D., Pogue-Geile, M.F., Kanes, S., Blangero, J., & Gur, R.C. (2007). Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164 (5), 813-819.
- Habel, U., Klein, M., Shah, N.J., Toni, I., Zilles, K., Falkai, P., & Schneider, F. (2004). Genetic load on amygdala hypofunction during sadness in nonaffected brothers of schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry*, 161 (10), 1806-1813.
- Häfner, H., Löffner, W., Maurer, K., Hambrecht, M., & an der Heiden, W. (1999). Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100 (2), 105-118.

- Haidt, J. (2001). The emotional dog and its rational tail: A social intuitionist approach to moral judgment. *Psychological Review*, 108(4), 814-834.
- Haidt, J. (2003). The moral emotions. En: R.J. Davidson, K. Scherer, & Goldsmith, H.H. (comp.), *Oxford Handbook of Affective Sciences* (pp. 674-701), New York: Oxford University Press.
- Haidt, J., Rozin, P., McCauley, C., & Imada, S. (1997). Body, psyche, and culture: The relationship of disgust to morality. *Psychological Development Society*, 9, 107-131.
- Hall, J., Harris, J.M., Sprengelmeyer, R., Sprengelmeyer, A., Young, A.W., Santos, I.M., Johnstone, E.C., & Lawrie, S.M. (2004). Social cognition and gaze processing in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 185, 169-170.
- Hallmayer, J.F., Kalaydjieva, L., Badcock, J., Dragovic, M., Howell, S., Michie, P.T., Rock, D., Vile, D., Williams, R., Corder, E.H., Hollingsworth, K., & Jablensky, A. (2005). Genetic evidence for a distinct subtype of schizophrenia characterized by pervasive cognitive deficit. *American Journal of Human Genetics*, 77, 468-476.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hamilton, M. (1969). Diagnosis and rating of anxiety. *British Journal of Psychiatry*, 3, 76-79.
- Hans, S.L., Auerbach, J.G., Asarnow, J.R., Styr, B., & Marcus, J. (2000). Social adjustment of adolescents at risk for schizophrenia: the Jerusalem infant development study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1406-1414.
- Happé, F., Brownell, H., & Winner, E. (1999). Acquired "theory of mind" impairments following stroke. *Cognition*, 70, 211-240.
- Happé, F., Malhi, G.S., & Checkley, S. (2001). Acquired mind-blindness following frontal lobe surgery? A single case study of impairment "theory of mind" in a patient treated with stereotactic anterior capsulotomy. *Neuropsychologia*, 39 (1), 83-90.
- Happé, F.G. (1995). The role of age and verbal ability in the theory of mind task performance of subjects with autism. *Child Development*, 66, 843-55.
- Hardy-Baylé, M.C. (1994). Organisation de l'action, phénomènes de conscience et représentation mentale de l'action chez des schizophrènes. *Actualités Psychiatriques*, 20, 393-400.
- Hargrave, R., Maddock, R.J., & Stone, V. (2002). Impaired recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14 (1), 64-71.
- Harrison, P.J., & Weinberger, D.R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*, 10 (1), 40-68.
- Harvey, P.D., Helldin, L., Bowie, C.R., Heaton, R.K., Olsson, A., Hjärthag, F., Norlander, T., & Patterson, T.L. (2009). Performance-Based Measurement of Functional Disability in Schi-

- zophrenia: A Cross-National Study in the United States and Sweden. *American Journal of Psychiatry*, 166, 821-827.
- Harvey, P.D., & Keefe, R.S.E. (1997). Cognitive impairment in schizophrenia and implications of atypical neuroleptic treatment. *CNS Spectrums*, 2, 1-11.
- Harvey, P.D., Patterson, T.L., Potter, L.S., Zhong, K., & Brecher, M. (2006). Improvement in social competence with short-term atypical antipsychotic treatment: a randomized, double-blind comparison of quetiapine versus risperidone for social competence, social cognition, and neuropsychological functioning. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1918-1925.
- Harvey, P.D., & Velligan, D.I. (2011). International assessment of functional skills in people with schizophrenia. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 8 (1), 15-18.
- Hasan, A., Kremer, L., Gruber, O., Schneider-Axmann, T., Guse, B., Reith, W., Falkai, P., & Wobrock, T. (2011). Planum temporale asymmetry to the right hemisphere in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, 193 (1), 56-9.
- Hashemi, R.H., Bradley, W.G., & Lisanti, C.J. (2010). *MRI: the basics*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Hastie, R., Ostrom, T.M., Ebbesen, E.B., Wyer, R.S., Jr., Hamilton, D.L., & Carlston, D.E. (1980). *Person memory: The cognitive basis of social perception*. Hillsdale, N.J.: Erlbaum Associates.
- Hauser, M. (2006). *Moral Minds: How Nature Designed a Universal Sense of Right and Wrong*. New York: Harper Collins/Ecco.
- Hawkins, K.A., Addington, J., Keefe, R.S., Christensen, B., Perkins, D.O., Zipurksy, R., Woods, S.W., Miller, T.J., Marquez, E., Breier, A., & McGlashan, T.H. (2004). Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 67, 115-122.
- Heaton, R.K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources.
- Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D., & Jeste, D.V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 24-32.
- Heavey, L., Phillips, W., Baron-Cohen, S., & Rutter, M. (2000). The awkward moments test: a naturalistic measure of social understanding in autism. *Journal of Autism Developmental Disorder*, 30, 225-236.
- Heinrichs, R.W. (2005). The primacy of cognition in schizophrenia. *American Psychology*, 60, 229-242.
- Heinrichs, R.W., Ruttan, L., Zakzanis, K.K., & Case, D. (1997). Parsing schizophrenia with neurocognitive tests: evidence of stability and validity. *Brain Cognition*, 35, 207-224.

- Heinrichs, R.W., & Zakzanis, K.K. (1998). Neurocognitive deficits in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
- Hempel, A., Hempel, E., Schonkecht, P., Stippich, C., & Schroder, J. (2003). Impairment in basal limbic function in schizophrenia during affect recognition. *Psychiatry Research*, 122, 115-162.
- Higgins, E.T. (1992). Social cognition as a social science: How social actions create meaning. En: D.N. Ruble, P.R. Costanzo, & M.E. Oliveri (comp.), *The social psychology of mental health* (pp. 241-278). Nueva York: Guildford Press.
- Hill, S.K., Harris, M.S., Herbener, E.S., Pavuluri, M., & Sweeney, J.A. (2008). Neurocognitive allied phenotypes for schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 34 (4), 743-759.
- Hoff, A.L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M., & De Lisi, L.E. (1999). Longitudinal Neuropsychological Follow-Up Study of Patients with First-Episode Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1336-1341.
- Holt, D.J., Kunkel, L., Weiss, A.P., Goff, D.C., Wright, C.I., Shin, L.M., Rauch, S.L., Hootnick, J., & Heckeres, S. (2006). Increased medial temporal lobe activation during the passive viewing of emotional and neutral facial expressions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 82, 153-62.
- Hong, L.E., Tagamets, M., Avila, M., Wonodi, I., Holcomb, H., & Thaker, G.K. (2005). Specific motion processing pathway deficit during eye tracking in schizophrenia: a performance-matched functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 57 (7), 726-732.
- Hooker, C., & Park, S. (2002). Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 112, 41-50.
- Hull, J.W., Smith, T.E., Anthony, D.T., Goodman, M.S., Kentros, M.K., Sepe, O., Yanulis, M.A., & Li, C. (1997). Patterns of symptom change: a longitudinal analysis. *Schizophrenia Research*, 24 (1), 17-18.
- Hutchison, W.D., Davis, K.D., Lozano, A.M., Tasker, R.R., & Dostrovsky, J.O. (1999). Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 2, 403-405.
- Iglieri, G.C., & Damasceno, B.P. (2006). Theory of mind and the frontal lobes. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 64 (2-A), 202-206.
- Ihnen, G.H., Penn, D.L., Corrigan, P.W., & Martin, J. (1998). Social perception and social skills in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 80, 275-286.
- Irani, F., Platek, S.M., Panyavin, I.S., Calkins, M.E., Kohler, C., Siegel, S.J., Schachter, M., Gur, R.E., & Gur, R.C. (2006). Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophrenia Research*, 88 (1-3), 151-160.

- Ivleva, E.I., Morris, D.W., Osuji, J., Moates, A.F., Carmody, T.J., Thaker, G.K., Cullum, M., & Tamminga, C.A. (2012). Cognitive endophenotypes of psychosis within dimension and diagnosis. *Psychiatry Research*, 196 (1), 38-44.
- Iyengar, N., Peng, C.K., Morin, R., Goldberger, A.L., & Lipsitz, L.A. (1996). Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *American Journal of Physiology*, 271 (4 Pt 2), 1078-1084.
- Izard, C. (1994). Innate and universal facial expressions: evidence from developmental and cross-cultural research. *Psychological Bulletin*, 115, 288-299.
- Jaeger, J., Czobor, P., & Berns, S.M. (2003). Basic neuropsychological dimensions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 65 (2-3), 105-116.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J., & van Os, J. (2003). Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108 (2), 110-117.
- Jezzard, P., Matthews, P., & Smith, S. (2001). *Functional MRI: An introduction to Methods*. Nueva York: Oxford University Press.
- Johnson, D.L. (1960). The moral judgement of schizophrenics. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 130, 278-285.
- Johnson-Selfridge, M., & Zalewski, C. (2001). Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophrenia Bulletin*, 27 (2), 305-316.
- Johnstone, E., Lawrie, S., & Cosway, R. (2002). What does the Edimburgh high-risk study tell us about schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 114 (8), 906-912.
- Jones, P., Rodgers, B., & Murray, R. (1994). Child development risk factor for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344, 1398-1402.
- Jones, W., Bellugi, U., Lai, Z., Chiles, M., Reilly, J., Lincoln, A., & Adolphs, R. (2000). Hiper-sociability: The social and affective phenotype of Williams syndrome (Chapter 2). *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 30-46.
- Kahneman, D. (2003). A perspective on judgment and choice: Mapping bounded rationality. *The American Psychologist*, 58(9), 697-720.
- Kahneman, D., Slovic, P., & Tversky, A. (1982). *Judgment under uncertainty: Heuristics and biases*. Nueva York: Cambridge University Press.
- Kamil, A.C. (2004). Sociality and the evolution of intelligence. *Trends in Cognitive Neuroscience*, 8 (5), 195-197.
- Kant, I. (1785). *Grundlegung zur Metaphysik der Sitten*. Traducido al español por García Morente, M. (1980): *Fundamentación de la metafísica de las costumbres*. Madrid: Espasa-Calpe.
- Kanwisher, N. (2000). Domain specificity in face perception. *Nature Neuroscience*, 3 (8), 759-763.

