

# Cognición y Esquizofrenia: De la Neurocognición a la Cognición Social

## *Cognition and Schizophrenia: From Neurocognition to Social Cognition*

Roberto Rodriguez-Jimenez<sup>\*,\*\*</sup> , Helena Fernandez-Garcimartín<sup>\*</sup>, Alexandra Bagney<sup>\*,\*\*</sup>,  
Mónica Dompablo<sup>\*,\*\*</sup>, Iosune Torio<sup>\*</sup>, Cilia Rodríguez<sup>\*</sup>, Francisco Arias Horcajadas<sup>\*</sup>, Javier Rodríguez-Torresano<sup>\*</sup>

### RESUMEN:

Los déficit neurocognitivos en la esquizofrenia han sido descritos desde las primeras descripciones del trastorno. Su influencia en la funcionalidad y en la calidad de vida ha sido puesta de manifiesto en múltiples estudios. La iniciativa Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) del National Institute of Mental Health (NIMH) de Estados Unidos fue puesta en marcha para impulsar el desarrollo de una batería cognitiva de consenso que pudiera ser empleada en ensayos clínicos de fármacos para mejorar la neurocognición en la esquizofrenia. Aunque en el momento de consensuar los diferentes dominios cognitivos que deberían ser incluidos en dicha batería, la denominada cognición social no cumplía con los requisitos para ser incluida, se decidió finalmente incluir este dominio dada la importante relación con la funcionalidad que presentaba. Estudios posteriores han demostrado el acierto de incluir dicho dominio cognitivo, dada la relevancia que la cognición social ha demostrado en relación a la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes con esquizo-

frenia; bien como variable per se, o bien como variable mediadora entre la neurocognición y la funcionalidad.

**Palabras-Clave:** Esquizofrenia; Cognición; Cognición Social; Funcionalidad; Calidad de Vida; MCCB; MATRICS.

### 1. DÉFICITS NEUROCOGNITIVOS EN LA ESQUIZOFRENIA

La neurocognición puede definirse como los procesos de enlazar y evaluar información<sup>1</sup> e incluye habilidades como velocidad de procesamiento, atención, aprendizaje y memoria verbal y visual, memoria de trabajo, o razonamiento y resolución de problemas<sup>2,3</sup>.

Desde las primeras descripciones de la esquizofrenia, el déficit cognitivo se ha considerado como un síntoma cardinal del trastorno<sup>4,5</sup>. Hoy en día, numerosos estudios han evidenciado la existencia de un déficit cognitivo<sup>6-8</sup>, que aparece ya desde el inicio de la enfermedad<sup>9</sup>. Además, este déficit no sólo se ha descrito en pacientes esquizofrénicos de larga evolución, sino también en pacientes con un primer epi-

\* Servicio de Psiquiatría, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid, España  [roberto.rodriguez.jimenez@gmail.com](mailto:roberto.rodriguez.jimenez@gmail.com).

\*\* Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), España.

sodio psicótico<sup>10-12</sup>, pacientes en remisión<sup>13,14</sup>, pacientes libres de tratamiento neuroléptico<sup>15,16</sup>, sujetos de alto riesgo para desarrollar un trastorno esquizofrénico<sup>17-19</sup>, y hermanos sanos de pacientes con esquizofrenia<sup>20</sup>.

Respecto a la evolución del deterioro neurocognitivo en la esquizofrenia, mientras que en pacientes institucionalizados mayores de 65 años parece existir un deterioro progresivo de la función cognitiva<sup>21-24</sup>, en pacientes con esquizofrenia más jóvenes se ha encontrado una estabilidad del funcionamiento cognitivo en estudios longitudinales con seguimiento de hasta 10 años<sup>14,25-30</sup>.

## 2. INFLUENCIA DE LOS DÉFICIT NEUROCOGNITIVOS EN LA FUNCIONALIDAD/CALIDAD DE VIDA

Más allá del deterioro cognitivo, los pacientes con esquizofrenia experimentan déficit severos en su funcionalidad, que se manifiestan en diversas áreas como el mantenimiento de relaciones interpersonales, la capacidad para ser independiente para las actividades de la vida diaria, y el desempeño de actividades placenteras y de ocio<sup>31-35</sup>. Actualmente, se considera que la capacidad funcional y la calidad de vida son objetivos terapéuticos fundamentales en la esquizofrenia<sup>36-39</sup>. Aunque la calidad de vida tiene factores predictores de gran importancia como la clínica negativa, y en menor grado, la clínica depresiva y la clínica positiva, existen trabajos que muestran que la neurocognición también tiene una influencia en la calidad de vida y evolución funcional de la esquizofrenia<sup>7,40-46</sup>. Se ha señalado que la neurocognición podría explicar entre el 20% y el 60% de

la varianza en la funcionalidad del paciente, y que podría ser un mejor predictor de la funcionalidad que otros síntomas característicos de la enfermedad<sup>41,45</sup>.

