

EVALUACIÓN DE LA COGNICIÓN SOCIAL EN PROBANDOS CON ESQUIZOFRENIA Y SUS FAMILIARES DE PRIMER GRADO NO AFECTADOS

*Lic. Delfina de Achával, Dra. Elsa Costanzo, Ignacio Jáuregui,
Lic. Araceli Chiodi, Lic. Liliana Sabe, Dr. Rodolfo Fahrer,
Inés Vázquez, Dr. Ramón Leiguarda, Dr. Salvador Guinjoan.*

SECCIÓN DE NEUROLOGÍA COGNITIVA, NEUROPSICOLOGÍA, NEUROPSIQUIATRÍA Y DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA.
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS RAÚL CARREA. FLENI

DIRECCIÓN: FLENI. MONTAÑESES 2325. C1428AQK. BUENOS AIRES // E-MAIL DE CONTACTO: sguinjoan@feni.org.ar

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con esquizofrenia tienen afectado su funcionamiento social.

Objetivo: Establecer si los pacientes con esquizofrenia y sus familiares de primer grado no afectados tienen un procesamiento similar de la información cognitiva social involucrada en dos subcomponentes de la Cognición Social (Procesamiento Emocional y Teoría de la Mente), para estimar su asociación familiar y posible heritabilidad.

Material y Métodos: Se evaluaron 17 pacientes con esquizofrenia (E), 19 familiares de primer grado no afectados (R), y 21 sujetos sanos como control (C); con pruebas de Procesamiento Emocional y Teoría de la Mente.

Resultados: El rendimiento de los pacientes en ambas pruebas de Teoría de la Mente fue significativamente menor al de los controles normales (Faux Pas: E= 46 ± 12 Vs. C= 55 ± 6; F=4,12, p=0,013; Historias TOM: E=22,8 ± 5,6

Vs. C=26,9 ± 2,8; F=3,76, p=0,018); mientras que en los familiares se evidenció un rendimiento significativamente menor solamente en la prueba de Faux Pas (R=48 ± 13 Vs. C=55 ± 6; F=4,12, p=0,024). Asimismo, se evidenció una correlación inversa en pacientes y familiares entre la edad y pruebas de TOM. Por último, se pudo ver en los familiares una alta correlación entre pruebas verbales de Procesamiento Emocional y visuales de Teoría de la Mente, lo que no fue observado en pacientes y controles normales. Los pacientes mostraron una alta correlación entre las pruebas verbales entre sí, mientras que los familiares entre las pruebas visuales entre sí. Conclusiones: Estos resultados sugieren que los pacientes con esquizofrenia y sus familiares exhiben anomalías similares, aunque no idénticas, en el procesado de la Cognición Social.

Palabras Clave: *Cognición Social, Esquizofrenia, Teoría de la Mente, Procesamiento Emocional, Endofenotipos.*

ABSTRACT

Introduction: Patients with schizophrenia are affected in their social functioning.

Objective: To explore if schizophrenic patients and their unaffected first degree relatives have a similar pattern of social cognition information processing manifested in two of the social cognition subcomponents (emotional processing and theory of mind), so as to estimate the family association and possible heritability.

Materials and Methods: We tested 17 patients with schizophrenia (E), 19 unaffected first-degree relatives of such patients (R), and 21 healthy persons used as controls (C); with Emotional Processing and Theory of Mind tests.

Results: Patients, in comparison with healthy persons, had a poorer overall verbal performance in theory of mind tests (Faux Pas: $E=46\pm 12$ Vs. $C=55\pm 6$; $F=4.12$, $p=0.013$; TOM Stories: $E=22.8\pm 5.6$ Vs. $C=26.9\pm 2.8$; $F=3.76$, $p=0.018$).

First degree relatives of schizophrenic patients showed an impaired recognition of Faux Pas stories only in comparison with healthy persons ($R=48\pm 13$ Vs. $C=55\pm 6$; $F=4.12$, $p=0.024$). We observed an inverse correlation between age and TOM performance in patients and relatives. Performance in visual emotional processing tests and verbal theory of mind tests of social cognition were correlated in relatives but not in patients and healthy individuals. The visual emotional processing tests were correlated in patients, while the verbal theory of mind tests were correlated in their relatives.

Conclusions: Our results suggest that individuals with schizophrenia and their first degree relatives display a similar, but not identical, pattern of social cognition information processing.

Key Words: Social Cognition, Schizophrenia, Theory of Mind, Emotional Processing, Endophenotypes.

INTRODUCCIÓN

El término “esquizofrenia”¹⁹ se refiere al grupo de desórdenes caracterizados por síntomas psicóticos positivos como trastornos del pensamiento y alucinaciones, síntomas conductuales como catatonía, y síntomas negativos como alogia, avolición y apatía.² También implica la aparición de anomalías generalmente serias en la vida social, la afectividad y la toma de decisiones. Este síndrome está caracterizado por anomalías macroscópicas e histológicas del cerebro,⁴² probablemente debidas a problemas del neurodesarrollo temprano complicadas con problemas ambientales postnatales más tardíos.⁴³ El síndrome es frecuente dado que afecta a algo menos del 1% de la población mundial,²⁴ por lo cual constituye un grave problema de salud pública.

Es una enfermedad compleja y crónica que no afecta por igual a todos los pacientes: suele afectar más gravemente a la persona cuanto más joven es, y cuanto más temprano e insidioso sea el inicio de la enfermedad. La enfermedad tendrá mejor pronóstico, refiriéndose al riesgo de que se

convirtiera en una persona incapaz de cuidar de sí misma o de convivir con los demás, cuanto mejor haya sido el funcionamiento social, educacional y ocupacional previo del paciente.