- Kasai, K., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Hirayasu, Y., Lee, C.U., Ciszewski, A.A., Yurgelun-Todd, D., Kikinis, R., Jolesz, F.A., & McCarley, R.W. (2003). Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160 (1), 156-64.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13 (2), 261-276.
- Kee, K.S., Green, M.F., Mintz, J., & Brekke, J.S. (2003). Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 29, 487-497.
- Kee, K.S., Horan, W.P., Mintz, J., & Green, M.F. (2004). Do the siblings of schizophrenia patients demonstrate affect perception deficits? *Schizophrenia Research*, 67 (1), 87-94.
- Keefe, R.S.E. (1999). *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*. Durham, NC: Duke University Medical Center.
- Keefe, R.S.E. (2001). Neurocognition. En: Breier, A., Tran, P.V., & Herrera, J. (comp.), *Current Issues in the Psychopharmacology of Schizophrenia* (pp. 192-208). Baltimore, M.D: Lippincott Williams & Wilkins.
- Kelemen, O., Erdélyi, R., Pataki, I., Benedek, G., Janka, Z. & Kéri, S. (2005). Theory of Mind and Motion Perception in Schizophrenia. *Neuropsychology*, 19 (4), 494-500.
- Kelly, C., Sharkey, V., Morrison, G., Allardyce, J., & McCreddie, R.G. (2000). Nithsdale Schizophrenia Surveys 20. Cognitive function in a catchment-area-based population of patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 177, 348-353.
- Kendler, K.S., McGuire, M., Gruenberg, A.M., & Walsh, D. (1995). Schizotypal symptoms and signs in the Roscommon Family Study: their factor structure and familial relationship with psychotic and affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 52, 296-303.
- Kendler, K.S., Myers, J.M., Maes, H.H., & Keyes, C.L., (2011). The relationship between the genetic and environmental influences on common internalizing psychiatric disorders and mental well-being. *Behavioural Genetics*, 41 (5), 641-650.
- Kern, R.S., Gold, J.M., Dickinson, D., Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Baade, L.E., Keefe, R.S., Mesholam-Gately, R.I., Seidman, L.J., Lee, C., Sugar, C.A., & Marder, S.R. (2011). The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophrenia Research*, 126 (1-3), 124-131.
- Kern, R.S., Neuchterlein, K.H, Green, M.F., Baade, L.E., Fenton, W.S., Gold, J.M., Keefe, R.S., Mesholam-Gately, R., Mintz, J., Seidman, L.J., Stover, E., & Marder, S.R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery; part 2: Co-norming & standardization. *American Journal of Psychiatry*, 165 (2), 214-220.
- Keshavan, M.S., & Murray, R.M. (1997). *Neurodevelopment and Adult Psychopathology*. Cambridge: University Press.

- Kimmerly, D.S., O'Leary, D.D., Menon, R.S., Gati, J.S., & Shoemaker, J.K. (2005). Cortical regions associated with autonomic cardiovascular regulation during lower body negative pressure in humans. *Journal of Physiology*, 15, 569 (Pt 1), 331-345.
- Kinderman, P., & Bentall, R.P. (1996). A new measure of causal locus: The Internal, Personal and Situational Attributions Questionnaire. *Personality and Individual Differences*, 20, 261-264.
- Kington, J.M., Jones, L.A., Watt, A.A., Hopkin, E.J., & Williams, J. (2000). Impaired eye expression recognition in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 34 (4-5), 341-347.
- Klin, A. (2000). Attributing social meaning to ambiguous visual stimuli in higher-functioning autism and Asperger syndrome: the social attribution task. *Journal of Child Psychology Psychiatry*, 41, 831-846.
- Klosterkötter, J., Schultze-Lutter, F., Bechdolf, A., & Ruhrmann, S. (2011). Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? *World Psychiatry*, 10 (3), 165-174.
- Kluver, H., & Bucy, P.C. (1939). Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 42, 979-1000.
- Kohlberg, L. (1976). Moral stages and moralization: the cognitive-developmental approach. En: Liokona, T. (comp.), *Moral development and behavior theory, research and social issues*. Nueva York: Holt, Rinehart & Winston.
- Kohler, C.G., Bilker, W., Hagendoorn, M., Gur, R.E., & Gur, R.C. (2000). Emotion recognition deficit in schizophrenia: Association with symptomatology and cognition. *Biological Psychiatry*, 48, 127-136.
- Kohler, C.G., Turner, T.T., Bilker, W.B., Brensinger, C., Siegel, S.J., Kanesh, S.J. & Gur, R.C. (2003). Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1168-1174.
- Kosaka, H., Omori, M., Murata, T., Lidaka, T., Yamada, H., Okada, T., Takahashi, T., Sadato, N., Itoh, H., Yonekura, Y., & Wada, Y. (2002). Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophrenia Research*, 57, 87-95.
- Kosslyn, S.M., Genis, G., & Thompson, W.L. (2001). Neural foundations of imagery. *Nature Reviews Neuroscience*, 2 (9), 635-642.
- Kraepelin, E. (1899). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. En: Metoui, H., & Ayed, S. (1990): *Psychiatry: A Textbook for Students and Physicians*, 6.^a ed. Vol. 1 y 2. Canton, MA: Science History Publications.
- Kraepelin, E. (1919). Dementia Praecox and Paraphrenia. En: Barclay, R.M. (trans.), & Robertson, G.M. (ed.), *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Huntington, NY: Robert E. Krieger Publishing.
- Kremer, W.S., Buka, S.L., Seidman, L.J., Goldstein, J.M., Koren, D., & Tsuang, M.T. (1998). IQ

- decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. *American Journal of Psychiatry*, 155, 672-677.
- Lamm, C., Batson, C.D., & Decety, J. (2007). The neural basis of human empathy—effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 1-7.
- Larson, J.R. Jr., & Christensen, C. (1993). Groups as problem-solving units: Toward a new meaning of social cognition. *British Journal of Social Psychology*, 32, 5-30.
- Laruelle, M., Franke, W.G., Narendran, R., Kegeles, L.S., & Abi-Dargham, A. (2005). Mechanism of action of antipsychotic drugs: from dopamine D₂ receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation. *Clinical Therapeutics*, 27, Suppl A, S16-24.
- Laurent, A., Moreaud, O., Bosson, J.L., Naëgele, B., Boucharlat, J., Saoud, M., Dalery, J., & d'Amato, T. (1999). Neuropsychological functioning among non-psychotic siblings and parents of schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 87, 147-157.
- Lawrence, E.J., Shaw, P., Giampietro, V.P., Surguladze, S., Brammer, M.J., & David, A.S. (2006). The role of “shared representations” in social perception and empathy: an fMRI study. *NeuroImage*, 29, 1173-1184.
- Le Doux, J. (2000). Cognitive-Emotional Interactions: Listen to the Brain. En: Lane, R. & Nadel, L. (comp.), *Cognitive Neuroscience of Emotion*. Oxford: Oxford University Press.
- Leal, S.M. (2001). Phenotypes and genetic analysis of psychiatric and neuropsychiatric traits. *American Journal of Medical Genetics*, 105 (1), 4-7.
- Leonhard, C., & Corrigan, P.W. (2001). Social perception in schizophrenia. En: Corrigan, P.W & Penn, D.L. (comp.), *Social Cognition and Schizophrenia*. Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Leslie, A. (1987). Pretense and representation: The origins of “theory of mind”. *Psychological Review*, 94, 412-426.
- Lewis, D.A., & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 409-432.
- Lewis, M., & Brooks-Gunn, J. (1980). *Social cognition and the development of self*. Nueva York: Plenum.
- Lieberman, M.D. (2007). Social Cognitive Neuroscience: A Review of Core Processes. *Annual Review of Psychology*, 58, 259-289.
- Lindstrom, L.H. (1996). Clinical and biological markers for outcome in schizophrenia: a review of a longitudinal follow-up study in Uppsala schizophrenia research project. *Neuropsychopharmacology*, 14, 23S-26S.
- MacDonald, C., Bullmore, E.T., Sham P.C., Chitnis, X., Wickham, H., Bramon, E., & Murria, R.M. (2004). Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Archives of General Psychiatry*, 61(10), 974-984.

