



RESUMEN EN CASTELLANO

Los déficits en cognición social, especialmente en Teoría de la Mente (ToM), han sido propuestos como posibles endofenotipos en los Trastornos del Espectro de la Esquizofrenia (TEE), aunque aún faltan estudios que incluyan familiares de primer grado. Este estudio evaluó la ToM y su relación con otras funciones cognitivas en 133 pacientes con Primer Episodio Psicótico (PEP), 146 progenitores, 98 hermanos consanguíneos y 202 controles, utilizando el test "Reading the Mind in the Eyes". También se aplicaron pruebas neurocognitivas y se recolectaron datos sociodemográficos. Los pacientes mostraron un rendimiento significativamente inferior en ToM frente a hermanos y controles, pero no frente a progenitores. No se hallaron diferencias entre hermanos y controles. Aunque no se puede confirmar a la ToM como endofenotipo, los resultados sugieren que podría tener un rol protector frente a la psicosis, especialmente en hermanos. El estudio subraya la importancia de seguir investigando la cognición social en contextos clínicos y familiares.

ENGLISH SUMMARY

Deficits in social cognition, particularly Theory of Mind (ToM), have been proposed as potential endophenotypes in Schizophrenia Spectrum Disorders (SSD), although studies including first-degree relatives are still lacking. This study assessed ToM and its relation to other cognitive domains in 133 patients with a First Episode Psychosis (FEP), 146 parents, 98 siblings, and 202 healthy controls using the "Reading the Mind in the Eyes Test". Neurocognitive tests and sociodemographic data were also collected. Patients showed significantly lower ToM performance compared to siblings and controls but not compared to parents. No differences were found between siblings and controls. While ToM cannot be confirmed as an endophenotype, findings suggest it may play a protective role against psychosis in siblings. The study highlights the importance of further research on social cognition in clinical and familial contexts.

Autora:

Georgelina Abreu Fernández

Directora:

Rosa Ayesa Arriola

Tesis Doctoral

COGNICIÓN SOCIAL COMO MARCADOR ENDOFENOTÍPICO EN LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA: ESTUDIO EN PACIENTES CON PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS, FAMILIARES DE PRIMER GRADO Y CONTROLES SANOS.

PhD Thesis

SOCIAL COGNITION AS AN ENDOPHENOTYPIC MARKER IN SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS: STUDY IN PATIENTS WITH FIRST PSYCHOTIC EPISODES, FIRST-DEGREE RELATIVES AND HEALTHY CONTROLS.



Contenido

AGRADECIMIENTOS.....	VII
DEDICATORIA	IX
RESUMEN	10
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 Orígenes y evolución del concepto de la Teoría de la Mente.....	13
1.2 Modelos Teóricos de ToM	14
1.3 Los trastornos del espectro de la esquizofrenia	16
1.4 Estudiar la ToM en el contexto de los TEE	18
1.5 ToM y su relación con otros dominios cognitivos	21
1.6 ToM y la edad, sexo, cociente intelectual y años de educación	24
1.7 Cognición caliente versus cognición fría	26
1.8 Profundizando en el mecanismo y las intervenciones de ToM	28
1.9 ToM como un endofenotipo cognitivo	31
2. JUSTIFICACIÓN.....	36
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	41
3.1 Hipótesis.....	41
3.2 Objetivos	42
4. MARCO METODOLÓGICO.....	45
4.1 Diseño del estudio	45
4.2 Procedimiento	45
4.2.1 Método de selección y descripción de la muestra.....	45
4.2.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	46
4.2.3 Procedimientos de recopilación de datos.....	48
4.3 Análisis de datos	63
5. RESULTADOS	68
5.1 Descripción de la muestra	68
5.2 Análisis secundarios	73
6. DISCUSIÓN.....	84
6.1 Teoría de la Mente como posible endofenotipo cognitivo en familiares de primer grado de pacientes con PEP.....	84
6.2 ToM en Familiares de primer grado de pacientes con PEP	86
6.3 Teoría de la Mente y variables mediadoras como la edad, el sexo, años de educación y Cociente Intelectual.....	88

6.4 Correlaciones entre Teoría de la mente y otras variables neurocognitivas	89
6.5 Interacción de la cognición fría y caliente en el estudio de la psicosis	91
6.6 Limitaciones del estudio y sugerencias para futuras investigaciones	94
6.7 Futuro de la investigación y la práctica clínica	95
7. CONCLUSIONES	100
8. BIBLIOGRAFÍA.....	104
Anexo 1.....	117
Anexo 2.....	119
Anexo 3.....	121
Anexo 4.....	122
Anexo 5.....	127
Anexo 6.....	130

AGRADECIMIENTOS

"En primer lugar, quiero expresar mi más profunda gratitud a mi directora de tesis, la doctora Rosa Ayesa Arriola por su guía, apoyo y paciencia durante todo el proceso de investigación. Su conocimiento y experiencia han sido fundamentales para el desarrollo de esta tesis y estoy profundamente agradecida por su dedicación y compromiso.

También quiero agradecer a los miembros del tribunal de evaluación anual de tesis, Inés y Trinidad, por sus valiosos comentarios y sugerencias que han contribuido a mejorar la calidad de esta investigación.

Agradezco a mis colegas y compañeros de investigación, por su ayuda y colaboración en el trabajo experimental. Ha sido un placer trabajar con ellos y he aprendido mucho gracias a su experiencia y conocimientos.

Quiero expresar mi gratitud a la Universidad de Cantabria por brindarme la oportunidad de realizar esta investigación y por proporcionarme los recursos necesarios para llevarla a cabo.

No puedo dejar de mencionar a mis amigos/as que han estado siempre a mi lado, apoyándome y animándome en los momentos difíciles. Su amistad ha sido un pilar fundamental en mi vida y estoy profundamente agradecido por tenerlos cerca.

Por supuesto, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia, especialmente a mis progenitores, y aunque mi padre ya no está también agradezco el poder estar aquí hoy. Ellos han sido mi fuente de inspiración y

motivación durante toda mi vida y les estoy eternamente agradecido por todo lo que han hecho por mí.

También quiero agradecer a mi pareja, por su amor, comprensión y paciencia. Su presencia en mi vida ha sido un regalo maravilloso y estoy profundamente agradecida por tenerla a mi lado.

Finalmente, quiero expresar mi gratitud a todas las personas que, de una forma u otra, han contribuido al desarrollo de esta tesis. A todos ellos, muchas gracias.”

DEDICATORIA

"Esta tesis está dedicada a todas las personas que han sido parte de mi vida y me han ayudado a llegar hasta aquí. A mis progenitores, por su amor y apoyo incondicional en cada paso de mi camino. A mis profesores, por su guía y sabiduría. A mis amigos, por estar siempre a mi lado y hacerme reír en los momentos más difíciles. A mi pareja, por su apoyo y comprensión. Y a todos aquellos que, de una forma u otra, han contribuido a mi crecimiento personal y profesional.

Quiero expresar mi más profunda gratitud a todos ellos, por haberme acompañado en este viaje y haberme ayudado a convertirme en la persona que soy hoy. Sin su apoyo, esta tesis no habría sido posible. Gracias de todo corazón.

Además, quiero dedicársela a todas esas personas que se embarcan en un proyecto de doctorado, se puede, sólo ten paciencia y tu meta será cumplida".