La *Cognición Social* (CS), cuya definición todavía se encuentra en estudio, se refiere al conjunto de operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales, y que incluyen los procesos implicados en la percepción, interpretación y generación de respuestas ante las intenciones, disposiciones y conductas de otros.^{45,11} En otras palabras, la cognición social es el conjunto de procesos cognitivos implicados en cómo la gente piensa sobre ella misma, y otras personas, y sobre situaciones e interacciones sociales.⁴⁸ También se considera que son los procesos y funciones que permiten a la persona entender, actuar y beneficiarse del mundo interpersonal.¹⁹ Estos procesos cognitivos sociales son los implicados en cómo se elaboran las inferencias sobre las intenciones y creencias de otras personas y cómo se sopesan los factores situacionales sociales al hacer dichas inferencias.²⁹

La falta de un acuerdo de las definiciones y subcomponentes de la CS en la esquizofrenia continúan

siendo objeto de debate. Si bien la CS se diferencia de la cognición no social 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: 1. *el Procesamiento Emocional*, 2. *la Teoría de la Mente*, 3. *la Percepción Social*, 4. *el Conocimiento Social*, y 5. *Estilo o Sesgo Atribucional*.^{10,29,27,49}

El *Procesamiento Emocional* hace referencia a todos aquellos aspectos que están relacionados con percibir y utilizar emociones.²⁹ El conocimiento empírico en este aspecto de la cognición social se ha nutrido fundamentalmente de estudios sobre la percepción del afecto facial y de la mirada de otras personas. El presente estudio utilizará tareas en las que básicamente se presentan fotografías de caras⁴ y miradas⁵ de personas para identificar en ellas emociones básicas y complejas. Estudios previos sugieren que las personas con esquizofrenia tienen más dificultades que las personas sin enfermedad en reconocer y entender las expresiones faciales de emociones de otros,²¹ especialmente de emociones negativas, y en reconocer y entender las emociones en la mirada de otros.³⁸

La *Teoría de la Mente* (ToM) es un término propuesto por Premack y Woodruff,⁵² en sus estudios con chimpancés, para el componente de la cognición social que hace referencia a la capacidad para hacer inferencias sobre los estados mentales de otros, como por ejemplo, intenciones, disposiciones y creencias.¹³ Corcoran y Frith¹⁸ han sido los primeros autores en sugerir que los síntomas psicóticos observados en la esquizofrenia indican alteraciones en las habilidades de la teoría de la mente y le impiden tomar en cuenta los estados mentales del interlocutor. Además, el paciente puede presentar dificultades para experimentar su conducta como el resultado de sus propias intenciones y puede, entonces, interpretar que sus acciones son controladas por otros. Asimismo, afirman que los individuos que presentan los llamados síntomas negativos de la esquizofrenia no desarrollaron las habilidades de la ToM 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.

Algunos 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 o atribuirlos a otros.^{12,13} Los déficits en ToM en familiares de primer grado no afectados sugerirían que la *performance* en pruebas de teoría de la mente se encuentra genéticamente influenciada y es por tanto un posible endofenotipo.^{25,26} Sin embargo, según nuestro conocimiento no hay estudios que comparen pruebas visuales y verbales de Cognición Social en probandos con esquizofrenia y sus familiares de primer grado no afectados.

En el presente trabajo se intentó caracterizar el desempeño en diferentes tareas de Procesamiento Emocional (prueba visual) y Teoría de la Mente (prueba verbal), subcomponentes de la CS, en pacientes con esquizofrenia y sus familiares sanos, para comparar su funcionamiento y determinar si pueden considerarse candidatos a funcionar como endofenotipos⁴² en la esquizofrenia. Nuestra hipótesis es que dichas anomalías de la CS conservarán la especificidad en parientes de 1º grado no afectados por constituir un marcador de “rasgo” y no de “estado” tanto en sujetos enfermos como en aquellos en riesgo genético aumentado.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este fue un estudio observacional prospectivo transversal sobre el desempeño de tareas de CS en personas con esquizofrenia, sus familiares de primer grado no afectados e individuos normales.

1. Participantes

1.1. Pacientes

Se invitó a participar a pacientes ambulatorios recientemente admitidos o ya en tratamiento en la institución, que: 1) habían sido diagnosticados como esquizofrenia (de cualquier subtipo) de acuerdo a criterios DSM-IV², 2) tenían entre 21 y 75 años, y 3) tenían un screening cognitivo dentro de los parámetros normales para la edad y nivel educacional del paciente (ver ítem 2). Los criterios de exclusión fueron: 1) uso activo de drogas ilegales.

les según lo indicado por el paciente, el informante colateral, o un rastrillaje toxicológico en orina, 2) incapacidad de comprender la naturaleza del estudio y por tanto de proveer un consentimiento informado, 3) síntomas activos que justificaban internación, o 4) una historia de retraso mental de cualquier grado. Los pacientes fueron identificados por los psiquiatras del Departamento y derivados para el ensayo en un horario preacordado, luego de que firmaran el consentimiento aprobado por el comité de ética de la Institución (FLENI). La severidad de los síntomas esquizofrénicos fue estimada mediante una escala de Síntomas Positivos y Negativos³⁷. También se cuantificaron específicamente los síntomas depresivos, altamente prevalentes en la esquizofrenia, mediante una escala de depresión de Beck de 21 ítems⁶.