De manera más reciente se ha estudiado la posible relación diferencial entre diferentes dominios cognitivos y la calidad de vida. En un metanálisis de Tolman y Kurtz se señalan como dominios significativamente asociados a la calidad de vida la capacidad y aprendizaje verbal, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, y las funciones ejecutivas<sup>46</sup>. En otro metanálisis más reciente, Fett y colaboradores revisaron publicaciones sobre las diferentes asociaciones entre los dominios cognitivos afectados en la esquizofrenia y los dominios de funcionalidad. Encontraron que las asociaciones más fuertes entre neurocognición y funcionalidad se daban entre fluencia verbal y funcionamiento en la comunidad, y entre memoria verbal y visual y comportamiento social en el entorno<sup>47</sup>.

## 3. INICIATIVA MEASUREMENT AND TREATMENT RESEARCH TO IMPROVE COGNITION IN SCHIZOPHRENIA (MATRICS)

Aunque clásicamente se ha señalado la existencia de un mayor deterioro en las funciones atencionales, las funciones mnésicas, y las funciones ejecutivas en los pacientes con esquizofrenia<sup>7,25,33,48-50</sup>, numerosos trabajos señalan que hay una disfunción también en otros dominios cognitivos. Revisando la literatura en este campo se objetiva la falta de consenso a la hora de conceptualizar los diferentes dominios cognitivos afectados,

así como para seleccionar las pruebas que evalúan dichos dominios. Todo ello ha dificultado la investigación en este campo, y ha supuesto un importante freno a la hora de diseñar estudios de fármacos que potencialmente actúen sobre la disfunción cognitiva en la esquizofrenia. Como respuesta a esta situación, desde el *National Institute of Mental Health* (NIMH) de Estados Unidos, la iniciativa *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) fue diseñada para impulsar el desarrollo de una batería cognitiva de consenso que pudiera ser empleada en ensayos clínicos de fármacos que mejoren la cognición en esquizofrenia. En una primera fase, Nuechterlein y colaboradores tras una revisión de la literatura y realizando análisis factoriales señalaron siete dominios cognitivos afectados en la esquizofrenia que podrían ser incluidos en la batería cognitiva: Velocidad de procesamiento, Atención/vigilancia, Memoria de trabajo, Aprendizaje y memoria visual, Aprendizaje y memoria verbal, Razonamiento y resolución de problemas, y Comprensión verbal. Sin embargo, dado que este último dominio es resistente al cambio, no se consideró apropiado incluirlo en una batería diseñada para ser sensible al cambio cognitivo. Finalmente, se planteó la inclusión de un último dominio, Cognición social, a pesar de que dicho dominio no aparecía en los estudios de análisis factoriales debido a su recién

te introducción en la literatura científica, y a que las medidas de cognición social en esquizofrenia empleadas por los diferentes grupos de investigación no habían sido aún estandarizadas<sup>51,52</sup>. Sin embargo, los datos preliminares apuntaban a que la cognición social se encontraba relacionada con el pronóstico funcional en pacientes con esquizofrenia, y podía actuar como una variable mediadora entre la neurocognición y la funcionalidad. Otro hallazgo que apoyaba su inclusión en la batería cognitiva fue el descubrimiento a partir de estudios de neuroimagen de que algunas medidas de cognición social, como la percepción del afecto expresado facialmente, podrían tener un sustrato neural diferente al de otros dominios cognitivos<sup>53-58</sup>. De esta manera, el Comité de Neurocognición de MATRICS añadió finalmente el dominio Cognición Social a la batería en proyecto. En una segunda fase, se desarrolló la batería *MATRICS Consensus Cognitive Battery* (MCCB)<sup>59,60</sup> para evaluar estos siete dominios cognitivos. Esta batería incluye diez test neuropsicológicos seleccionados en base a la fiabilidad test-retest, la utilidad como medida repetida, la relación con el pronóstico funcional, la potencial capacidad de cambio en respuesta a agentes farmacológicos, la practicabilidad por parte del entrevistador y la tolerabilidad por parte del paciente<sup>59</sup>. En la tabla 1 se señalan los 7 dominios cognitivos de la MCCB, y las pruebas que evalúan dichos dominios.

**Tabla I:** Dominios cognitivos de la MCCB y pruebas correspondientes a la evaluación de cada dominio.

<b>Velocidad de procesamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trail Making Test, Parte A</li> <li>• Subtest de codificación de símbolos de la Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia</li> <li>• Fluencia verbal semántica: animales</li> </ul>
<b>Atención/Vigilancia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CPT-Versión de pares idénticos (CPT-IP)</li> </ul>
<b>Memoria de trabajo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Span espacial de la Weschler Memory Scale-III</li> <li>• Letter-Number Span (LNS)</li> </ul>
<b>Aprendizaje verbal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hopkins Verbal Learning Test-R (HVL-R)</li> </ul>
<b>Aprendizaje Visual</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brief Visuospatial Memory Test-R (BVMT-R)</li> </ul>
<b>Razonamiento y resolución de problemas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subtest de laberintos de la Neuropsychological Assessment Battery (NAB)</li> </ul>
<b>Cognición Social</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control Emocional del Test de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT)</li> </ul>