- MacDonald, A.W., Thermenos, H.W., Barch, D.M., & Seidman, L.J. (2009). Imaging Genetic Liability to Schizophrenia: Systematic Review of fMRI Studies of Patients' Nonpsychotic Relatives. *Schizophrenia Bulletin*, 35 (6), 1142-1162.
- MacPherson, S.E., Phillips, L.H., & Della-Sala, S. (2002). Age, executive function, and social decision making: a dorsolateral prefrontal theory of cognition aging. *Psychological Aging*, 17 (4), 598-609.
- Mah, L., Arnold, M.C. & Grafman, J. (2004). Impairment of social perception associated with lesions of the prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1247-1255.
- Malliani, A., Lombardi, F., Pagani, M., & Cerutti, S. (1994). Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 5, 274-286.
- Mandal, M.K., Pandey, R. & Prasad, A.B. (1998). Facial Expressions of Emotions and Schizophrenia: A review. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 399-412.
- Manoach, D.S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophrenia Research*, 60, 285-298.
- Mar, R.A. (2011). The neural bases of social cognition and story comprehension. *Annual Review of Psychology*, 62, 103-134.
- Marder, S.R., & Fenton, W. (2004). Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72 (1), 5-9.
- Marjoram, D., Job, D.E., Whalley, H.C., Gountouna, V.E., McIntosh, A.M., Simonotto, E., Cunningham-Owens, D., Johnstone, E.C., & Lawrie, S. (2006). A visual joke fMRI investigation into Theory of Mind and enhanced risk of schizophrenia. *NeuroImage*, 31 (4), 1850-1858.
- Marrelec, G., Ciuciu, P., Pélégrini-Issac, M., & Benali, H. (2004). Estimation of the hemodynamic response in event-related functional MRI: Bayesian networks as a framework for efficient Bayesian modeling and inference. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23 (8), 959-967.
- Mathuranath, P.S., Nestor, P.J., Berrios, G.E., Rakowicz, W., & Hodges, J.R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55 (11), 1613-1620.
- Mayer, J. D., & Salovey, P. (1997). What is emotional intelligence? En: P. Salovey, & D. Sluyter (Eds.), *Emotional development and emotional intelligence: Educational implications* (pp. 3-31). Nueva York: Basic Books.
- Mayer, J.D., Salovey, P., & Caruso, D.R. (2002). *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) User's Manual*. Toronto: MHS Publishers.
- McGill, B.E., & Zoghbi, H.Y. (2009). Epigenetics of psychiatric diseases. En: Charney, D.S.

- & Nestler, E.J. (eds.). *Neurobiology of mental illness* (3.^a ed.), (pp. 104-128). Nueva York: Oxford University Press.
- McGorry, P.D., Edwards, J., Mihalopoulos, C., Harrigan, S.M., & Jackson, H.J. (1996). EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophrenia Bulletin*, 22 (2), 305-326.
- McGrath, J.A., Avramopoulos, D., Lasseter, V.K., Wolyniec, P.S., Fallin, M.D., Liang, K.Y., Nestadt, G., Thornquist, M.H., Luke, J.R., Chen, P.L., Valle, D., & Pulver, A.E. (2009). Familiality of novel factorial dimensions of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66 (6), 591-600.
- McGue, M., & Gottesman, I.I. (1991). The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies: a review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 240 (3), 174-181.
- McGurk, S.R., & Meltzer, H.Y. (2000). The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 45 (3), 175-184.
- McIntyre, A. (1985). *After virtue*, 2nd. edition. London: Duckworth.
- Meltzer, H.Y., Li, Z., Kaneda, Y. & Ichikawa, J. (2003). Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27 (7), 1159-1172.
- Meltzoff, A.N., & Moore, M.K. (1977). Imitation of facial and manual gestures by humans neonates. *Science*, 198, 74-78.
- Mendez, M.F., Anderson, E., & Shapira, J.S. (2005). An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 18(4), 193-197.
- Mercadillo, R.E., Díaz, J.L., & Barrios, F.A. (2007). Neurobiología de las emociones morales. *Salud Mental*, 30 (3), 1-11.
- Mikhail, J. (2002). Aspects of the theory of moral cognition: Investigating intuitive knowledge of the prohibition of intentional battery and the principle of double effect. (Georgetown Public Law Research Paper 762385). Washington, D.C.: Georgetown University Law Center.
- Mill, J. S. (1891). Utilitarianism. En Crisp, R. (ed.): *Utilitarianism*. New York: Oxford University Press.
- Minami, J., Ishimitsu, T., & Matsuoka, H., (1999). Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension*, 33 (1 Pt 2), 586-590.
- Mitchell, R.L.C., & Crow, T.J. (2005). Right hemisphere language functions and schizophrenia: the forgotten hemisphere? *Brain*, 128, 963-978.
- Mitsis, P. (1988). *Epicurus' ethical theory: the pleasures of invulnerability*. New York: Cornell University Press.

- Moghaddam, B. (2003). Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron*, 40 (5), 881-884.
- Mohamed S., Paulsen, J.S., O'Leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia. A study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 56, 749-754.
- Moll, J., de Oliveira-Souza, R., & Eslinger, P.J. (2003). Morals and the human brain: A working model. *NeuroReport*, 14, 299-305.
- Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Eslinger, P.J., Bramati, I.E., Mourao-Miranda, P.A.A., & Pessoa, L. (2002). The neural Correlates of Morla Sensitivity: A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation of Basic and Moral Emotions. *The Journal of Neurosciences*, 22(7), 2730-2736.
- Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Krueger, F., & Grafman, J. (2005a). The neural basis of human moral cognition. *Nature Review of Neurosciences*, 6, 799-809.
- Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Tovar-Moll, F., Ignacio, F.A., Bramati, I., Caparelli-Daquer, E.M., & Eslinger, P.J. (2005b). The moral affiliations of disgust: A functional MRI study. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 18(1), 68-78.
- Moll, J., Eslinger, P., & Oliveira-Souza, R. (2001). Frontopolar and anterior temporal cortex activation in a moral judgment task: preliminary functional MRI results in normal subjects. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 59, 657-64.
- Moll, J., Krueger, F., Zahn, R., Pardini, M., de Oliveira-Souza, R., & Grafman, J. (2006). Human fronto-mesolimbic networks guide decisions about charitable donations. *Proceedings of the National Academy of Sciences United States of America*, 103(42), 15623-15628.
- Montano, N., Ruscone, T.G., Porta, A., Lombardi, F., Pagani, M., & Malliani, A. (1994). Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*, 90 (4), 1826-1831.
- Morel, B.A. (1860). *Traité des maladies mentales*. En: *Treatise on mental diseases*. Paris: Masson.
- Morrison, S.F. (2001). Differential control of sympathetic outflow. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 281 (3), 683-698.
- Mueser, K.T., Bellack, A.S., Douglas, M.S., & Wade, J.H. (1991). Prediction of social skill acquisition in schizophrenic and major affective disorder patients from memory and symptomatology. *Psychiatry Research*, 37 (3), 281-296.
- Mueser, K.T., Donan, R., Penn, D.L., Blandchard, J.J., Belack, A.S., & Nishith, P. (1996). Emotion recognition and social competence in chronic schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 105, 271-275.
- Murray, R.M. (1994). Neurodevelopment schizophrenia: the rediscovery of dementia praecox. *British Journal of Psychiatry*, 165, 6-12.

- Murray, R.M., & Lewis, S.W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal*, 295 (6600), 681-682.
- Need, A.C., Ge, D., Weale, M.E., Maia, J., Feng, S., Heinzen, E.L., Shianna, K.V., Yoon, W., Kasperaviciūte, D., Gennarelli, M., Strittmatter, W.J., Bonvicini, C., Rossi, G., Jayathilake, K., Cola, P.A., McEvoy, J.P., Keefe, R.S., Fisher, E.M., St Jean, P.L., Giegling, I., Hartmann, A.M., Möller, H.J., Ruppert, A., Fraser, G., Crombie, C., Middleton, L.T., St Clair, D., Roses, A.D., Muglia, P., Francks, C., Rujescu, D., Meltzer, H.Y., & Goldstein, D.B. (2009). A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genetics*, 5 (2), e1000373, doi: 10.1371/journal.pgen.1000373. Errata en: *PLoS Genetics*, 5 (3), doi: 10.1371/annotation/e0196ebb-de40-453f-8f8c-791b126618da.
- Newman, L.S. & Uleman, J.S. (1993). When are you what you did? Behavior identification and dispositional inference in person memory, attribution, and social judgment. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 19, 513-525.
- Nichols, S., & Mallon, R. (2006). Moral dilemmas and moral rules. *Cognition*, 100 (3), 530-542.
- Nielssen, O., & Large, M. (2010). Rates of homicide during the first episode of psychosis and after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36 (4), 702-712.
- Niendam, T.A., Bearden, C.E., Rosso, I.M., Sanchez, L.E., Hadley, T., Nuechterlein, K.H., & Cannon, T.D. (2003). A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2060-2062.
- Nuechterlein, K.H., & Dawson, M.E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 300-311.
- Nuechterlein, K.H., Green, M., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F.J., Gold, J.M., Goldberg, T., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Weinberger, D.R., Young, A.S., Zalcman, S., & Marder, S.R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: Test selection, reliability and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165 (2), 203-213.
- Nuechterlein, K.H., Subotnik, K.L., Green, M.F., Ventura, J., Asarnow, R.F., Gitlin, M.J., Yee, C.M., Gretchen-Doorly, D., & Mintz, J. (2011). Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 33-40.
- O'Leary, D.S., Flaum, M., Kesler, M.L., Flashman, L.A., Arndt, S., & Andreasen, N.C. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 12, 4-15.
- Obiols, J.E., Subirá, S., & Barrantes-Vidal, N. (1999). Teoría del neurodesarrollo y signos precoces de la esquizofrenia. En: Saiz, J. (ed.), *La Esquizofrenia. Enfermedad del Cerebro y Reto Social*. Colección Psiquiatría Médica. Barcelona: Masson.