1.2. Familiares

Los padres y los hermanos de los probandos reclutados fueron invitados a través de éstos a participar si tenían entre 21 y 75 años, *screening* cognitivo normal, previa firma del consentimiento aprobado por el comité de ética de la Institución (FLENI). Por este criterio, no hubo hijos de pacientes en el estudio. Tuvieron iguales criterios de exclusión que los pacientes, y no tener el diagnóstico actual o pasado² de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o esquizofreniforme, trastorno delirante crónico, ni otras enfermedades que cursaran con síntomas psicóticos. En todos se estimó la sintomatología depresiva mediante una escala de Beck de 21 ítems.⁶

1.3. Controles

Individuos normales comparables a los pacientes y sus familiares fueron reclutados del personal profesional, administrativo y no calificado de la Institución, y entre público concurrente a charlas de difusión sobre temas de prevención. Todos los participantes firmaron el consentimiento aprobado por el comité de ética local, y fueron evaluados con pruebas de *screening* cognitivo. Aparte de los criterios de exclusión mencionados en 1.1 y 1.2, los controles no podían tener un diagnóstico psiquiátrico en Eje I del DSM-IV² según lo indicado en una entrevista psiquiátrica semiestructurada. Los síntomas depresivos actuales fueron también cuantificados mediante un puntaje BDI-21.⁶

2. Test Administrados

2.1 Pruebas de Screening Cognitivo

Los pacientes, familiares y controles normales fueron evaluados con el *Addenbroke's Cognitive Examination* (ACE),⁴¹ que incluye el Mini Mental State Examination (MMSE);²³ y el Frontal Assessment Battery (FAB)²⁰ para descartar cualquier déficit cognitivo que pueda interferir en el rendimiento del sujeto en las pruebas de Cognición Social. Asimismo, se evaluó a los sujetos con una prueba de Reconocimiento Facial⁸ como tarea de control de tipo visuoperceptivo gnósico facial.

2.2 Pruebas de Cognición Social

2.2.1 Pruebas Visuales de Procesamiento Emocional: Dichas pruebas miden la capacidad de reconocer el estado mental de una persona a través de la expresión facial o la mirada. Esta habilidad aparece alrededor de la adolescencia y hace énfasis en el aspecto visuoperceptivo minimizando la demanda de memoria, de funciones ejecutivas y contextual.^{46,4}

2.2.1a. Test de Reconocimiento Emocional en Caras⁴: 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. La modelo expresa 10 emociones básicas y 10 emociones complejas. En dicho experimento, las fotografías están impresas en blanco y negro, midiendo 10"x 8". Se le solicita al paciente que: "Por favor elija la palabra que mejor describa lo que la persona está pensando o sintiendo. Debe responder lo más rápido posible. Si ninguno de los términos le parece del todo correcto, de todas maneras debe elegir una de los dos términos." (Figura 1)

2.2.1b. Test de Reconocimiento Emocional en Ojos⁵: El estímulo consiste en 36 fotografías de ojos de diferentes actores. Son presentadas una por vez en un orden fijo. La mirada representa estados mentales complejos, definidos por Baron Cohen et al.⁵ como aquellos que involucran la atribución de una creencia o intención a una persona. Cada estímulo tiene a su alrededor cuatro palabras que describen emociones, dentro de las cuales el paciente tiene que elegir aquella que mejor describa lo que la persona está pensando o sintiendo. Se le pide al paciente que: "Para cada par de ojos, elija



Desinterés

Interés

Figura 1. Test de Reconocimiento Emocional en Caras (Baron Cohen, 1997).



Atónita

Aburrida

Figura 2. Test de Reconocimiento Emocional en Ojos (Baron Cohen, 2001).

qué palabra mejor describe lo que la persona en la foto 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. considera más adecuada.” También se le provee al paciente un glosario con todas las palabras, y se les advierte que pueden consultarlo en caso de desconocer el significado de alguna de ellas, o pedirle al evaluador que lo haga en voz alta. Se obtiene un punto por cada respuesta correcta; el puntaje total es de 36. (Figura 2)

2.2.2. Pruebas Verbales de Teoría de la Mente

2.2.2a. *Test de Faux Pas*³⁰: Mide la habilidad para detectar cuando alguien dijo algo inapropiado pero sin mala intención, porque era o podría haber resultado hiriente para otra persona. Esta capacidad se desarrolla entre los 9 y 11 años. El estímulo consiste en 20 historias descritas por Gregory et al.³⁰ basadas en el procedimiento usado por Stone et al.⁵⁸, dentro de las cuales la mitad contiene un *faux pas* social (paso en falso-metida de pata) y la otra mitad son historias control que contienen un conflicto menor que no constituye

un *faux pas*. Se le dice al sujeto: “Le voy a leer unas breves historias y hacerle unas preguntas acerca de ellas. Usted tiene una copia de la historia delante de sí 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, en orden fijo, cada una en hoja aparte. El texto se coloca frente al paciente y el examinador lo lee en voz alta. Existen preguntas de detección del *faux pas*, y preguntas de memoria que chequean la comprensión de detalles de la historia. El sistema de puntuación utilizado fue realizado por Stone et al.⁵⁸ (Apéndice 1).

2.2.2b. *Test de Historias TOM*³³: El estímulo consiste en 16 historias, descritas por Happé et al.^{33,34} La mitad invocan Teoría de la Mente (Historias TOM), y la otra mitad no (Historias Físicas). Cada Historia TOM contiene una pregunta que prueba la habilidad de inferir estados mentales, generalmente referidos a las intenciones de alguno de los personajes. Las Historias Físicas también involucran personas, pero en este caso las preguntas no se refieren a la inferencia de estados mentales, sino a causalidades físicas. Se le dice al paciente: “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 vuelva a mirar la historia, así que antes de dar vuelta la página asegúrese que haya entendido.” Se utilizó el criterio de puntuación realizado por la autora citada. Se obtienen dos puntos por cada respuesta correcta, un punto por respuesta parcial o implícita, y ningún punto por respuesta incorrecta. (Apéndice 2)

3. Procedimiento

Los pacientes fueron entrevistados luego de su admisión al Departamento de Psiquiatría o Neurología Cognitiva, donde habían solicitado ayuda espontáneamente, o habían sido derivados por otros profesionales. Los psiquiatras del área fueron los responsables de definir el diagnóstico, y de recolectar los datos demográficos. Asimismo se analizó y cuantificó la presencia de síntomas depresivos mediante la escala de Beck de 21 ítems.⁶ Luego de la selección de los participantes y la administración de las escalas mediante la entrevista psiquiátrica, se les suministraron las pruebas de *Screening Cognitivo* y *Reconocimiento Facial*

para descartar cualquier déficit cognitivo y/o perceptual que podría interferir en el rendimiento del paciente en las pruebas de CS. A partir de ello, se evaluó a cada participante con la batería de tests de CS.