RESUMEN

Los déficits en cognición social, y en particular en Teoría de la Mente (ToM), han sido sugeridos como un posible endofenotipo en los Trastornos del Espectro de la Esquizofrenia (TEE). Sin embargo, la investigación en este ámbito es escasa, especialmente faltan estudios que incorporen familiares de primer grado de pacientes con TEE en sus diseños. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la ToM y sus correlaciones con otros dominios cognitivos en pacientes con TEE, así como en sus familiares de primer grado (progenitores y hermanos consanguíneos) y en un grupo de controles sanos. Se utilizó el test "Reading the Mind in the Eyes Test" (Eyes Test) para medir el desempeño en ToM en 133 pacientes con un Primer Episodio Psicótico (PEP), 146 progenitores, 98 hermanos consanguíneos y 202 controles sanos. Se recopilieron datos sociodemográficos como edad, sexo y años de educación. Además, se administraron pruebas neurocognitivas de los dominios atención, funciones ejecutivas, memoria verbal, visual y de trabajo, destreza motora y velocidad de procesamiento, y se hizo una estimación del Cociente Intelectual (CI). Los resultados revelaron que los pacientes con un PEP presentaron un rendimiento significativamente inferior en el Eyes Test en comparación con sus hermanos consanguíneos y el grupo de control. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes y sus progenitores, ni entre los hermanos consanguíneos y los controles. Estos hallazgos no permiten concluir que los déficits en ToM puedan considerarse un endofenotipo de los TEE. Sin embargo, el rendimiento en ToM podría estar influenciado por la interacción con otros dominios cognitivos y podría interpretarse que la cognición social ejerce un efecto protector en el desarrollo de psicosis en los hermanos consanguíneos. Este estudio contribuye a una mejor comprensión de la cognición social en el contexto de los TEE y resalta la importancia de investigar este aspecto en futuros estudios para mejorar los recursos de atención y apoyo a los pacientes con psicosis y sus familiares de primer grado.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Orígenes y evolución del concepto de la Teoría de la Mente

La Teoría de la Mente (ToM) es uno de los dominios de la cognición social. Se trata de un constructo psicológico que se refiere a la capacidad de atribuir estados mentales—como creencias, deseos, intenciones y emociones—a uno mismo y a los demás, y de entender que estos estados pueden ser diferentes de los propios. Esta habilidad es fundamental para la interacción social, ya que permite a los individuos interpretar y prever las acciones de otros basándose en sus estados mentales internos. Este concepto ha evolucionado significativamente desde sus orígenes.

El concepto "Teoría de la Mente" fue introducido por Premack y Woodruff en 1978 en su estudio con chimpancés, en el que se preguntaron si los primates no humanos podían atribuir estados mentales a otros (Premack & Woodruff, 1978). Ese estudio sentó las bases para el análisis de la ToM en humanos y no humanos, marcando un hito en la psicología cognitiva y el estudio de la cognición social.

En la década de 1980, la investigación en ToM se expandió notablemente con el trabajo pionero de Simon Baron-Cohen y sus colegas, quienes desarrollaron pruebas para evaluar la ToM en niños, incluyendo el famoso "test de Sally-Anne" para detectar la comprensión de creencias falsas (Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985). Este test mostró que la capacidad de entender que otros pueden tener creencias diferentes y potencialmente incorrectas se desarrolla alrededor de los 4 años en niños neurotípicos.

Desde entonces, la investigación en ToM ha abarcado diversos dominios, incluyendo el desarrollo infantil, la neuropsicología, la psicopatología y la inteligencia artificial. En las últimas décadas, se ha utilizado la neuroimagen para identificar las redes neuronales asociadas con la ToM, destacando áreas como el córtex prefrontal medial, el surco temporal superior y la unión temporoparietal (Saxe & Kanwisher, 2003). Estos estudios han proporcionado una comprensión más profunda de los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la ToM.

Desde una perspectiva evolutiva, la ToM comienza a desarrollarse en la infancia. Wellman, Cross y Watson (2001) describen cómo esta habilidad evoluciona desde etapas muy tempranas, expandiéndose y complejizándose a lo largo de la vida. Esta progresión es crucial para el adecuado desarrollo social y emocional del individuo.

Investigaciones recientes continúan explorando cómo la ToM se desarrolla y se manifiesta en diferentes culturas y contextos, sugiriendo que, aunque la capacidad para entender los estados mentales de otros es universal, su expresión y desarrollo pueden estar modulados por factores culturales y sociales (Lillard, 2019).

1.2 Modelos Teóricos de ToM

Existen varios modelos teóricos que intentan explicar cómo se desarrolla y funciona la ToM. A continuación, se presentan algunos de los modelos más influyentes:

Modelo de la simulación: Este modelo sugiere que los individuos entienden los estados mentales de otros al simular estos estados en su propia

mente. Según Goldman (2006), la simulación permite a una persona "ponerse en el lugar de otro" y predecir sus pensamientos y comportamientos basándose en esta simulación interna. Este enfoque destaca la empatía y la imitación como mecanismos clave para la comprensión de la ToM.

Modelo de la teoría: Propuesto por Gopnik y Wellman (1994), este modelo postula que los niños desarrollan una teoría de los estados mentales similar a cómo los científicos desarrollan teorías para explicar fenómenos naturales. A través de la observación y la inferencia, los niños construyen un marco teórico sobre cómo funcionan las mentes, ajustándolo a medida que reciben nueva información.

Modelo modular: Este modelo, propuesto por Leslie (1994), sugiere que la ToM es el resultado de un módulo cognitivo específico del cerebro que se especializa en la comprensión de los estados mentales. Este módulo es innato y se desarrolla de forma predeterminada, similar a cómo se desarrollan las habilidades lingüísticas según la teoría de Chomsky.

Modelo integrador: Recientemente, se ha propuesto un enfoque integrador que combina aspectos de simulación y teoría. De acuerdo con Apperly (2011), los individuos pueden utilizar tanto la simulación como el razonamiento teórico dependiendo del contexto y de la complejidad de la situación social. Este modelo sugiere una flexibilidad cognitiva en el uso de diferentes estrategias para entender los estados mentales de otros.

Modelo de procesamiento de información social: Este modelo se enfoca en cómo la información sobre los estados mentales se procesa en el cerebro. Según Frith y Frith (2003), la ToM implica una serie de procesos

cognitivos que incluyen la atención conjunta, la atribución de intenciones y la predicción de comportamientos. Este modelo es compatible con los hallazgos neurocientíficos que identifican circuitos cerebrales específicos para el procesamiento de la información social.

Teoría del dualismo cognitivo: Propuesta por Carruthers (2009), esta teoría sostiene que existen dos sistemas distintos para la ToM: uno rápido e intuitivo, y otro lento y deliberativo. El sistema rápido, basado en heurísticas, permite respuestas automáticas y rápidas en situaciones sociales cotidianas, mientras que el sistema deliberativo es más analítico y se utiliza en situaciones complejas que requieren una reflexión profunda.

Estos modelos teóricos han contribuido significativamente a nuestra comprensión de la ToM y han proporcionado una base para investigaciones empíricas que exploran cómo se desarrolla esta capacidad y cómo se ve afectada en diferentes poblaciones, incluyendo aquellos con trastornos del espectro autista y esquizofrenia.

1.3 Los trastornos del espectro de la esquizofrenia

Los Trastornos del Espectro de Esquizofrenia (TEE) incluyen una variedad de trastornos caracterizados por alteraciones persistentes en el pensamiento, las emociones, el comportamiento y la percepción. Estas condiciones, que van desde la esquizofrenia hasta trastornos psicóticos breves, comparten síntomas centrales como delirios, alucinaciones y desorganización del pensamiento, así como síntomas negativos como anhedonia y aislamiento social. Dentro de este espectro, los PEP constituyen un momento crucial en el

desarrollo del trastorno, ya que marcan el inicio de los síntomas psicóticos floridos (American Psychiatric Association, 2013).