- Ochner, K.N. (2008). The social-emotional processing stream: five constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Psychiatry*, 64 (1), 48-61.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., & Tank, D.W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87 (24), 9868-9872.
- Ogawa, S., Tank, D.W., Menon, R., Ellermann, J.M., Kim, S.G., Merkle, H., & Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89 (13), 5951-5955.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). *CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Trastornos Mentales y del Comportamiento: Descripciones Clínicas y Pautas para el Diagnóstico*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Ostrom, T.M. (1984). The sovereignty of social cognition. En: Wyer, R.S., & Srull, T.K. (comp.), *Handbook of Social Cognition* (vol. 1, pp. 1-37). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Ott, S.L., Allen, J., & Erlenmeyer-Kimling, L. (2001). The New York High-Risk Project: observations on the rating of early manifestations of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 105 (1), 25-27.
- Owen, M.J. (2012). Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38 (5), 904-907.
- Palmer, B.W., Heaton, R.K., Paulsen, J.S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M.J., Zisook, S., & Jeste, D.V. (1997). It is possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11 (3), 437-46.
- Paradiso, S., Andreasen, N.C., Crespo-Facorro, B., O'Leary, D.C., Watkins, G.L., Boles Ponto, L.L., & Hichwa, R.D. (2003). Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emissions tomography. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1775-1783.
- Patterson, T.L., Goldman, S., McKibbin, C.L., Hughs, T., & Jeste, D.V. (2001a). UCSD performance-based skills assessment: development of a new measure of everyday functioning for severely mentally ill adults. *Schizophrenia Bulletin*, 27 (2), 235-245.
- Patterson, T.L., Moscona, S., McKibbin, C.L., Davidson K., & Jeste, D.V. (2001b). Social skills performance assessment among older patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 48 (2-3), 351-360.
- Pearlson, G.D., & Folley, B.S. (2008). Endophenotypes, dimensions, risks: is psychosis analogous to common inherited medical illnesses? *Clinical Electroencephalography and Neuroscience*, 39 (2), 73-77.

- Pelphrey, K.A., Viola, R.J., & McCarthy, G. (2004). When strangers pass. *Psychological Science*, 15, 598-603.
- Penadés, R., Boget, T., Salamero, M., Catarineu, S., & Bernardo, M. (1999). Alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia y su modificación. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 27, 198-208.
- Penn, D.L., & Combs, D. (2000). Modification of affect perception deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 46, 217-229.
- Penn, D.L., Corrigan, P.W., Bental, R.P., Racenstein, J.M., & Newman, L.S. (1997a). Social cognition and schizophrenia. *Psychological Bulletin*, 121, 114-132.
- Penn, D.L., Jones, N., & Munt, E.D. (2005). A pilot study of social cognition and interaction training (SCIT) for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 80, 357-359.
- Penn, D.L., Ritchie, M., Francis, J., Combs, D. & Martin, J. (2002). Social perception in schizophrenia: the role of context. *Psychiatry Research*, 109, 149-159.
- Penn, D.L., Spaulding, W., Reed, D., Sullivan, M., Mueser, K.T., & Hope, D.A. (1997b). Cognition and social functioning in schizophrenia. *Psychiatry*, 60 (4), 281-291.
- Perlstein, W.M., Dixit, N.K., Carter, C.S., Noll, D.C., & Cohen, J.D. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 53, 25-38.
- Perner, J. (1991). *Understanding the Representational Mind*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.
- Perner, J., & Wimmer, H. (1985). "John thinks that Mary thinks". Attribution of second-order beliefs by 5-10 year old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 39, 437-471.
- Perry, W., & Braff, D.L. (1998). A multimethod approach to assessing perseverations in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 33 (1-2), 69-77.
- Peters, M., Reimers, S., & Manning, J.T. (2006). Hand preference for writing and associations with selected demographic and behavioral variables in 255.100 subjects: the BBC internet study. *Brain and Cognition*, 62 (2), 177-189.
- Phillips, L.J., McGorry, P.D., Yuen, H.P., Ward, J., Donovan, K., Kelly, D., Francey, S.M., & Yung, A.R. (2007). Medium-term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, 96 (1-3), 25-33.
- Phillips, L.K., & Seidman, L.J. (2008). Emotion processing in persons at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 34 (5), 888-903.
- Phillips, M.L., & David, A.S. (1998). Abnormal visual scan paths: a psychophysiological marker of delusions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 235-245.
- Piaget, J. (1965). *The moral Judgement of the Child*. Nueva York: Free Press.

- Pickup, G.J., & Frith, C.D. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity, and specificity. *Psychological Medicine*, 31, 207-220.
- Pinkham, A.E., & Penn, D.L. (2006). Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skills in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 143 (2-3), 167-178.
- Pinkham, A.E., Penn, D.L., Perkins, D.O., & Lieberman, J.A. (2003). Implications for a neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160 (5), 815-824.
- Pizarro, D.A., & Bloom, P. (2003). The intelligence of the moral intuitions: Comment on Haidt (2001). *Psychological Review*, 110, 193-198.
- Platek, S.M., Keenan, J.P., Gallup, G.G. Jr., & Mohamed, F.B. (2004). Where am I? The neurological correlates of self and the other. *Cognitive Brain Research*, 19, 114-122.
- Pomarol-Clotet, E., Hynes, F., Ashwin, C., Bullmore, E.T., McKenna, P.J., Laws, K.R. (2009). Facial emotion processing in schizophrenia: a non-specific neuropsychological deficit? *Psychological Medicine*, 40 (6), 911-919.
- Pomarol-Clotet, E., Hynes, F., Ashwin, C., Bullmore, E.T., McKeena, P.J., & Laws, K.R. (2010). Facial emotion processing in schizophrenia: A non-specific neuropsychological deficit? *Psychological Medicine*, 40, 911-919.
- Porges, S.W. (1995). Orienting in a defensive world: mammalian modification of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. *Psychophysiology*, 32 (4), 301-318.
- Portin, P., & Alanen, Y.O. (1997). A critical review of genetic studies of schizophrenia. I. Epidemiological and brain studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95 (1), 1-5.
- Povinelli, D.J., Parks, K.A., & Novak, M.A. (1991). Do rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) attribute knowledge and ignorance to others? *Journal of Comparative Psychology*, 105 (4), 318-325.
- Prathikanti, S., & Weinberger, D.R. (2005). Psychiatric genetics-the new era: genetic research and some clinical implications. *British Medical Bulletin*, 73-74, 107-122.
- Premack, D.L., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind?. *Behavior Brain Sciences*, 1, 515-526.
- Price, G., Cercignani, M., Chu, E.M., Barnes, T.R., Barker, G.J., & Joyce Emron, M.A. (2010). Brain pathology in first-episode psychosis: Magnetization transfer imaging provides additional information to MRI measurements of volume loss. *NeuroImage*, 49, 185-192.
- Quinn, W.S. (1989). Actions, intentions, and consequences: The doctrine of doing and allowing. *The philosophical review*, 145, 287-312.
- Radant, A.D., Dobie, D.J., Calkins, M.E., Olincy, A., Braff, D.L., Cadenhead, K.S., Freedman, R., Green, M.F., Greenwood, T.A., Gur, R.E., Gur, R.C., Light, G.A., Meichle, S.P., Millard, S.P., Mintz, J., Nuechterlein, K.H., Schork, N.J., Seidman, L.J., Siever, L.J., Silverman,

- J.M., Stone, W.S., Swerdlow, N.R., Tsuang, M.T., Turetsky, B.I., & Tsuang, D.W. (2010). Antisaccade performance in schizophrenia patients, their first-degree biological relatives, and community comparison subjects: data from the COGS study. *Psychophysiology*, 47 (5), 846-856.
- Rapoport, J.L.; & Gogtay, N. (2011). Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29 (3), 251-258.
- Rempfer, M.V., Hamera, E.K., Brown, C.E., & Cromwell, R.L. (2003). The relations between cognition and the independent living skills of shopping in people with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 117 (2), 103-112.
- Revheim, N., Schechter, I., Kim, D., Silipo, G., Allingham, B., Butler, P., & Javitt, D.C. (2006). Neurocognitive and symptom correlates of daily problema-solving skills in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 283, 237-245.
- Ristau, C.A. (1991). *Cognitive Ethology: The Minds of Other Animals: Essays in honor of Donald R. Griffin*. Mahwah, N.J: Erlbaum.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature Review of Neuroscience*, 2, 661-670.
- Robins, L.N., Wing, J., Wittchen, H.U., & Helzer, J.E. (1988). The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Archives of General Psychiatry*, 45, 1067-1077.
- Rodriguez del Alamo, A., Catalán Alonso, M.J., & Carrasco Marín, L. (2003). FAB: a preliminar Spanish application of the frontal assessment battery to 11 groups of patients. *Revista de Neurología*, 36 (7), 605-608.
- Roncone, R., Falloon, I.R., Mazza, M., De Risio, A., Pollice, R., Necozone, S., Morosini, P., & Casacchia, M. (2002). Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits?. *Psychopathology*, 35, 280-288.
- Ross, E.D. (1998). Hemispheric Control of Facial Expression and Deceitful Behaviors. *American Academy of Neurology, 50th Annual Meeting. Syllabus*, 33-52.
- Ross, E.D., & Monnot, M. (2011). Affective prosody: what do comprehension errors tell us about hemispheric lateralization of emotions, sex and aging effects, and the role of cognitive appraisal, *Neuropsychologia*, 49 (5), 866-877.
- Ross, E.D., Orbelo, D.M., Cartwright, J., Hansel, S., Burgard, M., Testa, J.A., & Buck, R. (2001). Affective-prosodic deficits in schizophrenia: comparison to patients with brain damage and relation to schizophrenic symptoms [corrected]. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 70 (5), 597-604.