En una siguiente fase en el desarrollo de la MCCB se planteó la necesidad de llevar a cabo un proceso de estandarización y obtención de datos normativos que permitieran interpretar los resultados de la batería adecuadamente. En 2008, Kern y colaboradores obtuvieron en Estados Unidos los datos normativos para examinar los efectos de la edad, el género y el nivel educativo en los diferentes dominios cognitivos. De esta manera, se encontró que los sujetos más jóvenes rendían mejor que los más mayores en 6 de los 7 dominios (únicamente no existía efecto de la edad en el dominio Aprendizaje verbal), y en el Índice cognitivo global. En cuanto al nivel educativo, se encontró que a mayor nivel educativo se obtenía un mejor rendimiento en los siete dominios y en el Índice cognitivo global. Por último, respecto al género, se encontró que los varones tenían un mejor rendimiento en

Razonamiento y resolución de problemas y en Memoria de trabajo, mientras que las mujeres tenían un mejor rendimiento en Aprendizaje verbal, no existiendo diferencias en el resto de dominios, ni en el Índice cognitivo global<sup>60</sup>. Tras la publicación de la MCCB, se señaló la dificultad en la extrapolación de los datos normativos a diferentes países debido a la necesidad de traducción de los diferentes tests, así como a las influencias culturales<sup>61</sup>. Por ello, se planteó la necesidad de traducir la batería a diferentes idiomas y de llevar a cabo un proceso de estandarización y obtención de datos normativos para los diferentes países. Nuestro grupo (Hospital Universitario 12 de Octubre) llevó a cabo el proceso de estandarización de la MCCB en España<sup>62</sup>, en coordinación con los Presidentes del Comité de Neurocognición de MATRICS (K. Nuechterlein y M. Green), y con la colaboración de otros 2 grupos en España

(Hospital Clínico Universitario/Universidad de Zaragoza y Hospital Virgen de la Luz, Cuenca). En dicho proceso, la MCCB traducida al español se administró a 210 voluntarios sanos procedentes de las 3 ciudades participantes. La muestra fue estratificada por edad, género y nivel educativo de la misma manera que en el estudio de Kern y colaboradores<sup>60</sup>. Los resultados indicaron una influencia significativa de la edad, el género y la educación en los datos normativos para la MCCB en España, que fueron comparables a los efectos descritos en la versión estandarizada en inglés en Estados Unidos. En la muestra española, se encontró un peor rendimiento a mayor edad en todos los dominios cognitivos, excepto en Cognición Social, así como en el Índice cognitivo global. En cuanto al género, los varones obtuvieron un mejor rendimiento en Razonamiento y resolución de problemas, Memoria de trabajo (resultados similares a los obtenidos por Kern y colaboradores<sup>60</sup>) y Atención/vigilancia. Las mujeres rindieron mejor en Cognición Social. Por último, respecto al nivel educativo, un menor nivel educativo se asoció a un peor rendimiento en los 7 dominios cognitivos y en el Índice cognitivo global<sup>62</sup>. El hecho de que los datos normativos en ambos países sean comparables, y que las variables edad, género y nivel educativo tengan una influencia similar en los diferentes dominios, apoya la fortaleza de la MCCB para ser utilizada en diferentes países.

#### 4. COGNICIÓN SOCIAL

La Cognición Social hace referencia al conjunto de operaciones mentales que subyacen a las

interacciones sociales, como percibir, interpretar y generar respuestas ante las intenciones, emociones, tendencias y comportamientos de otros<sup>34, 63-66</sup>.

A lo largo de los últimos 15 años, se ha utilizado de manera creciente el concepto de cognición social para investigar los síntomas y déficit interpersonales que caracterizan a la esquizofrenia<sup>34,63,67-69</sup>. Aunque la cognición social en individuos sanos ha sido bien estudiada, los dominios en cognición social son amplios, y sólo un conjunto de ellos se han sido estudiados en pacientes con esquizofrenia<sup>70</sup>. Así, desde la iniciativa MATRICS se ha planteado que para la investigación en esta área, la cognición social podría dividirse en 5 dominios parcialmente solapados: Teoría de la mente, Percepción social, Conocimiento social, Sesgo atribucional, y Procesamiento de emociones.

##### 4.1. Teoría de la Mente (*Theory of Mind*)

Se refiere a la habilidad para inferir las intenciones, tendencias y creencias de otros<sup>71,72</sup>. Varias de las medidas en esta área se desarrollaron inicialmente para su uso en niños con trastornos generalizados del desarrollo, extendiéndose posteriormente el estudio de teoría de la mente a la esquizofrenia, debido a la similitud entre algunos aspectos de cognición social en el autismo y en un subgrupo de pacientes con esquizofrenia<sup>73-75</sup>.

##### 4.2. Percepción Social (*Social Perception*)

Se trata de la habilidad para identificar roles sociales, reglas sociales y contexto social<sup>76-78</sup>. En las pruebas que miden percepción social, el sujeto debe interpretar pistas verbales o no

verbales para inferir características interpersonales de una situación como la intimidad, el estatus social, estado de ánimo, o la naturaleza de las relaciones entre las personas<sup>34</sup>.