4. Análisis Estadístico

La normalidad de las distribuciones se evaluó mediante un test de Kolmogorov-Smirnov. Los datos continuos fueron comparados mediante un ANOVA de un factor seguido de un test *post hoc* LSD para establecer diferencias entre los grupos. Se empleó un análisis de Spearman para explorar las correlaciones entre las distintas pruebas de CS. Se asumió significación estadística a un $p < 0,05$ y todos los resultados informados se refieren al análisis de dos colas.

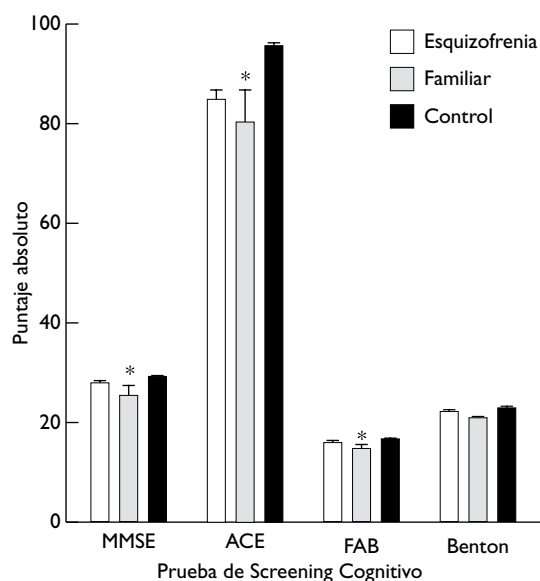
RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes, sus familiares y controles. El promedio de la edad de los pacientes fue significativamente menor al de sus familiares y controles. Asimismo, se evidenció una diferencia significativa en años de escolaridad entre los controles, y los pacientes y sus familiares. También la autoevaluación del comportamiento social en pacientes presentó diferencias en comparación con sus familiares y controles, siendo ésta altamente superior. Las restantes variantes demográficas fueron similares en los grupos. Todos los pacientes se encontraban recibiendo dosis estables (mayor a dos semanas) de antipsicóticos atípicos. Los controles normales no tomaban medicación alguna. Todos los pacientes tenían una sintomatología leve a moderada de acuerdo a la entrevista clínica realizada.

La figura 3 muestra el desempeño de los tres grupos evaluados en pruebas de *screening* cogni-

tivo y perceptual; evidenciándose una diferencia significativa entre familiares y controles en las pruebas de ACE y MMSE (ACE: $R= 80 \pm 24,1$ Vs. $C=95,8 \pm 3,3$; $F=4,69$, $p=0,006$; MMSE: $R= 27,0 \pm 3,8$ Vs. $C= 29,6 \pm 0,7$; $F=4,28$, $p=0,006$).

La figura 4 muestra el desempeño de los tres grupos evaluados en diferentes tareas de cognición social. En primer lugar, se evidenció que el rendimiento de los pacientes y de sus familiares de primer grado no afectados en una de las pruebas verbales de Teoría de la Mente (*Faux Pas*) fue significativamente menor al de los controles normales, tanto en la preguntas de detección del *Faux Pas* ($p=0,022$) como en las preguntas de memoria de dichas historias ($p=0,030$). La evaluación de la

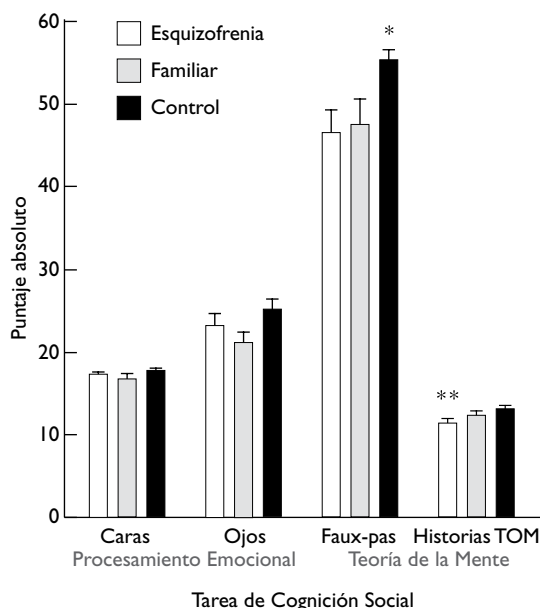


* $p < 0,01$ vs. controles ANOVA de un factor seguido de test LSD

Figura 3. Resultados en pruebas de Screening Cognitivo y Perceptual en probandos esquizofrénicos y sus familiares de primer grado no afectados. Se observa en los familiares una performance en el rango normal, pero significativamente menor a la de los controles. Ver texto para detalles.

Tabla 1. Datos Demográficos.