- Ross, R., Olincy, A., Harris, J., Sullivan, B., & Radant, A. (2000). Smooth pursuit eye movements in schizophrenia and attention dysfunction: adults with schizophrenia, ADHD, and a normal comparison group. *Biological Psychiatry*, 48 (3), 197-203.
- Rowland, L.M., Spieker, E.A., Francis, A., Barker, P.B., Carpenter, W.T., & Buchanan, R.W. (2009). White matter alterations in deficit schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 34 (6), 1514-1522.
- Roy, C.S., & Sherrington, C.S. (1890). On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *Journal of Physiology*, 11 (1-2), 85-158.17.
- Royzman, E., & Baron, J. (2002). The preference from indirect harm. *Social Justice Research*, 15, 165-184.
- Ruble, D.N. (1983). The development of social-comparison processes and their role in achievement related self-socialization. En: E.T. Higgins, D.N. Ruble, & W. Hartup (comp.), *Social cognition and social development* (pp. 134-157). Nueva York: Cambridge University Press.
- Ruby, P., & Decety, J. (2001). Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nature Neuroscience*, 4, 546-550.
- Ruby, P., & Decety, J. (2003). What you believe versus what you think they believe? A neuroimaging study of conceptual perspective taking. *European Journal of Neuroscience*, 17, 2475-2480.
- Rund, B.R. (1998). A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 425-435.
- Rund, B.R., & Borg, N.E. (1999). Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psiquiatrica Scandinavica*, 100, 85-95.
- Russell, T.A., Rubia, K., Bullmore, E.T., Soni, W., Suckling, J., Brammer, M.J., Simmons, A., Williams, S.C., & Sharma, T. (2000). Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *American Journal of Psychiatry*, 157, 2040-2042.
- Sack, H. (1999). Aspectos genéticos de las enfermedades comunes. En: Sack, G. (ed.), *Genética médica* (pp. 195-210). México: McGraw-Hill.
- Salovey, P., & Sluyter, D.J. (1997). *Emotional Development and Emotional Intelligence*. Nueva York: Basic Books.
- Sanfey, A.G., Rilling, J.K., Aronson, J.A., Nystrom, L.E., & Cohen, J.D. (2003). The neural basis of economic decision-making in the Ultimatum Game. *Science*, 300, 1755-1758.
- Sarasola, D., Calcagno, M.L., Sabe, L., Caballero, A., & Manes, F. (2004). Utilidad del Addenbrooke's Cognitive Examination en Español para el Diagnóstico de Demencia y para la diferenciación entre la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia Frontotemporal. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 4, 1-11.

- Sarfati, Y., & Hardy-Baylé, M.C. (2002). Could cognitive vulnerability identify high-risk subjects for schizophrenia? *American Journal of Medical Genetics*, 114 (8), 893-897.
- Sarfati, Y., Hardy-Baylé, M., Brunet, E., & Widlöcher, D. (1999). Investigating theory of mind in schizophrenia: influence of verbalization in disorganized and non-disorganized patients. *Schizophrenia Research*, 37, 183-190.
- Sarfati, Y., Hardy-Baylé, M.C., Nadel, J., Chevalier, J.F., & Widlocher, D. (1997). Attribution of mental states to others in schizophrenic patients. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2, 1-17.
- Sass, H. (1987). The classification of schizophrenia in the different diagnostic systems. En: Häfner, H., Gattaz, W.F., & Janzarik, W. (eds.), *Search for the Causes of Schizophrenia*, (pp. 19-28). Berlín: Springer-Verlag.
- Saxe, R. (2006). Uniquely human social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, 16 (2), 235-239.
- Saxe, R., & Baron-Cohen, S. (2006). The neuroscience of mind. *Social Neuroscience*, 1 (3-4), 1-9.
- Saxe, R., Carey, S., & Kanwisher, N. (2004). Understanding other minds: Linking developmental psychology and functional neuroimaging. *Annual Review of Psychology*, 55, 87-124.
- Saxe, R., & Wexler, A. (2005). Making sense of another mind: The role of the right temporoparietal junction. *Neuropsychology*, 43, 1391-1399.
- Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E., Mozley, P.D., Mozley, L.H., Resnick, S.M., Kester, D.B., & Stafiniak, P. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, 48, 618-624.
- Schenkel, L.S., Spaulding, W.D., & Silverstein, S.M. (2005). Poor premorbid social functioning and the theory of mind deficit in schizophrenia: evidence of reduced context processing? *Journal of Psychiatric Research*, 39, 499-508.
- Schmidt, S., Mueller, D., & Roeder, V. (2011). Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: Empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophrenia Bulletin*, 37, 41-54.
- Schneider, F., Gur, R.C., Gur, R.E., & Shtasel, D.L. (1995). Emotional processing in schizophrenia: Neurobehavioral probes in relation to psychopathology. *Schizophrenia Research*, 17, 67-75.
- Schneider, K. (1950). *Klinische Psychopathologie*, 8.^a ed. En: Hamilton, M.W., & Anderson, E.W. (1959). *Clinical Psychopathology*. Nueva York: Grune & Stratton.
- Selemon, L.D., & Goldman-Rakic, P.S. (1999). The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45 (1), 17-25.
- Sergi, M.J., Green, M.F., Widmark, C., Reist, C., Erhart, S., Braff, D.L., Kee, K.S., Marder, S.R., & Mintz, J. (2007). Social cognition [corrected] and neurocognition: effects of risperidone, olanzapine, and haloperidol. *American Journal of Psychiatry*, 164 (10), 1585-1592.

- Sergi, M.J., Rassovsky, Y., Nuechterlein, K.H., & Green, M.F. (2006). Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 163, 448-454.
- Sharma, T., & Antonova, L. (2003). Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences and future treatment. *The Psychiatric Clinics of North America*, 26, 25-40.
- Shergill, S.S., Samson, G., Bays, P.M., Frith, C.D., & Wolpert, D.M. (2005). Evidence for sensory prediction deficits in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 162 (12), 2384-2386.
- Siegal, M., Carrington, J., & Radel, M. (1996). Theory of mind and pragmatic understanding following right hemisphere damage. *Brain Language*, 53, 40-50.
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., & Gur, R.C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1809-1816.
- Skuse, D.H. (2001). Endophenotypes and child psychiatry. *British Journal of Psychiatry*, 178, 395-396.
- Sponheim, S.R., Steele, V.R., & McGuire, K.A. (2004). Verbal memory processes in schizophrenia patients and biological relatives of schizophrenia patients: intact implicit memory, impaired explicit recollection. *Schizophrenia Research*, 71, 339-348.
- Staal, W.G., Hijman, R., Hulshoff Pol, H.E., & Kahn, R.S. (2000). Neuropsychological dysfunctions in siblings discordant for schizophrenia. *Psychiatry Research*, 95 (3), 227-35.
- Stone, V.E., Baron-Cohen, S., Calder, A., Keane, J., & Young, A. (2003). Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia*, 41, 209-220.
- Stone, V.E., Baron-Cohen, S., & Knight, R.T. (1998). Frontal Lobe Contributions to Theory of Mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10 (5), 640-656.
- Stone, W.S., Giuliano, A.J., Tsuang, M.T., Braff, D.L., Cadenhead, K.S., Calkins, M.E., Dobie, D.J., Faraone, S.V., Freedman, R., Green, M.F., Greenwood, T.A., Gur, R.E., Gur, R.C., Light, G.A., Mintz, J., Nuechterlein, K.H., Olincy, A., Radant, A.D., Roe, A.H., Schork, N.J., Siever, L.J., Silverman, J.M., Swerdlow, N.R., Thomas, A.R., Tsuang, D.W., Turetsky, B.I., & Seidman, L.J. (2011). Group and site differences on the California Verbal Learning Test in persons with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophrenia Research*, 128 (1-3), 102-110.
- Strachan, T., & Read, A. (1999). Complex diseases: theory and results. En: Strachan, T., Read, A. (eds.). *Human Molecular Genetics*. (pp. 445-464). Nueva York: Wiley-Liss.
- Suddendorf, T. (1999). The rise of the metamind. En: Corballis, M.C., & Lea, S. (comp.), *The descent of Mind. Psychological perspectives on Hominid Evolution* (pp. 218-260). Londres: Oxford University Press.