#### 4.3. Conocimiento Social (*Social Knowledge*)

Se refiere a la conciencia o conocimiento de los roles, reglas y objetivos que caracterizan las situaciones sociales y guían las interacciones sociales (por ejemplo, saber lo que se espera socialmente en la consulta del médico versus en un restaurante)<sup>79-81</sup>. El conocimiento social se solapa parcialmente con la percepción social.

#### 4.4. Tendencia o Sesgo de Atribución (*Attributional Bias*)

Refleja cómo las personas infieren las causas de eventos concretos positivos o negativos. Existen atribuciones externas (a otras personas) o internas (a uno mismo). La investigación en esquizofrenia se ha centrado en los sesgos de atribución de hostilidad o la tendencia de atribuir a otros intenciones hostiles<sup>82</sup>.

#### 4.5. Procesamiento Emocional (*Emotional Processing*)

Es similar a la llamada inteligencia emocional e incluye identificar, facilitar, entender y manejar emociones<sup>83,84</sup>. Los instrumentos de medida del procesamiento emocional son variados e incluyen la evaluación de emociones expresadas en caras o voces, o bien la valoración, a partir de pequeñas viñetas, de cómo los sujetos manejan, regulan o facilitan emociones. El modelo de Procesamiento emocional de Mayer y Salovey<sup>83,84</sup> incluye 4 componentes:

##### 4.5.1 Percepción emocional:

Es la aptitud para identificar correctamente cómo se sienten las personas; es decir, percibir las emociones propias y ajenas.

##### 4.5.2 Facilitación emocional

Es la aptitud para crear emociones e integrar los sentimientos en la forma de pensar, de manera que las emociones faciliten el pensamiento.

##### 4.5.3 Comprensión emocional

Es la aptitud para comprender las causas de las emociones; es decir, comprender y conocer las emociones.

##### 4.5.4 Manejo emocional

Se refiere a la habilidad para regular y utilizar las emociones de manera que ayuden a la consecución de las propias metas, promoviendo así el crecimiento emocional e intelectual.

Los límites entre estos dominios de cognición social no son claros, existiendo a veces un solapamiento considerable entre algunos de ellos. Por ejemplo, identificar emociones es un componente de Procesamiento emocional pero también suele ser un aspecto de Teoría de la mente<sup>34</sup>.

Existen numerosos instrumentos de medida para evaluar estos dominios de cognición social. Fett y colaboradores, en su metanálisis<sup>47</sup>, asignaron algunas de las diferentes tareas existentes dentro de los diferentes dominios de cognición social. Así, para evaluar teoría de la mente señalaron entre otras: Eyes Test<sup>71</sup>, Hinting Task<sup>85</sup>, Tom Picture Stories<sup>86</sup>, Tom Vignet-

tes<sup>71</sup>, Faux Pas Task<sup>87</sup>, para el procesamiento y percepción emocional propusieron: Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test<sup>88</sup>, Pictures of Facial Affect<sup>89</sup>, Videotape Affect Perception Test<sup>90</sup>, Bell-Lysaker Emotion Recognition Test<sup>91</sup>, Facial Affect Recognition<sup>89,92</sup>, y, finalmente, para evaluar percepción y conocimiento social señalaron: Social Cue Recognition Task<sup>80</sup>, Situational Feature Recognition Test<sup>93</sup>, Social Cue Recognition Task-revised<sup>94</sup>, Social Stimuli Sequencing Task<sup>79</sup>. Además de los cuestionarios revisados por Fett y colaboradores, existen otros instrumentos de medida para el dominio Tendencia o sesgo de atribución (no incluido en dicho metanálisis) como el Attributional Style Questionnaire (ASQ)<sup>95</sup>, el Internal Personal and Situational Attributions Questionnaire, IPSAQ<sup>96</sup>, el Pragmatic Inference Test<sup>97</sup> (Winters and Neale, 1985) o el Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ)<sup>98</sup>.

El componente de manejo de emociones (secciones D y H) del Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test<sup>88</sup> es el instrumento de medida de Cognición social incluido en la batería MCCB. Este instrumento fue elegido para la MCCB por su relación relativamente fuerte con la funcionalidad<sup>59</sup>. A través de él se evalúa el manejo emocional, mediante dos subescalas que evalúan la regulación de emociones en uno mismo y en los demás. Dichas subescalas plantean diferentes situaciones emocionales, y proponen posibles estrategias para manejar las situaciones presentadas. Los sujetos tienen que indicar la eficacia que ellos consideran que tendría cada estrategia propuesta, puntuando desde 1 (muy ineficaz) hasta 5 (muy eficaz).