	Pacientes (n=17)	Familiares (n=20)	Controles (n=21)	Estadístico	p
Mujeres (%)	7 (41)	12 (60)	12 (57)	$\chi^2= 1,49$	0,475
Edad	31 ± 11	49 ± 20	43 ± 20	F: 5,1	0,009
Años de educación	12 ± 2	12 ± 5	16 ± 3	F: 9,5	0,001
BADS	32 ± 12	20 ± 13	18 ± 11	F:5,8	0,006



* p=0,022 vs. pacientes y familiares
 **p=0,018 vs. controles
 ANOVA de un factor seguido de test LSD

Figura 4. Resultados en pruebas visuales y verbales de Cognición Social en probandos esquizofrénicos y sus familiares de primer grado no afectados. Pacientes y familiares tuvieron un desempeño similar, pero no idéntico, en distintas pruebas de Cognición Social. * p=0,022 vs. pacientes y familiares. ** p=0,018 vs. controles, test de ANOVA de un factor seguido de test post hoc LSD

memoria en las historias control también mostró diferencias significativas entre familiares y controles (p=0,006). En la otra prueba de Teoría de la Mente (Test de Historias TOM), solamente se evidenció diferencia significativa entre los pacientes y controles normales (p=0,018).

En pacientes (p=0,001, r= -0,726), familiares (p < 0,001, r= -0,703) y controles (p=0,025, r= -0,488) se encontraron correlaciones inversas entre los errores totales realizados en la prueba de *Faux Pas* y el rendimiento en el Test de Historias TOM.

Cuando se buscaron factores que den cuenta del rendimiento de los diferentes grupos, los pacientes mostraron una correlación inversa entre la edad y el reconocimiento de Historias TOM (r= -0,603, p=0,013). Asimismo, en los familiares se evidenció una correlación directa entre la edad y la descripción de las anomalías en la interacción social (BADS) que éstos realizaron acerca del paciente (r=0,855, p=0,002).

En el caso de los familiares estas anomalías estuvieron referidas también a la correlación inversa entre la edad y el rendimiento en la prueba de *Faux Pas* (r= -0,581, p=0,007). En los familiares, a diferencia de los pacientes, el deterioro del rendimiento de CS en relación con la edad se extendió al reconocimiento de emociones en Caras (r= -0,563, p=0,010) y en Ojos (r= .0,492, p=0,02). En los controles no se observó esta correlación inversa entre la edad y el rendimiento cognitivo social.

Se observó en los familiares una estrecha relación entre diferentes aspectos de la Cognición Social como lo evidencian las correlaciones altamente significativas entre resultados de pruebas verbales de Teoría de la Mente y pruebas visuales de Procesamiento Emocional. Esto se evidenció en la alta correlación entre la prueba de *Faux Pas* y las pruebas de Reconocimiento de Emociones en Caras (r= 0,565, p=0,009) y en Ojos (r=0,715, p= <0,001); como así también en la correlación entre las Historias TOM y Reconocimiento de Emociones en Caras (r= 0,513, p=0,042). Asimismo, también se evidencian correlaciones significativas entre las pruebas visuales entre sí (r= 0,541, p=0,014). En cambio, en el grupo de pacientes no se evidenciaron correlaciones significativas entre las pruebas verbales y visuales, pero sí en las pruebas verbales entre sí (r= 0,624, p=0,010).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio es que, frente a la comparación de los diferentes grupos, el rendimiento de los pacientes en ambas pruebas de Teoría de la Mente (*Faux Pas* e Historias TOM) fue significativamente menor al de los controles normales, mientras que en los familiares el rendimiento fue significativamente menor solamente en la prueba de *Faux Pas*.

En relación a las implicancias que resultaron de los hallazgos anteriores, el hecho de que el rendimiento de los familiares en pruebas de TOM se acerque al de los pacientes más que al de controles normales, podría apoyar la hipótesis de que las pruebas de Cognición Social constituyen un endofenotipo neuropsicológico que cosegrega con el diagnóstico de esquizofrenia.

Un siglo de investigaciones en epidemiología genética ha demostrado que los genes desempeñan

un papel importante en la etiología de la esquizofrenia; sin embargo, no ha sido posible determinar específicamente cuáles son los que participan en la fisiopatología de este síndrome debido a sus características clínicas, neurobiológicas y genéticas.^{47,60} Es bien conocida la gran variedad de manifestaciones clínicas de la esquizofrenia, que es el reflejo de complejos mecanismos neurobiológicos, resultado de la expresión de múltiples genes y de la interacción entre ellos y de éstos con el ambiente.^{47,55} Debido a esta complejidad, ha sido necesario desarrollar diversas tecnologías y metodologías de análisis en varios ámbitos, que comprenden desde estrategias para refinar el fenotipo hasta aquellas que involucran análisis de la expresión génica en cerebros de pacientes.^{40,32} Una de tales aproximaciones es el uso de endofenotipos, los cuales son la manifestación de la vulnerabilidad a la enfermedad en varios aspectos dentro del perfil fisiopatológico de la enfermedad y que, por lo tanto, permiten una mejor aproximación a la comprensión de los mecanismos genéticos subyacentes.

Los endofenotipos corresponden a las alteraciones en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas, que están determinadas por factores genéticos y ambientales y que en conjunto muestran los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad, y son la expresión de la vulnerabilidad. Por lo tanto, su presencia indica un riesgo aumentado de manifestar la enfermedad¹⁶. Por lo tanto, un endofenotipo válido implica un mecanismo bioquímico, neurofisiológico, neuroanatómico o neuropsicológico⁴² que cumpla con los criterios de heritabilidad, estabilidad, especificidad y replicabilidad. Es decir, deben constituir un marcador estable en el tiempo⁵¹ de rasgo y no de estado. Los marcadores biológicos, que se definen como fenómenos objetivos y mensurables no visibles, deben encontrarse tanto en los pacientes con esquizofrenia como en los familiares de primer grado no afectados.⁵⁶

De todas maneras, habiendo dicho esto, el procesado de la CS en familiares y pacientes no parece ser idéntico. En primer lugar, la puntuación de la auto evaluación del comportamiento social en pacientes fue significativamente superior al de los familiares. En segundo lugar, mientras que en los pacientes existe una correlación inversa entre la edad y las Historias TOM (prueba de teoría de la mente), en los familiares dicha correlación se

dio entre la edad y la prueba de *Faux Pas* (prueba de teoría de la mente). Asimismo, en los familiares dicha correlación se extendió entre edad y ambas pruebas de Procesamiento Emocional (Reconocimiento de Emociones en Caras y Ojos), no dándose así en los pacientes. En tercer lugar, solamente en los familiares se evidenciaron correlaciones significativas entre los resultados de las pruebas verbales (Teoría de la Mente) y visuales (Procesamiento Emocional). En los pacientes se evidenciaron correlaciones entre las pruebas verbales entre sí; y en los familiares, entre las pruebas visuales entre sí.