- Sullivan, G., Marder, S.R., Liberman, R.P., Donahoe, C.P., & Mintz, J. (1990). Social skills and relapse history in outpatient schizophrenics. *Psychiatry*, 60, 340-345.
- Sullivan, K., Winner, E., & Hopfield, N. (1995). How children tell lie from joke: The role of second order mental state attribution. *British Journal of Developmental Psychology*, 13, 191-204.
- Sumich, A., Chitnis, X.A., Fannon, D.G., O'Ceallaigh, S., Doku, V.C., Falrowicz, A., Marshall, N., Matthew, V.M., Potter, M., & Sharma, T. (2002). Temporal lobe abnormalities in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 159 (7), 1232-1235.
- Takahashi, T., Suzuki, M., Zhou, S.Y., Tanino, R., Hagino, H., Niu, L., Kawasaki, Y., Seto, H., & Kurachi, M. (2006). Temporal lobe gray matter in schizophrenia spectrum: a volumetric MRI study of the fusiform gyrus, parahippocampal gyrus, and middle and inferior temporal gyri. *Schizophrenia Research*, 87 (13), 116-126.
- Tandon, R., & Greden, J.F. (1989). Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. A model of cholinergic/dopaminergic interactions in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 46 (8), 745-753.
- Thermenos, H.W, Goldstein, J.M., Buka, S.L., Poldrack, R.A., Koch, J.K, Tsuang, M.T., & Seidman, L.J. (2005). The effect of working memory performance on functional MRI in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 74 (2-3), 179-194.
- Tien, A.Y., & Eaton, W.W. (1992). Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for schizophrenia syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 49, 37-46.
- Tomasello, M. (1999). *The cultural origins of Human Cognition*. Cambridge: Harvard University Press.
- Toomey, R., Faraone, S.V., Seidman, L.J., Kremen, W.S., Pepple, J.R., & Tsuang, M.T. (1998). Association of neuropsychological vulnerability markers in relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 31 (2-3), 89-98.
- Torrey, E.F. (2002). Studies of individuals never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophrenia Research*, 58, 101-115.
- Toulopoulou, T., Rabe-Hesketh, S., King, H., Murray, R.M., & Morris, R.G. (2003). Episodic memory in schizophrenic patients and their relatives. *Schizophrenia Research*, 63, 261-271.
- Tranel, D., Vianna, E., Manzel, K., Damasio, H., & Grabowski, T. (2009). Neuroanatomical correlates of the Benton Facial Recognition Test and Judgment of Line Orientation Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31 (2), 219-233.
- Trivers, R.L. (1971). The evolution of reciprocal altruism. *The Quarterly Review of Biology*, 46, 35-57.
- Tsuang, M., & Faraone, S.V. (2000). The frustrating search for schizophrenia genes. *American Journal of Medical Genetics*, 97 (1), 1-3.

- Turetsky, B.I., Calkins, M.E., Light, G.A., Olincy, A., Radant, A.D., & Swerdlow, N.R. (2007). Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophrenia Bulletin*, 33 (1), 69-94.
- Turiel, E. (1983). *The development of social knowledge: Morality and convention*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Twamley, E.W., Jeste, D.V., & Bellack, A.S. (2003). A review of cognitive training in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29 (2), 359-382.
- Van Overwalle, F., & Baetens, K. (2009). Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *NeuroImage*, 48 (3), 564-584.
- Vauth, R., Rusch, N., Wirtz, M. & Corrigan, P.W. (2004). Does social cognitive influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Research*, 128, 155-165.
- Velligan, D.I., Bow-Thomas, C., Mahurin, R.K., Miller, A.L., & Halgunseth, L.C. (2000). Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 188, 518-524.
- Velligan, D.I., Diamond, P., Glahn, D.C., Ritch, J., Maples, N., Castillo, D., & Miller, A.L. (2007). The reliability and validity of the Test of Adaptive Behavior in Schizophrenia (TABS). *Psychiatry Research*, 151 (1-2), 55-66.
- Velligan, D.I., Rubin, M., Fredrick, M.M., Mintz, J., Nuechterlein, K.H., Schooler, N.R., Jaeger, J., Peters, N.M., Buller, R., Marder, S.R., & Dube, S. (2012). The Cultural Adaptability of Intermediate Measures of Functional Outcome in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38 (3), 630-641.
- Vigo, D.E., Dominguez, J., Guinjoan, S.M., Scaramal, M., Ruffa, E., Solernó, J., Siri, L.N., & Cardinali, D.P. (2010). Nonlinear analysis of heart rate variability within independent frequency components during the sleep-wake cycle. *Autonomic Neuroscience*, 154 (1-2), 84-88.
- Volz, H., Gaser, C., Hager, F., Rzanny, R., Pönisch, J., Mentzel, H., Kaiser, W.A., & Sauer, H. (1999). Decreased frontal activation in schizophrenics during stimulation with the continuous performance test a functional magnetic resonance imaging study. *European Psychiatry*, 14, 17-24.
- Völlm, B.A., Taylor, A.N., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Deakin, J.F., & Elliot, R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*, 29, 90-8.
- Vos, S.J., van Rossum, I.A., Verhey, F., Knol, D.L., Soininen, H., Wahlund, L.O., Hampel, H., Tsolaki, M., Minthon, L., Frisoni, G.B., Froelich, L., Nobili, F., van der Flier, W., Blennow, K., Wolz, R., Scheltens, P., & Visser, P.J. (2013). Prediction of Alzheimer disease in subjects with amnesic and nonamnesic MCI. *Neurology*, 80 (12), 1124-1132.

- Weschler, D. (1997). *The Weschler Memory Scale*, 3.^a ed. San Antonio: Psychological Corp (Harcourt).
- Weinberger, D.R. (2002). Biological phenotypes and genetic research on schizophrenia. *World Psychiatry*, 1 (1), 2-6.
- Weinberger, D.R., & Marenco, S. (2003). Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder: a review of the concept. En: Hirsch, S.R., & Weinberger, D.R. (eds.). *Schizophrenia*. Londres: Blackwell.
- Wellman, H.M., Cross, D., & Watson, J. (2001). Meta-analysis of theory of mind development: the truth about false belief. *Child Development*, 72, 655-684.
- White, T., & Stern, R.A. (2003). *Neuropsychological Assessment Battery: Psychometric and Technical Manual*. Lutz, Fla: Psychological Assessment Resources.
- Williams, L.M., Das, P., Harris, A.W., Liddell, B.B., Brammer, M.J., Olivieri, G., Skerrett, D., Phillips, M.L., David, A.S., Peduto, A., & Gordon, E. (2004). Dysregulation of arousal and amygdale-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161, 480-489.
- Wilson, S.M., Saygin, A.P., Sereno, M.I., & Iacoboni, M. (2004) Listening to speech activates motor areas involved in speech production. *Nature Neuroscience*, 7, 701-702.
- Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13, 103-128.
- Windmann, S., Kirsch, P., Mier, D., Stark, R., Walter, B., Güntürkün, O., & Vaitl, D. (2006). On framing effects in decision making: linking lateral versus medial orbitofrontal cortex activation to choice outcome processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18 (7), 1198-1211.
- Winner, E., Brownell, H., Happé, F., Blum, A., & Pincus, D. (1998). Distinguishing lies from jokes: theory of mind deficits and discourse interpretation in right hemisphere brain-damage patients. *Brain Language*, 62, 89-106.
- Wischniewski, J., & Brüne, M. (2011). Moral reasoning in schizophrenia: an explorative study into economic decision making. *Cognitive Neuropsychiatry*, 25, 1-16.
- Woods, T. (1998). Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *American Journal of Psychiatry*, 155 (12), 1661-1670.
- Woodward, T.S., Ruff, C.C., Thornton, A.E., Moritz, S., & Liddle, P.F. (2003). Methodological considerations regarding the association of Stroop and verbal fluency performance with the symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 61 (2-3), 207-214.
- Wuerker, A.M. (1994). Relational control patterns and expressed emotion in families of persons with schizophrenia and bipolar disorder. *Family Process*, 33 (4), 389-407.
- Wyer, R.S., & Carlston, D.E. (1979). *Social cognition, inference, and attribution*. Hillsdale: N.J. Erlbaum.

- Wykes, T., Reeder, C., Corner, J., Williams, C., & Everitt, B. (1999). The effects of neurocognitive processing in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 291, 307.
- Wykes, T., Stuart, T., & Katz, R. (1990). The prediction of rehabilitation success after three years: the use of social symptom, and cognitive variables. *British Journal of Psychiatry*, 157, 865-870.
- Wynn, J.K., Sugar, C., Horan, W.P., Kern, R., & Green, M.F. (2010). Mismatch negativity, social cognition, and functioning in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 67 (10), 940-947.
- Young, L., Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Hauser, M., & Damasio, A. (2010a) Damage to ventromedial prefrontal cortex impairs judgment of harmful intent. *Neuron*, 65, 845-851.
- Young, L., Camprodon, J.A., Hauser, M., Pascual-Leone, A., & Saxe, R. (2010b). Disruption of the right temporoparietal junction with transcranial magnetic stimulation reduces the role of beliefs in moral judgments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 6753-6758.
- Young, L., Cushman, F., Hauser, M., & Saxe, R. (2007). The neural basis of the interaction between theory of mind and moral judgment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(20), 8235-8240.
- Young, L., & Koenigs, M. (2007). Investigating emotion in moral cognition: a review of evidence from functional neuroimaging and neuropsychology. *British Medical Bulletin*, 84, 69-79.
- Yung, A.R., & McGorry, P.D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 353-370.

8. Anexos

Tabla 1: Análisis de sustracción emoción – género.

Tabla 1.A: Paradigma del test de emociones básicas (TEB).