## 5. INFLUENCIA DE LA COGNICIÓN SOCIAL EN LA FUNCIONALIDAD/ CALIDAD DE VIDA

Como ya hemos señalado previamente, una de las características fundamentales de la esquizofrenia es el deterioro de la funcionalidad de los pacientes, incluyendo déficit en la comunicación con otras personas, dificultades para mantener un empleo, o déficit en el funcionamiento en comunidad<sup>99</sup>. Este deterioro funcional ha sido descrito también en el período premórbido de la esquizofrenia<sup>100,101</sup> y en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia<sup>102</sup>, y supone un gran impacto tanto para los pacientes como para sus allegados<sup>31</sup>. El deterioro en la funcionalidad interfiere en la calidad de vida de los pacientes<sup>67</sup> y es un predictor de la evolución del trastorno, incluyendo recaídas y un empeoramiento del curso de la enfermedad<sup>103-105</sup>. Así, conseguir un adecuado nivel de funcionamiento se ha convertido en uno de los principales objetivos de la rehabilitación psiquiátrica<sup>1</sup>.

Ya se ha señalado previamente la asociación entre la neurocognición y la funcionalidad. De manera más reciente, se ha identificado la Cognición social como uno de los factores asociados a la funcionalidad. Couture y colaboradores realizaron una revisión en la que encontraron diferentes asociaciones entre aspectos de la cognición social y áreas de la funcionalidad: entre Percepción social y Comportamiento social en el entorno; entre Resolución de problemas sociales y Funcionamiento en la comunidad; y entre Percepción emocional y Funcionamiento en la comunidad<sup>32</sup>.

Existe un consenso generalizado de que la neurocognición y la cognición social están

relacionadas, pero se trata de constructos diferenciados<sup>67</sup>. Así por ejemplo, se sabe que las estructuras neurales que originan las habilidades en cognición social y neurocognición son sistemas relativamente independientes que procesan los estímulos sociales y no sociales<sup>53-58</sup>. En este sentido, varios grupos han investigado el posible peso diferencial en la funcionalidad de la neurocognición y de la cognición social, o bien han planteado el posible efecto de la cognición social como variable mediadora entre neurocognición y funcionalidad. Así, diferentes estudios han señalado que la cognición social podría explicar una parte adicional de la varianza en la funcionalidad, tras controlar el factor neurocognición<sup>106-109</sup> e, incluso, que la cognición social podría ser un mejor predictor de la funcionalidad que la neurocognición y los síntomas clínicos<sup>110</sup>.

En este sentido, Fett y colaboradores encontraron que la cognición social estaba más fuertemente asociada con la funcionalidad en la comunidad que la neurocognición. Así, la cognición social podría explicar mayor varianza en la funcionalidad que la neurocognición (23,3 % frente al 15,2 %, respectivamente). La asociación más fuerte se daba entre Teoría de la mente y Funcionamiento en la comunidad, seguida de una asociación más débil entre Percepción social y Habilidades sociales, y entre Percepción emocional y Funcionamiento social en el entorno<sup>47</sup>.

En su metanálisis<sup>1</sup>, Schmidt y colaboradores encontraron evidencia del papel mediador de la cognición social entre la neurocognición y la funcionalidad. Además, realizaron un estudio en una muestra amplia de pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafecti-

vo y encontraron que mientras en el modelo básico la neurocognición explicaba el 14% de la varianza en la capacidad funcional, en el modelo de mediación la neurocognición perdía la significación, siendo la cognición social la variable que explicaba la relación entre neurocognición y funcionalidad. El modelo de mediación explicaba el 21% de la varianza de la funcionalidad

## CONCLUSIONES

Los déficit en neurocognición se consideran un síntoma cardinal de la esquizofrenia y se han señalado desde las primeras descripciones del trastorno. Aunque menos llamativos que los síntomas positivos de la esquizofrenia, los déficit neurocognitivos se han asociado de manera importante a la funcionalidad y a la calidad de vida de estos pacientes. De manera más reciente se ha empezado a estudiar la influencia que tiene la cognición social en la funcionalidad de los pacientes. Según se desprende de varios estudios, la cognición social podría tener una mayor influencia que la neurocognición en la funcionalidad, o incluso actuar como una variable mediadora entre neurocognición y funcionalidad. Así, la inclusión en la MCCB del dominio Cognición social ha quedado respaldada por estudios realizados posteriormente, que han demostrado la importancia de dicha variable en las medidas de funcionalidad y calidad de vida en pacientes con esquizofrenia. Los futuros programas de rehabilitación cognitiva en pacientes con esquizofrenia deberán considerar la inclusión de módulos de rehabilitación en cognición social.

## AGRADECIMIENTOS

Al Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), a la Comunidad de Madrid (Ayudas I+D en Biomedicina S2010/BMD-2422 AGES), y al Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) del Instituto de Salud Carlos III.

### Conflictos de Interés:

No se señalan conflictos de interés.

### Fuentes de Financiación:

Este trabajo ha sido realizado, en parte, gracias al Fondo de Investigaciones Sanitarias, FIS (PI080514); a la Comunidad de Madrid (Ayudas I+D en Biomedicina S2010/BMD-2422 AGES); y al Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) del Instituto de Salud Carlos III.