En el análisis de la relación entre los datos demográficos y las pruebas de Cognición Social, se evidenció una correlación inversa en pacientes y familiares entre la edad y pruebas de Teoría de la Mente. Mientras que en los pacientes a mayor edad se evidenció menor rendimiento en la prueba de Historias TOM, en los familiares esta correlación se evidenció en la prueba de *Faux Pas*. A su vez, en los familiares también se extendió a las pruebas de Procesamiento Emocional (Reconocimiento de Emociones en Caras y Ojos). Asimismo, se evidenció una relación significativa entre la edad y la escala que evalúa el rendimiento del comportamiento social del paciente, referido por el familiar. Dichos hallazgos podrían apoyar la hipótesis de que los déficits del funcionamiento social en la esquizofrenia afectan múltiples dominios durante el neurodesarrollo del paciente. La irrupción de la enfermedad durante la adolescencia tardía o adultez temprana provoca un impacto devastador en el desarrollo y el mantenimiento de las relaciones sociales. Durante la adultez, las consecuencias de las dificultades sociales afectarán distintas áreas de funcionamiento del sujeto (familiar, laboral, interpersonal).⁷ A su vez, dichas dificultades sociales afectarán los efectos a largo plazo y el curso de la enfermedad.⁵⁹ Un pobre ajuste social en la aparición de la enfermedad es un fuerte predictor de ciertas consecuencias a largo plazo.³¹

La relevancia de la CS se debe, entre otras razones, a la evidencia empírica que relaciona la CS con el funcionamiento social,^{13,27,28} su papel como variable mediadora entre la cognición social básica o neurocognición y el funcionamiento social,^{10,61} la evidencia sobre un sustrato neuronal de la CS,^{1,50,36} y el reciente desarrollo de programas de intervención en esquizofrenia centrados en la CS.^{3,49}

Es por esto que resulta de especial interés clínico la correlación inversa entre edad y desempeño cognitivo social en pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados. Como dijimos anteriormente, frente a manifestaciones psicóticas agudas capaces de desaparecer como los síntomas de estado (delirios y alucinaciones) es de suma importancia tomar en cuenta que el defecto esquizofrénico genera un deterioro social crónico e irreversible. Esto nos convoca al rol fundamental de instrumentar, ya en el inicio de la enfermedad, herramientas diagnósticas y terapéuticas a fin de minimizar el deterioro a largo plazo en los diferentes subcomponentes de la CS.

Estudios funcionales previos del cerebro en pacientes con esquizofrenia pueden explicar de cierta manera los hallazgos encontrados en este estudio. Anormalidades estructurales específicas de la esquizofrenia incluyen anomalías en la corteza prefrontal y reducción del volumen en el lóbulo temporal y estructuras temporales mediales (hipocampo, circunvolución parahipocampal, y amígdala).^{39,44,35,64,42} Dichas estructuras están involucradas tanto en el control de las respuestas autonómicas periféricas y, cuando se encuentran alteradas, pueden impedir las respuestas adecuadas del temporal frente al estrés.^{63,65,62,66}

En relación a la CS, varias estructuras cerebrales juegan un rol clave en su regulación. Las cortezas sensoriales superiores (percepción de los signos sociales), la amígdala (significado emocional de los estímulos y la teoría de la mente) y la corteza prefrontal ventromedial (toma de decisiones y razonamiento social) están entre las principales. Estas estructuras cerebrales actúan de mediadores entre las representaciones perceptuales de los estímulos sensoriales y la recuperación del conocimiento que el estímulo puede gatillar. El sistema límbico, base de la conducta social es la zona limítrofe donde la psiquiatría se encuentra con la neurología.¹⁵

Charles Darwin propuso que ciertas emociones primarias como enojo, miedo, pánico, tristeza, sorpresa, interés, felicidad, y disgusto tienen su base neural de manera innata, ya que son expresadas de manera universal a través de las distintas culturas. Todas estas emociones tendrían su base neural en las estructuras citadas anteriormente.

A medida que el niño crece de manera normal aprende a manipular estas emociones conforme a las normas y expectativas sociales⁵⁴ desarrollando una correcta CS. Así la corteza prefrontal ventromedial permite una integración entre la percepción de una emoción y la respuesta que desencadena, ya sea una conducta compleja elaborada por el neocórtex orbitario, o una respuesta autonómica o motora (incluida la atención) a través de las eferencias amígdalinas. Por otro lado, la corteza somatosensorial derecha e ínsula permiten una correcta manipulación de la información necesaria para la interpretación y expresión emocional del rostro, y sobre todo de la mirada (tarea que realiza junto con la amígdala).¹⁵

Debe mencionarse que este estudio preliminar tiene como limitación principal a las diferencias demográficas (edad y nivel educacional) entre pacientes, familiares y controles normales, y la utilización de un solo grupo control para comparar con pacientes y familiares. Es por eso que será deseable comparar familiares y pacientes con sendos grupos control con perfecta superposición demográfica.