Región	Tamaño de la zona activa (n voxels)	Coordenadas			Valor t
		x	y	z	
Pacientes					
Circ. fusiforme izquierda	979	-44	-52	-20	8.57
Circ. precentral izquierda	593	-36	-2	30	7.58
Circ. frontal media izquierda		-48	22	28	6.12
Circ. frontal inferior izquierda	338	-46	16	2	6.91
Circ. temporal superior izquierda	562	-50	-48	8	6.21
Circ. fusiforme derecha	621	46	-56	-10	5.73
Circ. occipital inferior derecha		40	-80	-6	5.64
Circ. frontal inferior derecha	179	52	20	22	5.36
Circ. frontal media derecha		56	28	26	4.74
Circ. precentral derecha	100	42	0	38	5.14
Hermanos					
Cerebelo izquierdo (Túber)	290	-38	-70	-28	7.93
Circ. frontal superior izquierda	463	-6	12	54	7.01
Cerebelo derecho (Declive)		30	-84	-18	6.55
Circ. occipital inferior izquierda		-38	-90	-4	5.84
Controles					
Circ. frontal media derecha	672	42	16	28	7.88
Circ. precentral derecha		34	-4	32	6.23
Circ. occipital media derecha	173	30	-94	2	6.61
Circ. occipital inferior derecha		42	-86	-8	5.13
Circ. precentral izquierda	1190	-32	-2	32	6.38
Circ. frontal inferior izquierda		-48	12	22	4.19
Circ. frontal media izquierda		-42	30	12	4.66
Circ. occipital inferior izquierda	195	-36	-90	-12	4.97

Se muestran valores significativos a un umbral de $p < 0.001$ (sin corrección de comparaciones múltiples) combinado con un tamaño mínimo de zona activa de 10 vóxeles. Circ.: circunvolución.

Tabla 1.B: Paradigma de teoría de la mente en caras (ToM-C).

Región	Tamaño de la zona activa (n voxels)	Coordenadas			Valor t
		x	y	z	
Pacientes					
Circ. fusiforme izquierda	5104	-44	-52	-24	11.04
Circ. occipital media izquierda		-26	-82	20	10.54
Lób. parietal superior izquierdo		-26	-66	50	8.27
Circ. temporal superior izquierda		-52	-52	10	7.97
Circ. frontal media izquierda	4937	-44	20	26	10.16
Circ. precentral izquierda		-44	2	36	8.53
Circ. frontal inferior izquierda		-30	24	-4	8.11
Circ. frontal medial izquierda	1537	-2	28	46	10.07
Circ. frontal superior izquierda		-6	16	48	8.44
Ínsula derecha	604	34	22	0	8.66
Circ. frontal inferior derecha		48	22	-14	4.42
Circ. frontal inferior derecha		50	24	14	6.12
Circ. frontal media derecha		44	4	38	5.47
Lób. parietal superior derecho	411	28	-60	50	5.89
Cerebelo derecho (Pyramis)	438	26	-66	-30	4.55
Circ. occipital inferior derecha		40	-84	-12	4.47
Precúneo derecho	305	30	-70	24	5.35
Circ. occipital media derecha		30	-76	18	5.2
Hermanos					
Lób. parietal superior izquierdo	6297	-26	-62	44	10.88
Cúneo izquierdo		-26	-78	26	9.26
Circ. frontal media izquierda	4141	-50	14	32	9.75
Circ. precentral izquierda		-38	0	30	8.04
Circ. frontal media izquierda		-38	4	54	7.14
Circ. frontal inferior izquierda		-48	22	-6	5.43
Circ. frontal media derecha	1003	52	30	28	7.74
Circ. frontal inferior derecha	524	36	26	-6	7.24
Circ. frontal superior derecha	1243	4	14	54	7.19
Circ. frontal superior izquierda		-2	-8	-60	6.92

Región	Tamaño de la zona activa (n voxels)	Coordenadas			Valor t
		x	y	z	
<i>Hermanos</i>					
Circ. frontal media derecha	395	36	8	54	7.09
Mesencéfalo derecho (núcleo rojo)	199	4	-26	-10	6.86
Culmen izquierdo		-6	-28	-10	5.74
Circ. temporal media izquierda	560	-52	-42	2	6.79
Circ. temporal superior izquierda		-46	-48	14	4.76
<i>Controles</i>					
Circ. frontal inferior izquierda	2519	-46	14	22	10.39
Circ. frontal inferior izquierda		-50	28	6	6.82
Circ. frontal inferior derecha	1048	58	26	18	8.17
Circ. frontal media derecha		44	16	24	6.46
Circ. temporal media izquierda	389	-56	-44	-2	6.92
Circ. temporal superior izquierda		-52	-50	14	5.47
Circ. occipital inferior izquierda	1341	-36	-88	-8	6.76
Circ. fusiforme izquierdo		-32	-54	-14	6.17
Cerebelo izquierdo (Túber)		-42	-70	-24	5.91
Circ. occipital inferior derecha	294	34	-88	-6	5.5
Circ. occipital media derecha		32	-92	10	4.09
Circ. frontal inferior derecha	196	36	24	-2	5.17

Se muestran valores significativos a un umbral de $p < 0.001$ (sin corrección de comparaciones múltiples) combinado con un tamaño mínimo de zona activa de 10 vóxeles. Circ.: circunvolución; Lób.: lóbulo.

Tabla 1.C: Test de teoría de la mente en ojos (ToM-O).

Región	Tamaño de la zona activa (n voxels)	Coordenadas			Valor t
		x	y	z	
Pacientes					
Circ. frontal media izquierda	8451	-48	10	34	11.36
Ínsula izquierda		-32	26	10	10.29
Circ. frontal inferior izquierda		-52	22	4	7.17
Circ. frontal superior izquierda		-6	14	54	7.15
Circ. del cíngulo izquierda		-6	14	46	6.56
Circ. temporal media izquierda	1097	-62	-48	2	9.67
Precúneo izquierdo	651	-26	-72	52	9.23
Lób. parietal superior izquierdo		-18	-74	58	6.21
Circ. fusiforme izquierdo	2938	-40	-58	-18	9.01
Circ. occipital inferior izquierdo		-32	-88	-14	7.34
Cerebelo derecho (Túber)	2507	28	-82	-28	7.39
Circ. frontal inferior izquierda	1841	32	26	0	7.13
Circ. frontal media derecha		50	20	26	6.72
Circ. temporal superior derecha	203	48	-40	12	4.84
Circ. frontal medial izquierda	152	-6	50	44	4.7
Precúneo derecho	101	26	-54	48	5.5
Hermanos					
Circ. frontal media izquierda	3416	-54	16	30	10.66
Circ. precentral izquierda		-34	6	36	7.86
Circ. frontal inferior izquierda		-48	40	-12	7.45
Circ. fusiforme izquierdo	3303	-44	-50	-24	9.02
Circ. occipital inferior izquierda		-34	-90	-12	7.82
Circ. occipital media izquierda		-34	-92	4	7.07
Circ. frontal media derecha	343	58	24	28	8.24
Circ. frontal inferior derecha		58	30	16	4.79
Cerebelo derecho (Úvula)	1470	10	-82	-34	8.04
Circ. frontal superior izquierda	509	-6	22	56	7.21

Región	Tamaño de la zona activa (n voxels)	Coordenadas			Valor t
		x	y	z	
Controles					
Circ. frontal inferior izquierda	3120	-52	38	8	9.09
Circ. frontal inferior izquierda		-50	16	24	8.32
Circ. occipital inferior izquierda	543	-32	-92	-14	5.32
Circ. fusiforme izquierda		-36	-76	-10	4.89
Cerebelo izquierdo (Declive)		-42	-74	-20	4.82
Circ. frontal media derecha	475	60	24	22	4.9
Circ. frontal media derecha		56	20	38	4.69

Se muestran valores significativos a un umbral de $p < 0.001$ (sin corrección de comparaciones múltiples) combinado con un tamaño mínimo de zona activa de 10 vóxeles. Circ.: circunvolución; Lób.: lóbulo.

Tabla 2: Análisis de comparación entre grupos

Tabla 2.A: Paradigma del test de emociones básicas (TEB).

Región	Coordenadas			Valor t	Región	Coordenadas			Valor t
	x	y	z			x	y	z	
Pacientes > Controles					Controles > Pacientes				
Circ. postcentral izquierda	-64	-18	22	3.51	Circ. precentral derecha	34	-4	32	3.87
Circ. precentral izquierda	-56	-14	24	3.11	Circ. frontal media derecha	56	18	38	3.45
Circ. postcentral derecha	62	-14	20	3.4	Hipocampo izquierdo	-34	-44	2	3.15
Circ. temporal media derecha	66	-20	-6	3.34	Tálamo izquierdo	-18	-38	12	3.14
Lób. parietal inferior izquierdo	-64	-34	26	3.2	Circ. parahipocampal	30	-48	10	3.01
Circ. del cíngulo derecha	6	-24	42	3.11	Circ. precentral izquierda	-36	-4	30	2.95
Circ. fusiforme izquierdo	-54	-64	-14	2.98					
Ínsula izquierda	-42	-40	18	2.84					
Hermanos > Controles					Controles > Hermanos				
Circ. temporal inferior derecha	60	-52	-12	3.66	Circ. del cíngulo izquierda	-4	-6	28	3.5
Circ. temporal medial derecha	40	-80	28	3.15	Cíngulo anterior derecho	4	34	6	3.08
Precúneo izquierdo	-22	-68	58	3.05	Circ. precentral derecha	30	-2	30	2.99
					Circ. frontal inferior derecha	30	18	30	2.98
					Circ. precentral izquierda	-30	6	32	2.92
					Precúneo izquierdo	-44	-68	50	2.91
					Caudado derecho	22	-34	16	2.84
Pacientes > Hermanos					Hermanos > Pacientes				
Circ. temporal superior izquierda	-56	-50	20	3.7	Circ. frontal media izquierda	-34	44	-12	3.79
Circ. del cíngulo izquierda	-6	-6	26	3.14	Circ. frontal inferior izquierda	-32	28	-20	2.94
Circ. frontal superior derecha	8	62	26	3.02					
Circ. temporal superior derecha	60	-54	26	3.02					
Circ. del cíngulo derecha	4	6	26	2.89					

Se muestran valores significativos a un umbral de $p < 0.005$ (sin corrección de comparaciones múltiples) combinado con un tamaño mínimo de zona activa de 10 vóxeles. Circ.: circunvolución; Lób.: lóbulo.