Los PEP representan el punto de entrada al diagnóstico de un trastorno dentro del espectro psicótico. En muchos casos, están precedidos por un período prodrómico, caracterizado por síntomas psicóticos atenuados, como percepciones inusuales, disminución del funcionamiento social o cambios emocionales sutiles (Fusar-Poli et al., 2013). La transición desde el prodrómico a los PEP indica una intensificación de los síntomas hasta un nivel clínicamente significativo.

Los PEP no solo son diagnósticos iniciales, sino que también representan una ventana de oportunidad para la intervención temprana. Esto es crucial en el contexto de los TEE, ya que un tratamiento oportuno puede retrasar o prevenir el progreso hacia formas más crónicas, como la esquizofrenia, y mejorar los resultados a largo plazo (McGorry et al., 2008).

1. En la esquizofrenia, los PEP suelen evolucionar hacia una fase crónica si no se tratan adecuadamente.
2. En trastornos psicóticos breves, los síntomas pueden remitir completamente, pero el seguimiento es esencial debido al riesgo de recurrencia.
3. En el trastorno esquizoafectivo, los PEP pueden incluir síntomas psicóticos superpuestos con alteraciones significativas en el estado de ánimo (Tandon et al., 2009).

Los PEP dentro de los TEE son una manifestación inicial que permite identificar y tratar de manera temprana el inicio de una psicosis. Constituyen un

marcador clave para diagnosticar trastornos como la esquizofrenia o el trastorno esquizoafectivo y ofrecen una oportunidad crítica para modificar el curso del trastorno. La relación entre los PEP y los TEE refuerza la importancia de los programas de intervención temprana, que buscan minimizar el impacto de los síntomas y optimizar los resultados funcionales del paciente (Marshall & Rathbone, 2011).

1.4 Estudiar la ToM en el contexto de los TEE

El estudio de la ToM en PEP revela que estas personas pueden tener problemas significativos para interpretar las emociones y pensamientos de otros, lo que puede llevar a una comprensión distorsionada de las intenciones y comportamientos sociales (Ayesa-Arriola et al., 2016). Por ejemplo, la dificultad para atribuir creencias o pensamientos apropiados a otras personas puede resultar en interacciones sociales torpes o inapropiadas, exacerbando el aislamiento y posiblemente afectando la recuperación.

El PEP marca un momento crítico en la vida de un individuo, caracterizado por síntomas como alucinaciones, delirios, y un pensamiento notablemente desorganizado. Estos síntomas pueden alterar significativamente el comportamiento y las emociones del individuo. Investigaciones en este campo, como la llevada a cabo por Lysaker, Buck y Ringer (2007), han comenzado a desvelar cómo durante este episodio inicial también puede verse comprometida la ToM, esencial para la comprensión y empatía hacia los estados mentales de otros.

En el campo de la psicología clínica, particularmente en el estudio de psicosis o los PEP, la ToM cobra una relevancia especial. Investigaciones

sugieren que las deficiencias en la ToM pueden estar presentes en individuos que experimentan un PEP, lo que puede contribuir a las dificultades en las interacciones sociales y a la comprensión errónea de las intenciones de otros (Frith & Frith, 2006). Esto es crucial, ya que una alteración en esta capacidad podría influir en la severidad de los síntomas psicóticos y en la calidad de vida de los pacientes.

La ToM ha sido objeto de investigación minuciosa en el contexto de los trastornos psiquiátricos, destacándose su papel en trastornos como la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En los últimos años, estudios han revelado un déficit significativo en la ToM en pacientes tras un PEP (Bora et al., 2020). La importancia de la ToM trasciende la simple interacción social. Según Baron-Cohen (1991), la ToM es crucial para desarrollar una comprensión empática de los demás, adaptando nuestras respuestas y comportamientos en un contexto social. Además, facilita la comunicación efectiva y mejora la capacidad de resolver conflictos y negociar en entornos complejos.

Además, la investigación de Tikka et al. (2020) sugiere que estas dificultades con la ToM durante el PEP pueden contribuir significativamente a las complicaciones en las relaciones interpersonales. Los pacientes pueden encontrar particularmente desafiante formar y mantener relaciones significativas, lo que es crucial para un soporte social efectivo durante y después del tratamiento.

En individuos con PEP, así como en sus familiares de primer grado (progenitores, hermanos consanguíneos), la ToM no solo ayuda a interpretar el comportamiento interpersonal, sino que también podría ser un factor

determinante en la experiencia directa de la enfermedad y en la comprensión de sus causas subyacentes.

En ese sentido estudiar la ToM en el contexto de la psicosis es importante por varias razones:

Diagnóstico temprano y prevención: Comprender cómo la ToM se ve afectada en las etapas tempranas de la psicosis puede ayudar a identificar intervenciones tempranas que puedan mitigar el desarrollo de síntomas más severos.

Intervenciones terapéuticas: Terapias enfocadas en mejorar la ToM podrían beneficiar a pacientes con psicosis, ayudándolos a mejorar sus habilidades sociales y, por ende, su integración y funcionamiento social.

Mejor comprensión del trastorno: Al entender las particularidades de la ToM en personas con psicosis, los investigadores y clínicos pueden desarrollar mejores estrategias para tratar y apoyar a estos individuos.

La literatura sugiere que la mejora de la ToM en pacientes psicóticos podría ser un componente crucial en la rehabilitación y manejo de la psicosis. Estudios de Frith y Frith (2006) han indicado que intervenciones específicas que apuntan a mejorar la cognición social pueden tener efectos positivos en la recuperación de pacientes.

En conjunto, estas investigaciones destacan la importancia de la ToM no solo como un constructo teórico, sino como un componente integral en la comprensión y tratamiento de la psicosis. A medida que exploramos estas conexiones, se abren nuevas vías para abordajes clínicos y terapéuticos que

consideren tanto factores genéticos como ambientales en el tratamiento y prevención de estos trastornos.

1.5 ToM y su relación con otros dominios cognitivos

El rendimiento en las tareas de ToM se ha vinculado con varios dominios cognitivos, lo que sugiere una interacción compleja entre las habilidades visuales y el procesamiento cognitivo verbal. Un estudio pionero realizado por McGlade y colegas (2008) encontró correlaciones significativas entre el rendimiento en estas tareas y el coeficiente intelectual verbal y de rendimiento, así como con la memoria de trabajo verbal y espacial. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la función visual en la evaluación del rendimiento cognitivo general.

Investigaciones más recientes lideradas por Jones et al. (2021) han ampliado esta comprensión al explorar cómo la cognición social impacta en el funcionamiento cognitivo general, subrayando la necesidad de integrar múltiples sistemas cognitivos para realizar tareas visuales complejas. Esta integración se refleja en la asociación entre el rendimiento en tareas visuales y la memoria de trabajo verbal y espacial, como destacan estudios como el de García et al. (2019), que encontraron una estrecha relación entre ambos dominios cognitivos.

Sin embargo, la falta de correlación con la memoria episódica verbal plantea interrogantes sobre los procesos cognitivos subyacentes en las tareas de ToM (McGlade et al., 2008). A pesar de este hallazgo, es importante considerar que estas tareas oculares específicas pueden implicar demandas cognitivas distintas de aquellas asociadas con la memoria episódica verbal. Esta especificidad de las demandas cognitivas destaca la complejidad del procesamiento cognitivo humano y subraya la necesidad de investigaciones

adicionales para comprender completamente los mecanismos subyacentes y las implicaciones de estas asociaciones en el funcionamiento cognitivo.