Como conclusión, uno de los principales hallazgos de este estudio fue que el rendimiento de los pacientes, y de los familiares en menor medida, en pruebas de Teoría de la Mente fue significativamente menor al de los controles normales; no siendo así en las pruebas de Procesamiento Emocional. En segundo lugar, se evidenció en pacientes y familiares una correlación inversa entre la edad y la Teoría de la Mente. En tercer lugar, los familiares, a diferencia de los pacientes y controles, mostraron una alta correlación entre las pruebas visuales de Procesamiento Emocional y las pruebas verbales de Teoría de la Mente.

Queda por verse la importancia clínica de estos hallazgos, la relación entre las anomalías aquí reportadas y anomalías en otras áreas que también involucran circuitos prefrontales y límbicos, como ser toma de decisiones, y si estas anomalías encuentran su correlato en alteraciones funcionales cerebrales. Asimismo también quedan por verse las características de la personalidad de los familiares de primer grado no afectados y su posible relación con las anomalías antes descritas ●

APÉNDICE 1

HISTORIA FAUX PAS (GREGORY, 2002)

El marido de Elena le preparó una fiesta sorpresa para su cumpleaños. Invitó a Sara, una amiga de Elena y le dijo: “No le digas a nadie, en especial a Elena”. El día antes de la fiesta, Elena estaba en lo de Sara y Sara volcó el café sobre su vestido nuevo que tenía colgado en una silla. “Uy!” dijo Sara “Lo iba a usar en tu fiesta!” “¿Qué fiesta?” preguntó Elena. “Vení” dijo Sara, “Veamos si podemos sacar la mancha”.

1) ¿Alguien dijo algo que no debería decir o algo raro?	0-1
<i>Sí es sí, pregunte:</i>	
2) ¿Quién dijo algo que no debería decir o algo raro?	0-1
3) ¿Porqué él/ella dijo algo que no debería decir o algo raro?	0-1
4) ¿Porqué piensa que el / ella lo dijo?	0-1
5) ¿Sara recordaba que la fiesta era sorpresa?	0-1
6) ¿Cómo crees que Elena se sintió?	0-1
<i>Preguntas Control:</i>	
7) En la historia, ¿para quién era la fiesta sorpresa?	0-1
8) ¿Qué se derramó sobre el vestido?	0-1

APÉNDICE 2

HISTORIA TOM (HAPPÉ, 1999)

Durante la guerra, el ejército Rojo captura a un miembro del ejército Azul. Ellos quieren que les diga donde están los tanques de su ejército; saben que pueden estar en el mar o en las montañas. También saben que el prisionero no va a querer confesarlo, quiere salvar a su ejército, por lo tanto seguramente va a mentirles. El prisionero es muy valiente e inteligente, no va a dejarlos encontrar sus tanques. Los tanques están realmente en las montañas. Entonces, cuando el otro bando le pregunta donde están los tanques, él dice: “Están en las montañas”.

Pregunta: “¿Por qué dijo eso el prisionero?”

REFERENCIAS

1. Adolphs, R. The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology* 2001; 11: 231-239.
2. American Psychiatric Association. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorder*. (4th ed.). Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
3. Andres K, Brenner HD, Pfammatter M, et al. Further advancement of the integrated psychological therapy program for schizophrenic patients: intervention methods and results. En: R. Genner (Ed.). *The treatment of schizophrenia-status and emerging trends*. Kirkland, WA: Hogrefe y Huber; 2001.
4. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Jolliffe T. Is there a "language of the eyes"? Evidence from normal adults and adults with autism and Asperger syndrome. *Visual Cognition* 1997; 4: 311-331.
5. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, et al. 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* 2001; 42: 241-252.
6. Beck, AT, Ward, CH; Mendelson, M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:53-63.
7. Beels CC. Social support and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1981; 7(1): 58-72.
8. Benton AL, Van Allen MW. Impairment in facial recognition in patients with cerebral disease. *Cortex* 1968; 4: 344-58.
9. Bleuler E. *Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. En: Gustav Aschaffenburg (editor); Leipzig: Handbuch der Psychiatrie; 1911.
10. Brekke JS, Kay D, Lee K, et al. Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia: a path analytic model. *International Congress on Schizophrenia Research*. Colorado Springs, USA; 2005.
11. Brothers, L. The social brain: A project for integration primate behavior and neurophysiology in new domain. *Concepts in Neuroscience* 1990; 1: 27-61.
12. Brüne, M. Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003; 60: 57-64.
13. Brüne, M. Emotion recognition, "theory of mind" and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Research* 2005; 133: 135-147.
14. Brüne, M., Brüne-Cohrs, U. Theory of mind-evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosc Biohav Rev* 2005; 1-19.
15. Butman J, Abel C, Allegri RF. *Bases cognitivas de la conducta social humana*. II International Congress of Neuropsychology in the Internet; 2003.
16. Cannon T, Gasperoni T, Van Erp T, et al. Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: implication for molecular genetics studies. *Am J Med Genet* 2001; 105:16-9.
17. Cirillo MA, Seidman LJ. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychological Review* 2003; 13: 43-77.
18. Corcoran, R., Frith, C.D. Conversational conduct and the symptoms of schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry* 1996; 1: 305-318.
19. Corrigan PW, Penn DL. *Social Cognition and Schizophrenia*. Washington D.C: American Psychological Association; 2001.
20. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55(11): 1621-1626.
21. Ekman, P. *Pictures of facial affect*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press. 882-887; 1976.
22. Evans JJ, Chua SE, McKenna PJ, et al. Assessment of a dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine* 1997; 27: 1101-1112.
23. Folstein MF, Folstein S, Mchugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J. Psych. Res* 1975; 12 (3): 189-198.
24. Freedman, R. Schizophrenia. *N Engl J Med* (2003); 349: 1738-1749.
25. Gershon ES, Goldin LR. Clinical methods in psychiatric genetics: I. Robustness of genetic marker investigative strategies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1986; 74 (2): 113-118.
26. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160 (4): 636-645.
27. Green MF, Nuechterlein KH. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25 (2): 309-318.
28. Green MF, Kern RS, Braff DL, et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin* 2000; 26: 119-136.