## Referencias / References

- Schmidt SJ, Mueller DR, and Roder V.: Social Cognition as a Mediator Variable Between Neurocognition and Functional Outcome in Schizophrenia: Empirical Review and New Results by Structural Equation Modeling. *Schizophr Bull.* 2011; 37 Supl 2: 41–54.
- Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK.: Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004; 72: 29–39.
- Roder V, Mueller DR, Brenner HD, Spaulding W.: Integrated Psychological Therapy (IPT) for the Treatment of Neurocognition, Social Cognition and Social Competency in Schizophrenia Patients. Seattle, WA: Hogrefe & Huber. 2010.
- Bleuler, E.: *Dementia praecox or the group of schizophrenias.* International Universities Press, New York. 1950.
- Kraepelin, E.: *Dementia Praecox and Paraphrenia.* E. & S. Livingstone, Edinburgh, Scotland. 1919.
- Heinrichs RW, Zakzanis KK.: Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology.* 1998; 12: 426–445.
- Bowie CR, Harvey PD.: Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatr Clin N Am.* 2005; 28: 613–633.
- Hill SK, Schuepbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA.: Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004; 68(1): 49–63.
- Rhinewine JP, Lencz T, Thaden EP, Cervellione KL, Burdick KE, Henderson I et al.: Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates. *Biol Psychiatry.* 2005; 58(9): 705–12.
- Addington J, Brooks BL, Addington D.: Cognitive functioning in first episode psychosis: initial presentation. *Schizophr Res.* 2003; 62: 59–64.
- Albus M, Hubmann W, Ehrenberg Ch, Forcht U, Mohr F, Sobizack N, et al.: Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1996; 246: 249–255.
- Mohamed S, Paulsen JS, O’Leary D, Arndt S, Andreasen N.: Generalized cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56: 749–754.
- Asarnow RF, MacCrimmon DJ.: Residual performance deficit in clinically remitted schizophrenics: a marker of schizophrenia? *J Abnorm Psychol.* 1978; 87:597–608.

14. Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Snyder KS et al.: Developmental processes in schizophrenic disorders: longitudinal studies of vulnerability and *stress*. *Schizophr Bull.* 1992; 18: 387- 425.
15. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P et al.: Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1994; 51: 124-131.
16. Torrey EE: Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medication: a review. *Schizophr Res.* 2002; 58: 101-115.
17. Erlenmeyer-Kimling L, Cornblatt B.: Attentional measures in a study of children at high-risk for schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1978; 14: 93-98.
18. Nuechterlein KH.: Signal detection in vigilance tasks and behavioral attributes among offspring of schizophrenic mothers and among hyperactive children. *J Abnorm Psychol.* 1983; 92: 4-28.
19. Cornblatt BA, Lenzenweger ME, Dworkin RH, Erlenmeyer-Kimling L.: Childhood attentional dysfunctions predict social deficits in unaffected adults at risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry (Suppl).* 1992; 18: 59-64.
20. Kuha A, Tuulio-Henriksson A, Eerola M, Perälä J, Suvisaari J, Partonen T et al.: Impaired executive performance in healthy siblings of schizophrenia patients in a population-based study. *Schizophr Res.* 2007; 92: 142-150.
21. Harvey PD, Parrella M, White L, Mohs RC, Davidson M, Davis KL.: Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia. *Schizophr Res.* 1999a; 35: 77- 84.
22. Harvey PD, Silverman JM, Mohs RC, Parrella M, White L, Powchik P et al.: Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biol Psychiatry.* 1999; 45: 32-40.
23. Friedman JI, Harvey PD, Coleman T, Moriarty PJ, Bowie C, Parrella M et al.: Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am J Psychiatry.* 2001; 158: 1441-1448.
24. Friedman JI, Harvey PD, McGurk SR, White L, Parrella M, Raykov T et al.: Correlates of change in functional status of institutionalized geriatric schizophrenic patients: focus on medical comorbidity. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 1388-1394.
25. Censits DM, Ragland JD, Gur RC, Gur RE.: Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res.* 1997; 24: 289-298.
26. Lieh-Mak F, Lee PW.: Cognitive deficit measures in schizophrenia: factor structure and clinical correlates. *Am J Psychiatry.* 1997; 154: 39-46.
27. Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE.: Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 1336-1341.
28. Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE.: Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005; 78: 27-34.
29. Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV.: Stability and course of

- neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 24-32.
30. Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC.: Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1342-1348.
31. Bellack AS, Green MF, Cook JA, Fenton W, Harvey PD, Heaton RK, et al.: Assessment of community functioning in people with schizophrenia and other severe mental illnesses: a white paper based on an NIMH-sponsored workshop. *Schizophr Bull*. 2007; 33: 805-822.
32. Couture SM, Penn DL, Roberts DL.: The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*. 2006; 32 Supl 1: 44-63.
33. Flashman LA, Green MF.: Review of cognition and brain structure in schizophrenia: profiles, longitudinal course, and effects of treatment. *Psychiatr Clin N Am*. 2004; 27: 1-18.
34. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Ruben GC, et al.: Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull*. 2008; 34: 1211-1220.
35. Harvey PD, Green MF, Keefe RS, Velligan DI.: Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *J. Clin. Psychiatry*. 2004; 65: 361-372.
36. Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RS, Leon AC et al.: A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2005; 31: 5-19.
37. Gold JM.: Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004; 72: 21-28.
38. Hofer A, Baumgartner S, Bodner T, Edlinger M, Hummer M, Kemmler G, Rettenbacher MA, Fleischhacker WW.: Patient outcomes in schizophrenia II: the impact of cognition. *Eur Psychiatry*. 2005; 20: 395-402.
39. Holthausen EA, Wiersma D, Cahn W, Kahn RS, Dingemans PM, Schene AH et al.: Predictive value of cognition for different domains of outcome in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007; 149: 71-80.
40. Green MF.: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 321-330.
41. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J.: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000; 26: 119-136.
42. Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD.: Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatr*. 2006; 163(3): 418-425.
43. Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A, McClure MM, Patterson TL, Heaton RK et al. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol Psychiatry*. 2008; 63(5): 505-511.
44. Harvey PD, Howanitz E, Parrella M, White L, Davidson M, Mohs RC et al.: Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 1080-1086.

45. Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL.: The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997; 25: 21–31.
46. Tolman AW, Kurtz MM.: Neurocognitive predictors of objective and subjective quality of life in individuals with schizophrenia: a meta-analytic investigation. *Schizophr Bull.* 2012; 38(2): 304-315.
47. Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L.: The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav.* 2011; 35 (3): 573–588.
48. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al.: Neuropsychology of first-episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 549–559.
49. Heinrichs RW.: The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol.* 2005; 60: 229–242.
50. Hill SK, Ragland JD, Gur RC, Gur RE.: Neuropsychological profiles delineate distinct profiles of schizophrenia, an interaction between memory and executive function, and uneven distribution of clinical subtypes. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2002; 24: 765–780.
51. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, et al.: Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol. Psychiatry.* 2004; 56: 301–307.
52. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK.: Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004; 72: 29–39.
53. Adolphs R.: Investigating the cognitive neuroscience of social behavior. *Neuropsychologia.* 2003; 41: 119–126. S60.
54. Blakemore SJ, Frith CD.: How does the brain deal with the social world? *Neuroreport: For Rapid Commun Neurosci Res.* 2004; 15: 119–128.
55. Bozikas VP, Kosmidis MH, Anezoulaki D, Gianakou M, Karavatos A.: Relationship of affect recognition with psychopathology and cognitive performance in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004; 10: 549–558.
56. Lee KH, Farrow TFD, Spence SA, Woodruff PWR.: Social cognition, brain networks, and schizophrenia. *Psychol Med.* 2004; 34: 391–400.
57. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R.: Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry.* 2003; 54: 504–514.
58. Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Lieberman J.: Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003; 160: 815–824.
59. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD et al.: The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry.* 2008; 165 (2): 203–213.
60. Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, Baade LE, Fenton WS, Gold JM et al.: The MATRICS consensus cognitive battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiatry.* 2008; 165 (2): 214–220.
61. Hambleton RK, Merenda PF, Spielberger CD.: *Adapting Educational and Psychological Tests*

- for Cross-Cultural Assessment. New Jersey. Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah. 2005.
62. Rodríguez-Jimenez R, Bagney A, García-Navarro C, Aparicio AI, López-Anton R, Moreno-Ortega M et al.: The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-norming and standardization in Spain. *Schizophr Res*. 2012; 134: 279–284.
  63. Ostrom TM.: The sovereignty of social cognition. In: Wyer RS, Srull TK, eds. *Handbook of Social Cognition*. Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1984; 1:1–37.
  64. Brothers L.: The neural basis of primate social communication. *Motiv Emot*. 1990; 14: 81–91.
  65. Kunda Z.: *Social Cognition: Making Sense of People*. Cambridge, MA: MIT Press. 1999.
  66. Fiske ST, Taylor SE.: *Social Cognition*. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill Book Company. 1991.
  67. Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, Racenstein JM, Newman L.: Social cognition in schizophrenia. *Psychol Bull*. 1997; 121: 114–132.
  68. Bentall RP, Kaney S.: Abnormalities of self-representation and persecutory delusions: a test of a cognitive model of paranoia. *Psychol Med*. 1996; 26:1231–1237.
  69. Heimberg C, Gur RE, Erwin RJ, Shtasel DL, Gur RC.: Facial emotion discrimination: III. Behavioral findings in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1992; 42: 253–265.
  70. Green MF, Leitman DI.: Social Cognition in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008b; 34(4): 670–672.
  71. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I.: The “Reading the mind in the eyes” test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001; 42: 241–251.
  72. Frith CD.: *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates. 1992.
  73. Concoran R.: Theory of mind and schizophrenia. In: Corrigan PW, Penn DL, eds. *Social Cognition and Schizophrenia*. Washington, DC: American Psychological Association. 2001: 149–174.
  74. Brune M.: Theory of mind in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull*. 2005; 31: 21–42.
  75. Leitman DI, Ziwich R, Pasternak R, Javitt DC.: Theory of mind (ToM) and counterfactuality deficits in schizophrenia: misperception or misinterpretation? *Psychol Med*. 2006; 36: 1075–1083.
  76. Toomey R, Schulberg D, Corrigan PW, Green MF.: Nonverbal social perception and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002; 53: 83–91.
  77. Penn DL, Ritchie M, Francis J, Combs D, Martin J.: Social perception in schizophrenia: the role of context. *Psychiatry Res*. 2002; 109:149–159.
  78. Sergi MJ, Green MF.: Social perception and early visual processing in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002; 59: 233–241.
  79. Corrigan PW, Wallace CJ, Green MF.: Deficits in social schemata in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1992; 8: 129–135.
  80. Corrigan PW, Green MF.: Schizophrenic patients’ sensitivity to social cues: the role of abstraction. *Am J Psychiatry*. 1993; 150: 589–594.
  81. Subotnik KL, Nuechterlein KH, Green MF, et al.: Neurocognitive and social cognitive correlates of formal thought disorder in schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2006; 85: 84–95.

82. Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E.: The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2007; 12(2): 128–143.
83. Mayer JD, Salovey P, Caruso DR, Sitarenios G.: Emotional intelligence as a standard intelligence. *Emotion*. 2001; 1: 232–242.
84. Salovey P, Sluyter DJ.: *Emotional Development and Emotional Intelligence*. New York, NY: Basic Books. 1997.
85. Concoran R, Mercer G, Frith CD.: Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1995; 17: 5–13.
86. Brune M.: Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003; 60: 57–64.
87. Stone VE, Baron-Cohen S, Calder AW, Keane J.: Impairment in social cognition following orbitofrontal or amygdala damage. *Soc. Neurosci*. 1998; Abst 24, 1176.
88. Mayer JD, Salovey P, Caruso DR. Mayer-Salovey-Caruso: Emotional Intelligence Test (MSCEIT): User’s Manual. Multi-Health Systems, Inc., Toronto, Ontario. 2002.
89. Ekman P, Friesen WV.: *Pictures of Facial Affect*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA. 1976.
90. Bellack AS, Blanchard JJ, Mueser KT.: Cue availability and affect perception in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1996; 22(3): 535–44.
91. Bell M, Bryson G, Lysaker P: Positive and negative affect recognition in schizophrenia: a comparison with substance use and normal control subjects. *Psychiatry Res*. 1997; 73: 73–82.
92. Biehl M, Matsumoto D, Ekman P, Hearn V.: Matsumoto and Ekman’s Japanese and Caucasian Facial Expression and Emotion (JACFEE): reliability data and cross national differences. *J Nonverbal Behav*. 1997; 21: 3–21.
93. Corrigan, P.W., Green, M.F.: The Situational Feature Recognition Test: a measure of schema comprehension for schizophrenia. *Int. J. Method Psychol*. 1993; 3, 29–35.
94. Corrigan PW, Buican B, Toomey R.: Construct validity of two tests of social cognition in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1996; 63: 77–82.
95. Peterson C, Semmel A, von Baeyer C, Abramson L T, Metalsky G I, Seligman MEP.: The Attributional Style Questionnaire. *Cognit Ther Res*. 1982; 6: 287–300.
96. Kinderman P, Bentall, RP.: A new measure of causal locus: the internal, personal and situational attributions questionnaire. *Pers Individ Dif*. 1996; 20 (2): 261–264.
97. Winters KC, Neale JM.: Mania and low self-esteem. *J Abnorm Psychol* 1985; 94: 282–290.
98. Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E.: The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2007;12 (2): 128–143.
99. Bellack AS, Morrison RL, Wixted JT, Mueser KT.: An analysis of social competence in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1990; 156: 809–818.
100. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z.: Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1328–1335.
101. Dworkin RH, Cornblatt BA, Friedmann R, et al.: Childhood precursors of affective vs. social deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1993; 19: 563–577.

102. Hans SL, Auerbach JG, Asarnow JR, Styr B, Marcus J.: Social adjustment of adolescents at risk for schizophrenia: the Jerusalem infant development study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000; 39: 1406–1414.
103. Perlick D, Stastny P, Mattis S, Teresi J.: Contribution of family, cognitive, and clinical dimensions to long-term outcome in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1992; 6: 257–265.
104. Sullivan G, Marder SR, Liberman RP, Donahoe CP, Mintz J.: Social skills and relapse history in outpatient schizophrenics. *Psychiatry.* 1990; 60: 340–345.
105. Tien AY, Eaton WW.: Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49: 37–46.
106. Addington J, Saeedi H, Addington D.: The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophr Res.* 2005; 78(1): 35–43.
107. Pinkham AE, Penn DL.: Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. *Psychiatr Res.* 2006; 143: 167–178.
108. Van Hooren S, Versmissen D, Janssen I, et al.: Social cognition and neurocognition as independent domains in psychosis. *Schizophr Res.* 2008; 103: 257–265.
109. Mancuso F, Horan WP, Kern RS, Green ME.: Multidimensional structure, clinical correlates, and relationships with functional outcome. *Schizophr Res.* 2011; 125: 143–151.
110. Pijnenborg GH, Withaar FK, Evans JJ, Van den Bosch RJ, Timmerman ME, Brouwer WH.: The predictive value of measures of social cognition for community functioning in schizophrenia: implications for neuropsychological assessment. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009; 15: 239–247.