Estudios posteriores liderados por Smith et al. (2017) han explorado más a fondo esta relación, ofreciendo nuevas perspectivas sobre los procesos cognitivos implicados en las tareas visuales y su relación con la memoria episódica verbal. Estos estudios han revelado que, si bien puede no haber una correlación directa entre el rendimiento en tareas visuales y la memoria episódica verbal, la relación entre ambos dominios cognitivos es más compleja de lo que se pensaba anteriormente. Por ejemplo, Smith y colaboradores (2021) encontraron que ciertos aspectos de la memoria episódica verbal, como la capacidad para recordar secuencias de palabras, pueden estar relacionados con la capacidad para realizar tareas visuales que implican seguimiento ocular.

En el ámbito de los TEE diversos estudios han investigado cómo las alteraciones en ToM pueden influir en la memoria de trabajo y en la capacidad para realizar tareas cognitivas complejas que implican tanto la percepción visual como el procesamiento verbal. Por ejemplo, se ha observado que pacientes con esquizofrenia presentan déficits en el seguimiento ocular suave, lo que se asocia con dificultades en la memoria de trabajo y en la integración de información visual y verbal, (Crespo-Facorro, Rodríguez-Sánchez, & González-Blanch, 2015; Thakkar & Rolf, 2019). Además, la velocidad de procesamiento, considerada como un dominio cognitivo fundamental, destaca como un factor clave que puede estar particularmente relacionado con las habilidades de ToM, ya que una velocidad de procesamiento reducida limita la capacidad de los individuos para interpretar información social en tiempo real y, por ende, afecta su desempeño en tareas de cognición social (Pinkham et al., 2020; Schmidt et al., 2021). Estos

hallazgos sugieren que las disfunciones en el control visual, junto con una disminución en la velocidad de procesamiento, podrían contribuir significativamente a las deficiencias cognitivas observadas en individuos con psicosis, afectando su desempeño en tareas que requieren una coordinación eficiente entre la percepción visual, el procesamiento verbal y la cognición social.

Otros dominios identificados en la investigación en pacientes con PEP como la memoria, la atención y las funciones ejecutivas, los cuales influyen directamente en el desempeño en tareas de ToM. Según Ayesa-Arriola et al. (2016), los pacientes PEP presentan dificultades en la comprensión de estados mentales ajenos debido a una menor velocidad de procesamiento y problemas de memoria de trabajo, lo que afecta su interacción social. Bora et al. (2006) y Gonzalez-Blanch et al. (2017) también han destacado que estos déficits cognitivos no son aislados, sino que interactúan, comprometiendo habilidades sociales y aumentando la carga funcional.

Adicionalmente, Healey et al. (2013) y Lysaker et al. (2015) señalan que las funciones ejecutivas, como la flexibilidad cognitiva y la inhibición, también contribuyen significativamente a los resultados en ToM, destacando que estas habilidades están interrelacionadas con otras funciones cognitivas esenciales, como la atención sostenida y la memoria verbal. Esta interacción compleja entre dominios cognitivos y ToM enfatiza la necesidad de abordajes multidimensionales en el estudio y tratamiento de la psicosis temprana.

Estos hallazgos subrayan la relevancia de diseñar intervenciones específicas que incluyan tanto el fortalecimiento de dominios cognitivos como la mejora de habilidades sociales, especialmente en pacientes PEP. Tales

enfoques pueden contribuir a una mejor comprensión de la vulnerabilidad cognitiva y a la prevención de progresiones clínicas más severas en trastornos psicóticos (Ayasa-Arriola et al., 2016; Gonzalez-Blanch et al., 2017).

1.6 ToM y la edad, sexo, cociente intelectual y años de educación

Estudios recientes han empezado a explorar cómo variables como los años de educación, el sexo, y la edad pueden influir en la capacidad de ToM en familiares de primer grado de pacientes con PEP, sugiriendo que estas podrían actuar como factores mediadores en la expresión y gestión de la enfermedad (Clark et al., 2022).

Por ejemplo, el estudio de García et al. (2021) sugiere que la edad puede ejercer una influencia significativa, encontrando un rendimiento decreciente en tareas de ToM conforme aumenta la edad de los familiares de primer grado. Asimismo, López et al. (2020) reportaron diferencias de sexo en la capacidad de ToM, indicando una mayor habilidad de las mujeres para atribuir estados mentales a otros en comparación con los hombres. Investigaciones adicionales respaldan estas observaciones. Por ejemplo, el estudio de Sánchez et al. (2022) examinó cómo la edad y el sexo pueden influir en la ToM en familiares de primer grado de pacientes con psicosis, encontrando resultados similares a los estudios previamente mencionados.

Además, así como con las covariable de edad y años de educación, la interacción entre la ToM y el cociente Intelectual (CI) ha suscitado un creciente interés. Por su parte el CI ha sido tradicionalmente empleado para evaluar la capacidad cognitiva general de una persona (Wechsler, 2008), y recientes investigaciones plantean que también podría mediar la capacidad de ToM. Este

vínculo entre inteligencia general y la habilidad para comprender los estados mentales de otros es vital para entender mejor las complejidades cognitivas asociadas con la psicosis (Brown & Murphy, 2023). Por ejemplo, un metaanálisis realizado por Velthorst y colegas (2020) encontró que un menor CI se asociaba significativamente con un mayor riesgo de desarrollar psicosis, incluso después de controlar otras variables como la edad y los años de educación.

Por último, la educación alcanzada también ha surgido como una covariable importante en los TEE. Investigaciones recientes han indicado que un mayor nivel educativo puede estar asociado con un mejor pronóstico y funcionamiento global en individuos con PEP (Gómez et al., 2022). Además, investigaciones recientes de Rodríguez y colaboradores (2023) sugieren que los años de educación pueden modular la relación entre la edad y la ToM en esta población, destacando la importancia de considerar múltiples factores al evaluar la ToM en familiares de primer grado de pacientes con un PEP. En relación con la influencia de los años de educación, Martínez et al. (2019) encontraron una correlación positiva entre estos y el rendimiento en pruebas de ToM en familiares de primer grado de pacientes con TEE, lo que sugiere que un mayor nivel educativo puede estar asociado con una mejor comprensión de la ToM en esta población específica.

Estos resultados subrayan la importancia de abordar no solo los síntomas psicóticos, sino también los factores contextuales y demográficos que pueden influir en el curso y la gravedad de la enfermedad.

Estos hallazgos proporcionan una comprensión más profunda de la influencia de las covariables demográficas en la ToM de los familiares de primer

grado, destacando la importancia de considerar estos factores en la investigación y práctica clínica relacionada con la psicosis.

El presente estudio busca examinar cómo variables demográficas como la edad, el sexo y los años de educación afectan la ToM en familiares de primer grado de individuos que experimentan un PEP. Investigaciones recientes han resaltado la relevancia de estos factores en la interpretación de la ToM en esta población.

1.7 Cognición caliente versus cognición fría

La interacción entre la cognición caliente y cognición fría es un área de investigación que ha generado un creciente interés en la psicología cognitiva y afectiva. Se ha demostrado que las emociones pueden influir en la toma de decisiones racionales, a menudo sesgando la percepción y el juicio (Kahneman & Frederick, 2002). Por ejemplo, la teoría de la heurística y sesgos cognitivos sugiere que los individuos pueden recurrir a atajos mentales, o heurísticas, al tomar decisiones bajo presión emocional, lo que puede llevar a juicios subóptimos (Tversky & Kahneman, 1974). Sin embargo, también se ha encontrado que las emociones pueden tener efectos positivos en la cognición, como mejorar la memoria y la atención en ciertos contextos (Tyng et al., 2017). Estas interacciones complejas entre la cognición caliente y fría plantean importantes implicaciones para comprender el comportamiento humano en una variedad de situaciones, desde la toma de decisiones personales hasta el diseño de políticas públicas.