Tabla 2.B: Paradigma de teoría de la mente en caras (ToM-C).

Región	Coordenadas			Valor t	Región	Coordenadas			Valor t
	x	y	z			x	y	z	
Pacientes > Controles					Controles > Pacientes				
Circ. occipital media izquierda	-54	-68	-10	5.16	Caudado derecho	4	6	16	2.87
Circ. temporal media izquierda	-62	-48	-4	4.11					
Lób. parietal superior izquierdo	-26	-70	52	4.22					
Precúneo izquierdo	-18	-66	60	3.92					
Circ. frontal media izquierda	-6	16	46	4.16					
Cíngulo posterior derecho	32	-70	18	3.61					
Lób. parietal inferior izquierdo	-52	-42	46	3.82					
Ínsula derecha	40	-30	12	3.75					
Circ. temporal transversa derecha	48	-30	12	3.61					
Circ. frontal media izquierda	-26	6	50	3.55					
Circ. temporal superior izquierda	-60	-38	12	3.5					
Circ. del cíngulo derecha	16	-22	48	3.47					
Circ. parahipocampal izquierda	-40	-26	-20	3.37					
Precúneo derecho	22	-64	58	3.19					
Circ. temporal superior izquierda	-52	6	-10	3.19					
Circ. del cíngulo izquierda	-4	-28	46	3.04					
Circ. frontal media izquierda	-26	-6	64	3.06					
Circ. del cíngulo anterior izquierda	-2	10	-12	3.03					
Circ. frontal inferior izquierda	-26	32	-16	2.82					
Hermanos > Controles					Controles > Hermanos				
Circ. frontal media derecha	36	8	52	4.88	Precúneo derecho	18	-54	42	3.39
Circ. occipital media izquierda	-32	-84	20	3.76	Circ. del cíngulo anterior izquierda	2	12	16	3.27
Precúneo izquierdo	-26	-76	30	3.43					
Lób. parietal inferior izquierdo	-64	-32	34	3.74					
Circ. temporal superior izquierda	-64	-36	22	3.7					
Circ. postcentral izquierda	-58	-24	18	3.06					
Circ. frontal media derecha	54	36	20	3.7					

Región	Coordenadas			Valor t	Región	Coordenadas			Valor t
	x	y	z			x	y	z	
Pacientes > Controles					Hermanos > Pacientes				
Circ. temporal superior derecha	66	-20	-4	3.51					
Tálamo izquierdo	-14	-22	-4	3.49					
Circ. parahipocampal derecha	34	-54	-2	3.34					
Circ. precentral derecha	30	-4	72	3.26					
Cíngulo posterior derecho	36	-72	16	3.26					
Circ. fusiforme derecho	-58	-58	-16	3.12					
Tálamo derecho	4	-12	20	2.92					
Circ. frontal medial izquierda	-14	8	54	2.91					
Pacientes > Hermanos					Hermanos > Pacientes				
Circ. frontal superior izquierda	-26	32	52	4.77	Cerebelo izquierdo (amígdala cerebelosa)	-22	-74	-32	3.26
Circ. frontal media izquierda	-32	22	44	4.62	Tálamo derecho	8	-26	6	3.15
Circ. del cíngulo derecha	14	-18	48	3.96					
Precúneo derecho	18	-54	46	3.78					
Circ. del cíngulo izquierda	-10	32	40	3.71					
Lób. parietal inferior izquierdo	-52	-64	44	3.61					
Circ. del cíngulo derecha	12	32	36	3.53					
Cíngulo anterior izquierdo	-6	16	20	3.24					
Precúneo izquierdo	-16	-50	48	3.2					

Se muestran valores significativos a un umbral de $p < 0.005$ (sin corrección de comparaciones múltiples) combinado con un tamaño mínimo de zona activa de 10 vóxels. Circ.: circunvolución; Lób.: lóbulo.

Tabla 2.C: Paradigma de teoría de la mente en ojos (ToM-O).

Región	Coordenadas			Valor t	Región	Coordenadas			Valor t
	x	y	z			x	y	z	
Pacientes > Controles									
Cerebelo derecho	16	-38	-16	4.84					
Circ. del cíngulo derecha	20	-22	44	4.16					
Circ. frontal superior izquierda	-20	32	46	3.63					
Circ. frontal medial izquierda	-6	42	30	3.44					
Circ. frontal media derecha	24	0	64	3.51					
Circ. temporal media izquierda	-62	-48	-2	3.49					
Circ. occipital media izquierda	-32	-80	20	3.41					
Circ. del cíngulo izquierda	-10	-20	40	3.36					
Circ. frontal media izquierda	-22	-8	66	3.25					
Precúneo izquierdo	-24	-74	56	3.11					
Cíngulo posterior izquierdo	-2	-46	26	3.07					
Circ. postcentral derecha	50	-14	48	3.06					
Lób. parietal superior izquierdo	-24	-58	62	3.06					
Circ. temporal superior derecho	66	-24	-4	2.9					
Circ. temporal media derecha	54	-62	35	2.87					
Hermanos > Controles					Controles > Hermanos				
Precúneo izquierdo	-24	-76	58	3.27	Cíngulo posterior derecho	14	-60	18	4.49
Circ. occipital media izquierda	-32	-82	20	2.99	Precúneo derecho	10	-60	34	3.51
Lób. parietal superior derecho	26	-60	70	2.88	Circ. frontal superior derecha	10	40	60	3.53
Circ. del cíngulo izquierda	0	-6	20	2.82	Cíngulo posterior izquierdo	-16	-62	18	3.14
					Circ. frontal inferior derecha	36	12	-26	2.99
Pacientes > Hermanos									
Circ. postcentral izquierda	-26	-36	68	3.72					
Circ. del cíngulo izquierda	0	-52	32	3.72					
Precúneo izquierdo	-12	-44	34	3.46					
Circ. temporal media izquierda	-58	-4	-14	4.27					
Circ. temporal superior izquierda	-64	-18	2	3.87					
Ínsula derecha	44	-16	0	3.84					

Región	Coordenadas			Valor t	Región	Coordenadas			Valor t
	x	y	z			x	y	z	
Pacientes > Hermanos									
Circ. temporal media derecha	60	-12	-12	3.66					
Circ. frontal media derecha	24	30	52	3.67					
Ínsula izquierda	-44	-16	0	3.54					
Circ. frontal superior izquierda	-20	30	46	3.48					
Circ. frontal media izquierda	-28	22	44	3.44					
Circ. frontal inferior izquierda	-32	10	-26	3.23					
Circ. frontal medial derecha	12	60	30	3.23					
Circ. del cíngulo izquierda	-6	20	30	3.22					
Circ. del cíngulo derecha	10	6	42	3.19					
Cíngulo anterior derecho	10	44	2	3.05					
Circ. frontal inferior derecha	36	6	-22	3.05					
Circ. fusiforme derecho	40	-82	-12	2.92					

Se muestran valores significativos a un umbral de $p < 0.005$ (sin corrección de comparaciones múltiples) combinado con un tamaño mínimo de zona activa de 10 vóxels. Circ.: circunvolución; Lób.: lóbulo.

Tabla 3: Análisis de sustracción dilemas morales - dilemas no morales en pacientes con esquizofrenia, hermanos no afectados y controles sanos.

Región	Tamaño de la zona activa (n voxels)	Coordenadas			Valor t
		x	y	z	
Pacientes					
Circ. temporal media derecha (BA39)	38	42	-68	28	6.74
Cíngulo anterior derecho (BA32)	344	2	52	-4	5.15
Circ. frontal medial derecha (BA9)	344	6	48	18	4.86
Cíngulo posterior derecho (BA31)	135	14	-50	24	5.06
Cíngulo posterior izquierdo (BA23)	135	2	-54	20	4.84
Circ. frontal superior derecha (BA8)	116	22	36	44	4.73
Circ. frontal inferior izquierda	44	-50	18	-6	4.65
Caudado derecho	24	12	6	14	4.52
Circ. frontal medial derecha (BA6)	19	2	20	42	4.44
Circ. temporal superior derecha (BA22)	6	40	-54	16	4.22
Familiares					
Circ. frontal medial izquierda (BA8)	170	-10	44	34	5.43
Circ. frontal superior izquierda (BA8)		-24	42	48	4.92
Circ. frontal superior izquierda	16	-10	26	56	4.63
Circ. occipital media izquierda (BA18)	39	-14	-92	20	4.41
Controles					
Ínsula posterior izquierda (BA13)	372	-58	-34	22	7.76
Circ. temporal superior izquierda (BA22)		-60	-28	6	4.73
Circ. frontal inferior derecha (BA13)	422	36	8	-20	5.86
Circ. del cíngulo derecha (BA24)	405	10	24	26	5.82
Circ. frontal medial derecha (BA9)		6	52	24	4.72
Circ. frontal medial izquierda (BA9)		-10	52	18	4.61
Ínsula posterior derecha (BA13)	62	36	-40	20	5.79
Ínsula anterior izquierda (BA13)	16	-30	30	8	4.61
Circ. del cíngulo izquierda (BA24)	7	-8	4	36	4.46
Cíngulo posterior derecho (BA29)	5	16	-44	18	4.23

Se muestran valores significativos a un umbral de $p < 0.05$ (con corrección de comparaciones múltiples). Circ.: circunvolución.