29. Green MF, Olivier B, Crawley JN, et al. Social Cognition in Schizophrenia: Recommendations from the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia New Approaches Conference. *Schizophrenia Bulletin* 2005; 31: 882-887.
30. Gregory C, Lough S, Stone V, et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: Theoretical and practical implications. *Brain* 2002; 125(Pt. 4): 752-64.
31. Hafner H, Löffner W, Maurer K, et al. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1999; 100 (2): 105-118.
32. Hakak Y, Walker J, Li C, et al. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98(8): 4746-51.
33. Happé F, Brownell H, Winner E. Acquired "theory of mind" impairments following stroke. *Cognition* 1999, 70, 211-40.
34. Happé F, Malhi GS, Checkley S. Acquired mind-blindness following frontal lobe surgery? A single case study of impairment "theory of mind" in a patient treated with stereotactic anterior capsulotomy. *Neuropsychología* 2001; 39: 83-90.
35. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122 (Pt 4): 593-624.
36. Insel TR, Fernald RD. How the brain processes social information: searching for the social brain. *Annual Review of Neuroscience* 2004; 27: 697-722.
37. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987; 13:261-76.
38. Kelemen O, Erdélyi R, Pataki I, et al. Theory of Mind and Motion Perception in Schizophrenia. *Neuropsychology* 2005; Jul Vol 19(4): 494-500.
39. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 110-120.
40. Lenzenweger M. Schizophrenia: refining the phenotype, resolving endophenotypes. *Behavioral Research and Therapy* 1999; 37: 281-95.
41. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, et al. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000; 55: 1613-1620.
42. McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, et al. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(10): 974-984.
43. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopment disorder?. *British Medical Journal* (1987); 295: 681-682.
44. Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, et al. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(5): 433-40.
45. Ostrom, T.M. The sovereignty of social cognition. En: R.S Wyner y T.K. Skrull (Eds), *Handbook of social cognition*, Vol. 1 (pags. 1-37). Hillsdale, N.J: Earlbaum; 1984.
46. Ozonoff S, Pennington B, Rogers S. Executive function deficits in highfunctioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry* 1991; 32: 1081-1105.
47. Pearlson G. Neurobiology of schizophrenia. *Ann Neurol* 2000; 48: 556-66.
48. Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, et al. Social cognition in schizophrenia. *Psychological Bulletin* 1997; 121: 114-132.
49. Penn DL, Jones N, Munt ED. A pilot study of social cognition and interaction training (SCIT) for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2005; 80: 357-359.
50. Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, et al. Implications of a neural basis for social cognition for the study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160: 815-824.
51. Prathikanti, S, Weinberger, DR. Psychiatric genetics-the new era: genetic research and some clinical implications. *Br Med Bull* 2005; 73-74:107-122.
52. Premack, DL, Woodruff, G. Does the chimpanzee have a theory of mind?. *Behavior Brain Sciences* 1978;1, 515-526.
53. Rodriguez del Alamo A, Catalán Alonso MJ, Carrasco Marín L. FAB: a preliminary Spanish application of the frontal assessment battery to 11 groups of patients. *Rev Neurol* 2003;36(7) :605-8.
54. Ross ED. Hemispheric Control of Facial Expression and Deceitful Behaviors. *American Academy of Neurology, 50th Annual Meeting, Syllabus*, pag. 33-52, USA; 1998.
55. Sadock B, Sadock V. Schizophrenia. *Comprehensive textbook of psychiatry*. New York: Lippincott Williams Wilkins; 2000.

56. Saran M, Sachin P, Kablinger AS, (fecha de acceso: 2007, 29 de Octubre). Biological Markers and the Future of Early Diagnosis and Treatment in Schizophrenia [En red]. Fecha de trabajo original: Febrero 2007). Disponible en: <http://www.psychiatrytimes.com/Schizophrenia/showArticle.jhtml?articleID=197002520>
57. Sarasola, D., Calcagno, M.L., Sabe, L., et al. Utilidad del Addenbroke`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* 2004; 4: 1-11.
58. Stone VE, Baron-Cohen S, Young AW, et al. Impairments in social cognition following orbitofrontal or amygdala damage. *Soc Neurosci Abstr* 1998; 24: 1176.
59. Strauss JS, Carpenter WT, Jr. The prediction of outcome in schizophrenia. II. Relationships between predictor and outcome variables: A report from the WHO international pilot study of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1974; 31 (1): 37-42.
60. Tsuang M, Faraone S. The frustrating search for schizophrenia genes. *Am J Med Gen* 2000; 97: 1-3.
61. Vauth R, Rusch N, Wirtz M, et al. Does social cognitive influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Research* 2004; 128: 155-165.
62. Williams LM, Brown KJ, Das P, et al. The dynamics of cortico-amygdala and autonomic activity over the experimental time course of fear perception. *Brain Res Cogn Brain Res* (2004); 21(1):114-123.
63. Williams LM, Das P, Harris AW, et al. Dysregulation of arousal and amygdala– prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry* (2004); 161: 480–489.
64. Wright IC, Rabe-Heskett S, Woodruff PW, et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157(1):16-25.
65. Zahn TP, Carpenter WT, McGlashan TH. Autonomic nervous system activity in acute schizophrenia, I: method and comparison with normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 251-258.
66. Zahn TP, Pickar D. Autonomic activity in relation to symptom ratings and reaction time in unmedicated patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 79(2-3): 257-70.