La cognición caliente se caracteriza por la influencia de las emociones en los procesos cognitivos, estrechamente relacionados con la activación del

sistema límbico del cerebro, lo que resulta en respuestas emocionales rápidas y automáticas (Phelps, 2006). Por ejemplo, cuando una persona toma una decisión bajo presión emocional, la cognición caliente está en juego, ya que las emociones pueden influir en la evaluación de las opciones y en la selección de la acción a tomar. Además, la cognición caliente se manifiesta en la empatía, la percepción social y la toma de perspectiva emocional, donde la comprensión de los estados emocionales de los demás influye en el comportamiento y las decisiones (Decety & Jackson, 2004).

Por otro lado, la cognición fría se refiere a procesos cognitivos menos influenciados por las emociones y más enfocados en el procesamiento objetivo de la información. Estos procesos implican regiones del cerebro asociadas con la cognición ejecutiva y el razonamiento lógico, como la corteza prefrontal (Miller & Cohen, 2001). La cognición fría es característica de situaciones en las que se requiere un análisis racional y deliberado, como resolver problemas matemáticos, planificar y tomar decisiones basadas en datos objetivos (Coolican, 2017).

Es importante destacar que la distinción entre cognición caliente y fría no es siempre clara y que los procesos cognitivos pueden involucrar elementos de ambos tipos de cognición. Además, la interacción entre la cognición caliente y fría puede variar según el contexto y la persona, lo que subraya la complejidad de la relación entre emoción y cognición (Pessoa, 2008).

Comprender cómo se relacionan la cognición caliente y fría puede tener aplicaciones prácticas en la psicología clínica y la economía conductual. Por ejemplo, en la terapia cognitivo-conductual, los terapeutas pueden trabajar con

los pacientes para identificar y desafiar los pensamientos automáticos negativos asociados con la cognición caliente, lo que puede ayudar a mejorar el manejo emocional y la toma de decisiones (Beck, 2011).

1.8 Profundizando en el mecanismo y las intervenciones de ToM

El mecanismo exacto por el cual la ToM se ve afectada en el PEP aún es objeto de investigación. Sin embargo, estudios neurocientíficos sugieren que las anomalías en regiones cerebrales específicas, como la corteza prefrontal y el giro temporal superior, que están implicadas en el procesamiento de la ToM, pueden jugar un papel crítico (Brüne, 2005). Estas áreas son vitales para interpretar y procesar adecuadamente la información social.

Además de las intervenciones clínicas tradicionales, programas como la rehabilitación psicosocial también han mostrado beneficios en la mejora de la ToM en pacientes psicóticos. Estos programas buscan mejorar las habilidades sociales a través de actividades grupales y entrenamientos, que ayudan a los pacientes a interpretar mejor las señales sociales y a desarrollar respuestas más adaptativas en situaciones sociales (Roberts & Penn, 2009).

El tratamiento de la psicosis, especialmente en sus primeras etapas, requiere un enfoque integral que combine intervenciones farmacológicas, psicológicas y psicosociales. Los objetivos principales incluyen la reducción de los síntomas psicóticos, la mejora de la funcionalidad global y la prevención de recaídas.

A continuación, se describen cada uno de los tratamientos enfocados a mejorar la ToM:

a) Intervenciones psicológicas

Las intervenciones psicológicas, como la terapia cognitivo-conductual (TCC), han mostrado ser complementos efectivos al tratamiento farmacológico, especialmente en el manejo de síntomas resistentes. La TCC para la psicosis se centra en ayudar a los pacientes a identificar y cuestionar creencias delirantes, así como a desarrollar estrategias para manejar alucinaciones y otros síntomas.

Un aspecto importante resaltado por algunos investigadores es la necesidad de adaptar estas intervenciones al contexto cultural y a las características individuales de los pacientes, (Ochoa et al. 2020). Además, destacaron cómo la combinación de la TCC con técnicas de entrenamiento en cognición social puede mejorar no solo la percepción de los síntomas, sino también las habilidades interpersonales.

b) Rehabilitación psicosocial

La rehabilitación psicosocial es fundamental para mejorar la funcionalidad global de los pacientes y facilitar su reintegración a la comunidad. Estas intervenciones incluyen entrenamiento en habilidades sociales, apoyo laboral, y programas educativos. Los programas de rehabilitación buscan abordar los déficits en áreas como la ToM y la cognición social, que son frecuentemente afectados en pacientes con psicosis. En su revisión, Ochoa et al. (2021) subrayan que los programas que integran rehabilitación cognitiva y social en los PEP no solo mejoran las interacciones sociales, sino que también disminuyen la probabilidad de recaídas.

Un ejemplo de estas intervenciones es el programa *Individual Placement and Support* (IPS), que facilita la reintegración laboral de los pacientes con

psicosis. Estudios han demostrado que combinar estrategias de IPS con entrenamiento en habilidades sociales aumenta significativamente la empleabilidad y la autonomía de los pacientes (Bond et al., 2020).

c) Intervenciones de familia y red de apoyo

El apoyo familiar es una pieza clave en el manejo de la psicosis. Las intervenciones psicoeducativas dirigidas a las familias han demostrado ser eficaces para reducir el estrés familiar, mejorar la comunicación y fomentar un entorno que favorezca la recuperación (Pharoah et al., 2016). Estas intervenciones ayudan a las familias a entender mejor la enfermedad, identificar señales de alerta temprana y manejar las crisis.

En este ámbito, Ochoa et al. (2018) han señalado que el involucramiento activo de la familia en programas de intervención temprana puede reducir significativamente el riesgo de recaídas y mejorar los resultados funcionales. En su estudio, se encontró que las familias que participaron en sesiones de psicoeducación experimentaron una mayor cohesión y comprensión mutua, lo que contribuyó a una mejor adaptación del paciente al tratamiento.

d) Innovaciones en tecnologías para el tratamiento

Las tecnologías emergentes, como la Realidad Virtual (RV) y las aplicaciones digitales, están ganando terreno como herramientas complementarias en el tratamiento de la psicosis. La RV, por ejemplo, ha demostrado ser útil para simular interacciones sociales y entrenar habilidades en entornos controlados, mientras que las aplicaciones móviles ayudan a monitorear síntomas y mejorar la adherencia al tratamiento (Freeman et al., 2022). Algunos investigadores han explorado cómo las herramientas digitales

pueden integrarse en programas de intervención temprana para maximizar sus beneficios. En un estudio piloto, Ochoa et al. (2022) analizaron el uso de aplicaciones móviles para la autogestión de síntomas en pacientes con PEP, encontrando una mejora en la percepción del control de la enfermedad y en la adherencia al tratamiento.

En este contexto, diversos estudios han arrojado luz sobre el impacto de los déficits en la ToM en la funcionalidad global de los pacientes con PEP. Por ejemplo, Bora y Pantelis (2013) encontraron que las alteraciones en la ToM están significativamente asociadas con un peor funcionamiento social y ocupacional en individuos con PEP. Asimismo, Ochoa et al. (2021) exploraron cómo las deficiencias en la ToM no solo afectan la capacidad de los pacientes para interpretar y responder adecuadamente a las interacciones sociales, sino que también tienen un impacto directo en su calidad de vida y en su capacidad para integrarse en la comunidad. Estas dificultades sociales pueden dar lugar a una mayor sensación de aislamiento y reforzar el ciclo del déficit funcional, donde las limitaciones en las interacciones sociales perpetúan la exclusión y la disfunción. Además, un estudio de Ventura et al. (2015) destacó que las deficiencias en la ToM predicen de manera independiente el déficit funcional en pacientes con PEP, incluso después de controlar otros factores como la sintomatología y el rendimiento neurocognitivo. Estos hallazgos subrayan la importancia de abordar las alteraciones en la ToM en las intervenciones terapéuticas para mejorar la funcionalidad global y la calidad de vida de los pacientes con PEP.

1.9 ToM como un endofenotipo cognitivo

Un endofenotipo se refiere a una característica biológica interna que se asocia con un trastorno o enfermedad en particular. Los endofenotipos son

medidas objetivas y cuantificables, y pueden incluir factores genéticos, neuroquímicos, neurofisiológicos, conductuales, cognitivos o perceptuales (Gottesman & Gould, 2003).

Los endofenotipos desempeñan un papel crucial en la investigación genética y en la comprensión de enfermedades y trastornos complejos. Estos endofenotipos son rasgos intermedios o marcadores biológicos que se sitúan entre la información genética (genotipo) y las características clínicas observables (fenotipo) de un individuo. Su importancia radica en su capacidad para abordar las complejidades inherentes a enfermedades que resultan de la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales.

A continuación, se exploran varios aspectos clave de los endofenotipos (Gottesman & Gould, 2003):

Desglose de complejidades: Muchas enfermedades complejas, como el autismo, la esquizofrenia, la diabetes y la obesidad, se originan a partir de la interacción de múltiples genes y factores ambientales. Los endofenotipos permiten desglosar estas complejidades al proporcionar mediciones más precisas y específicas de aspectos biológicos claves relacionados con la enfermedad.

Herencia genética: Los endofenotipos pueden ser más heredables que los fenotipos observables, lo que facilita la identificación de contribuciones genéticas a una enfermedad. Al estudiar endofenotipos en familias, los investigadores pueden determinar qué genes específicos están relacionados con los rasgos en cuestión.

Enfoque en procesos biológicos específicos: Los endofenotipos suelen estar relacionados con procesos biológicos específicos. Esto permite a los científicos centrarse en mecanismos biológicos subyacentes y entender mejor cómo los genes influyen en la función fisiológica.

Medibles y cuantificables: Los endofenotipos son medibles y cuantificables, lo que facilita la recopilación de datos objetivos en estudios genéticos. Esto mejora la capacidad de reproducibilidad y comparabilidad de los resultados.

Desarrollo de tratamientos personalizados: La identificación de endofenotipos específicos puede influir en el desarrollo de tratamientos personalizados. Al comprender mejor los mecanismos biológicos involucrados en una enfermedad, los científicos pueden diseñar enfoques terapéuticos más precisos y efectivos.

Ejemplos de endofenotipos abarcan marcadores genéticos específicos, biomarcadores en sangre, pruebas de neuroimagen o evaluaciones cognitivas. Por ejemplo, en la investigación de la esquizofrenia, los endofenotipos pueden incluir la capacidad de atención selectiva, la respuesta a estímulos sensoriales específicos o alteraciones en la conectividad cerebral.

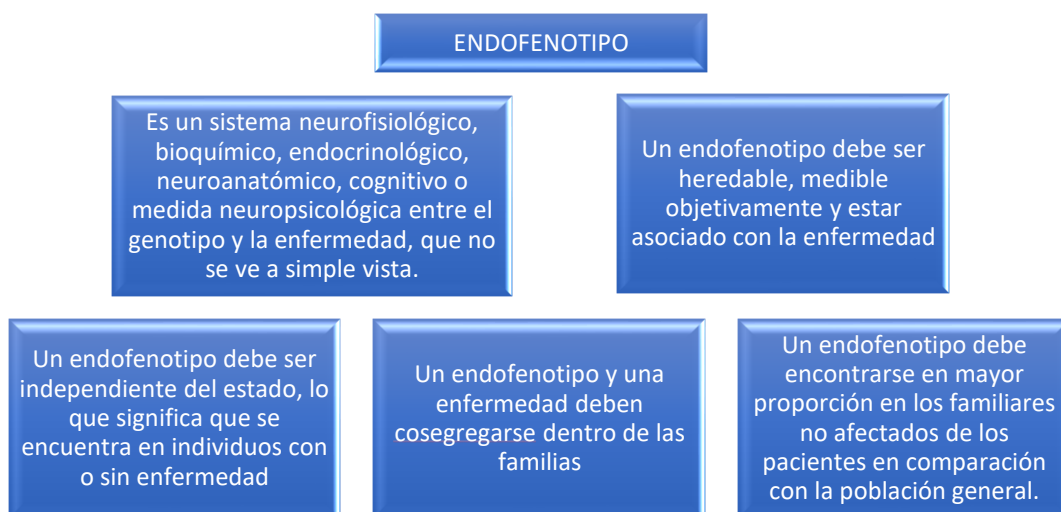


Diagrama 1. Definición de endofenotipo

Fuente: Adaptación de la definición de Gottesman & Gould, (2003).

El concepto de endofenotipos, por otro lado, ha sido fundamental para avanzar en nuestra comprensión de las predisposiciones genéticas y biológicas a trastornos psiquiátricos. Estas características subyacentes, como la ToM, pueden estar vinculadas con un mayor riesgo de desarrollar psicosis y otros trastornos relacionados (Gottesman & Gould, 2018; Nguyen et al., 2024). En los familiares de primer grado de individuos con PEP, la investigación de ToM como endofenotipo es esencial para desentrañar los mecanismos a través de los cuales la psicosis puede transmitirse y manifestarse en diferentes generaciones, proporcionando un nuevo enfoque para estrategias preventivas y terapéuticas (Fusar-Poli et al., 2020).

En estudios que incluyen a familiares de primer grado, se han identificado patrones cognitivos intermedios entre pacientes y controles sanos, lo que refuerza la hipótesis de un endofenotipo cognitivo compartido (Baron-Cohen et al., 2001; Bora et al., 2011). Por ejemplo, las pruebas como el *Eyes Test* muestran que los familiares de primer grado tienen dificultades moderadas en la

atribución de estados mentales, sugiriendo una base genética o ambiental compartida (Baron-Cohen et al., 2001).

2. JUSTIFICACIÓN

La investigación sobre los endofenotipos cognitivos ha mostrado un avance significativo en la comprensión de los marcadores biológicos y conductuales que subyacen a diversas enfermedades neuropsiquiátricas. En particular, los endofenotipos cognitivos han demostrado ser útiles en el estudio de la psicosis y su relación con los familiares de primer grado, permitiendo identificar marcadores que podrían predecir el riesgo de desarrollar esta enfermedad (Cannon et al., 2003). Esta tesis doctoral busca profundizar en el análisis de la cognición social como un endofenotipo cognitivo en pacientes con un primer episodio psicótico (PEP) y sus familiares de primer grado, con el fin de identificar características neurocognitivas y comportamentales que puedan contribuir a una mejor comprensión de la predisposición a la psicosis.

Además, aunque la literatura ha establecido que tanto la ToM como otros dominios neurocognitivos (ej. memoria, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento) se encuentran alterados en la psicosis, existe un debate crucial que esta tesis busca abordar: ¿es el déficit en ToM una alteración primaria y específica de la cognición social, o es simplemente una consecuencia de fallos en procesos cognitivos más básicos? Desentrañar esta relación es fundamental, ya que tiene implicaciones directas para el tratamiento. Si los problemas de ToM son secundarios a un déficit de memoria, las intervenciones deberían centrarse en la memoria. Si, por el contrario, es un déficit primario, se necesitarían terapias específicas de cognición social. Por ello, este estudio no solo evalúa la ToM, sino que analiza sus correlaciones con un amplio espectro de dominios cognitivos en

pacientes y familiares, para aportar claridad sobre la naturaleza de esta interacción.

Este estudio es relevante no solo para avanzar en el conocimiento teórico sobre los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la psicosis, sino también para mejorar las estrategias de prevención y tratamiento de esta enfermedad. La identificación de endofenotipos cognitivos en familiares de primer grado con predisposición genética permite una intervención temprana, lo que podría ser crucial para reducir la gravedad de los síntomas psicóticos o incluso prevenir su aparición. Este enfoque también contribuirá a la mejora en la precisión diagnóstica, favoreciendo tratamientos más personalizados y ajustados a las características neurocognitivas de cada individuo.

Los resultados de esta investigación tendrán un impacto significativo tanto en el ámbito clínico como en la vida de las personas afectadas por la psicosis. Profesionales de la salud mental podrán utilizar estos hallazgos para optimizar sus evaluaciones diagnósticas y diseñar intervenciones específicas orientadas a mejorar la ToM y otros dominios cognitivos afectados. Por su parte, los familiares de primer grado de pacientes con psicosis se beneficiarán de un mejor entendimiento de su vulnerabilidad y de la posibilidad de implementar medidas preventivas efectivas.

Además, este estudio llenará un vacío existente en la literatura sobre la interacción entre la ToM y otros dominios neurocognitivos en familiares de primer grado de pacientes con PEP. Hasta el momento, la investigación ha identificado la ToM como un endofenotipo cognitivo en diversas condiciones neuropsiquiátricas, pero su relación con otros factores cognitivos, como la

memoria y la atención, no ha sido suficientemente explorada en poblaciones de riesgo.

Por último, se espera que los resultados permitan avanzar en la comprensión de los factores que predisponen al desarrollo de la psicosis en contextos familiares. Este conocimiento no solo proporcionará una base sólida para futuras investigaciones en el campo, sino que también contribuirá a la mejora de las políticas de salud mental orientadas a la prevención, diagnóstico temprano y tratamiento más efectivo de la psicosis.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

- 1º. Los familiares de primer grado de los TEE mostrarán déficits en ToM, en comparación con el grupo de controles sanos, que serán considerados como marcadores endofenotípicos de la enfermedad.
- 2º. Los hermanos consanguíneos tendrán mejor rendimiento en test de ToM que los pacientes TEE y similar al de los controles sanos.
- 3º. Los progenitores mostrarán un peor rendimiento en test de ToM en comparación con sus hijos sanos y con los controles sanos.
- 4º. Las variables edad, sexo, años de educación y CI serán variables mediadoras en la ToM de hermanos consanguíneos y controles sanos, pero no en pacientes TEE ni en sus progenitores.
- 5º. Los familiares de primer grado con déficits en la ToM mostrarán peor rendimiento en la velocidad de procesamiento en comparación a los controles sanos.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivos Generales

1. Describir el perfil neurocognitivo de los familiares de primer grado (progenitores y hermanos consanguíneos) de pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia (TEE) con respecto a controles sanos.
2. Determinar el rendimiento en una prueba de Teoría de la Mente (ToM) en pacientes TEE, familiares de primer grado y controles sanos.
3. Identificar la relación entre ToM y otros dominios cognitivos (memoria verbal, memoria visual, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, destreza motora y atención) en pacientes TEE, familiares de primer grado y controles sanos.

3.2.1 Objetivos específicos

1. Comparar el rendimiento del dominio ToM en pacientes TEE, familiares de primer grado y los controles sanos por sexo.
2. Identificar la relación entre la ToM y la edad de los pacientes TEE, familiares de primer grado y controles sanos.
3. Describir la relación de la ToM con los años de educación y el CI (Cociente Intelectual) en los pacientes TEE, familiares de primer grado y controles sanos.
4. Identificar los déficits en velocidad de procesamiento en los familiares de primer grado con déficits en la ToM en comparación a los controles sanos.

MARCO METODOLÓGICO

4. MARCO METODOLÓGICO

4.1 Diseño del estudio

Estudio transversal y neuropsicológico, desarrollado en el proyecto PAFIP-FAMILIAS (FIS P117/00221). La población clínica estará representada por los pacientes referidos al Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis (PAFIP) dirigido a los pacientes con un PEP, a sus familiares de primer grado (progenitores y hermanos consanguíneos) no afectados (PAFIP-FAMILIAS) y controles sanos. Los datos han sido tratados de modo confidencial y anónimo, de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales. Este estudio cumple las Normas de la Buena Práctica Clínica y a la declaración de Helsinki.

4.2 Procedimiento

4.2.1 Método de selección y descripción de la muestra

Este estudio incluye tres grupos de participantes: pacientes con PEP, sus familiares de primer grado y un subconjunto de controles sanos. Los individuos con PEP fueron reclutados de un amplio programa epidemiológico para las fases iniciales de la psicosis, denominado PAFIP, en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria, España), desde 2001 hasta 2018. Además de ser un proyecto epidemiológico, se trató de un programa de intervención para pacientes hospitalizados y ambulatorios con PEP, que recibieron tratamiento multidisciplinar de enfermería psiquiátrica, psiquiatría, psicología y trabajo social durante un período de seguimiento de 3 años. Los pacientes con PEP fueron

derivados desde la unidad de hospitalización, los servicios de salud mental de extensión y los centros de salud de la región de Cantabria. La muestra total de 134 pacientes PAFIP para este estudio (con un diagnóstico inicial de PEP).

De los 668 pacientes con PEP que se inscribieron en el PAFIP, 387 habían completado la evaluación cognitiva inicial. Por lo tanto, sus familiares de primer grado fueron elegibles para participar en un estudio basado en la familia llamado PAFIP-FAMILIAS (FIS PI17/00221). En el contexto de este segundo proyecto, entre enero de 2018 y marzo de 2021, se contactó telefónicamente con los progenitores y hermanos consanguíneos de los pacientes mencionados y se les invitó a realizar la misma evaluación neuropsicológica que los pacientes. Un total de 244 familiares de primer grado (146 **progenitores** y 98 **hermanos consanguíneos**), miembros de 133 familias, participaron en el estudio.

Finalmente, se utilizaron para la comparación los datos obtenidos de un grupo de 202 **controles sanos** del proyecto PAFIP, que fueron reclutados a través de anuncios de la comunidad local entre 2001 y 2018. Este grupo control ha sido utilizado en otros artículos publicados anteriormente en artículos de PAFIP (Ayesa et al.,2012; Ayesa et al.,2023).

4.2.2 Criterios de inclusión y exclusión

A continuación, se detallan los criterios de inclusión para pacientes, controles sanos y familiares de primer grado:

a) Los pacientes cumplen con los siguientes criterios de inclusión:

1. Tener edades comprendidas entre 15-60 años.
2. No presentar patologías neurológicas ni daño cerebral.

3. Vivir en la Comunidad Autónoma de Cantabria.
4. No haber recibido tratamiento con medicamentos antipsicóticos previo o durante un máximo de 6 semanas.
5. Cumplir criterios diagnósticos del DSM-IV para un trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia o trastorno psicótico no especificado.
6. Capacidad y disponibilidad para dar consentimiento informado por escrito.

b) Los controles sanos cumplen con los siguientes criterios de inclusión:

1. Mayores de 18 años.
2. Buen dominio de la lengua española.
3. Capacidad y disponibilidad para dar consentimiento informado por escrito.
4. No tener diagnóstico psiquiátrico.
5. No presentar discapacidad intelectual, según criterios del DSM-IV.
6. No presentar patología orgánica cerebral.
7. No presentar historia con trastornos relacionados con el uso de sustancias, según criterios del DSM-IV.

c) Los familiares de primer grado cumplen con los siguientes criterios de inclusión:

1. Mayores de 18 años.
2. Buen dominio de la lengua española.
3. Ser hermano consanguíneo o progenitor del sujeto con PEP.

4. No tener diagnóstico psiquiátrico.
5. No presentar discapacidad intelectual, según criterios del DSM-V.
6. No presentar patología orgánica cerebral.
7. No presentar historia con trastornos relacionados con el uso de sustancias, según el DSM- V.
8. Capacidad y disponibilidad para dar consentimiento informado por escrito.

Los **criterios de exclusión** incluyeron la ausencia de antecedentes de diagnóstico psiquiátrico relacionado con el espectro de enfermedades psicóticas, la ausencia de patología cerebral orgánica y la ausencia de discapacidad intelectual o trastornos por consumo de sustancias según los criterios del DSM-V.

4.2.3 Procedimientos de recopilación de datos

Para la recogida de datos se utilizaron instrumentos de medición de pruebas neuropsicológicas estandarizadas y pruebas clínicas y psiquiátricas que recogen las variables clínicas las cuales se describen a continuación:

4.2.3.1 Variables Neuropsicológicas

Evaluación neuropsicológica

Proceso cognitivo	Prueba neuropsicológica
Memoria verbal	Test de aprendizaje verbal de Rey
Velocidad de procesamiento	Clave de números del WAIS III
Destreza motora	<i>Grooved Pegboard Test</i>
Memoria visual	Figura Compleja de Rey-Osterrieth
Funciones ejecutivas	<i>Trail Making Test (TMT)</i>
CI premórbido	Vocabulario de la batería WAIS III
Memoria de trabajo	Dígitos de la batería WAIS III
Atención	<i>Continuous Performance Test (CPT)</i>
Teoría de la mente	<i>Reading the mind in the eyes test (Eyes Test)</i>

A continuación, se describen cada dominio cognitivo evaluado con su respectiva prueba neuropsicológica utilizada:

Memoria Verbal

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT): evalúa la capacidad de memorizar y recordar una lista de palabras leídas o escuchadas en diferentes ensayos. Fue desarrollado por André Rey (1958) para esta tesis se ha utilizado el test de aprendizaje verbal de Rey versión española (Rey, 1964). Esta prueba mide recuerdo inmediato, memoria con estímulo de interferencia, memoria a corto plazo y memoria de reconocimiento.

La prueba consiste en leer una lista de 15 palabras (lista A) cinco veces, solicitando al sujeto repetirlas en cada ensayo y tras cada una de las veces el sujeto debe tratar de repetirla lo más exhaustivamente posible, sin importar el orden. Tras esto se lee al sujeto, una sola vez, una segunda lista (lista B) cuya función es ejercer un efecto de interferencia y que contiene 15 palabras diferentes que el sujeto debe tratar de repetirlas. Inmediatamente después debe tratar de recordar otra vez la lista primera. Tras 30 minutos de demora se le vuelve a preguntar por la lista primera para evaluar el recuerdo a largo plazo. Finalmente, se le presenta al sujeto una hoja escrita en la que aparecen un total de 50 palabras entre las que se encuentran las 15 palabras de la primera lista. Aquí el sujeto debe reconocer cuáles son las palabras de la primera lista.

Para el material se utiliza un bolígrafo y lápiz, cuadernillo/ hoja con los elementos de la de práctica, hoja con los elementos de reconocimiento y hoja de anotación de respuestas.

El tiempo total de aplicación es de aproximadamente 15 minutos, distribuidos en diferentes fases: alrededor de 10 minutos para la evaluación del recuerdo inmediato, el recuerdo con interferencia y la memoria a corto plazo, y aproximadamente 5 minutos para la memoria a largo plazo y la prueba de reconocimiento.

Para la corrección y puntuación, se registra el número de palabras recordadas correctamente en cada ensayo. Las repeticiones y las palabras que no pertenecen a la lista se consideran incorrectas. Aunque los errores no se contabilizan en la puntuación final, su registro es relevante, ya que proporciona información sobre la forma en que el evaluado ha procesado y almacenado los estímulos presentados.

Las variables recogidas:

- 1) El número de palabras recordadas tras la primera presentación de la primera lista.
- 2) El número de palabras de la quinta lista.
- 3) La suma total de palabras recordadas en las 5 primeras presentaciones de la primera lista (aprendizaje).
- 4) El recuerdo de la segunda lista o lista de interferencia.
- 5) El número de palabras de la primera lista recordada después de la lista de interferencia (recuerdo corto plazo)
- 6) Número de palabras recordadas tras la demora de 20 minutos (recuerdo largo plazo)
- 7) El número de palabras reconocidas en la tarea de reconocimiento.

- 8) El número de palabras señaladas en la tarea de reconocimiento que no pertenecen a la lista o falsos positivos.

Velocidad de Procesamiento

Clave de números codificación batería WAIS III (Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos- III, 1999) evalúa la rapidez con la que se pueden realizar tareas mentales simples, como identificar símbolos y realizar combinaciones numéricas.

Consiste en la presentación al sujeto de una tabla con los números del uno al 9 y donde debajo de cada número viene un símbolo sin sentido que representa el número. Bajo esa tabla que sirve de muestra aparece una mayor con una distribución de números. La tarea del sujeto consiste en colocar debajo de cada uno de esos números el símbolo que le corresponde según la tabla de muestra. La tarea se prolonga durante 2 minutos y se pide al sujeto que complete tantos símbolos como pueda. Este subtest se ve influido por la capacidad de aprendizaje incidental y por la atención. Sin embargo, una de las funciones que más influye en su ejecución es la velocidad psicomotora y de procesamiento (Salthouse 1992; Brébion et al.1998).

Como material se utiliza un bolígrafo o lápiz (sin goma), cronómetro, manual, la aplicación clave de números del WAIS III y hoja de anotación de respuesta.

El tiempo límite de ejecución de la prueba son 120 segundos. Para su corrección se realiza con la plantilla del manual WASI III, considerándose no válidos los símbolos incorrectos o no identificables.

Las variables recogidas:

- 1) El número de símbolos dibujados correctamente que corresponden a la puntuación directa.
- 2) La puntuación típica que corresponde a su grupo de referencia.

Destreza Motora

The Grooved Pegboard Test: evalúa la habilidad manual fina y la coordinación mano-ojo a través de la colocación de pasadores en orificios con formas específicas, también evalúa lateralización de daño cerebral (Lafayette Instrument Company, 2002).

Es un test que consiste en colocar clavijas metálicas en los 25 orificios de un tablero perforado que se encuentran girados aleatoriamente, utilizando primero la mano dominante y después la mano no dominante. Con la mano derecha, las clavijas se deben insertar de izquierda a derecha. Con la mano izquierda, las clavijas se deben insertar de derecha a izquierda. Requiere coordinación visomotora.

Se utiliza como materiales el tablero Grooved Pegboard, cronometro, hoja de anotación de respuestas.

El tiempo de aproximado de aplicación es de 8 minutos, aunque depende totalmente de la destreza del examinando.

Para su corrección y puntuación se utiliza el tiempo empleado en cada mano utilizada.

Las variables recogidas:

- 1) Tiempo en segundos en completar el tablero con la mano dominante.
- 2) Tiempo en segundos en completar el tablero con la mano no dominante.

Memoria Visual

La figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCR): evalúa la capacidad de reproducir y recordar una figura compleja que se ha observado previamente la realización de esta prueba implica diversas funciones cognitivas, como la praxis visoconstructiva, la capacidad de planificación y la memoria visual *Rey, 1941; Osterrieth, 1944*).

Es una tarea de copia y reproducción de memoria (en la que se presenta al sujeto una figura abstracta en línea y se le solicita que la copie con la mayor precisión posible. Tres minutos después de finalizar la copia, se le pide que la reproduzca de memoria, y posteriormente, tras un intervalo de 20 minutos, se le solicita una nueva reproducción. La evaluación se basa en 18 elementos predefinidos de la figura, considerando tanto su presencia o ausencia como el grado de precisión en su ejecución. A partir de estas reproducciones, se obtiene una puntuación cuantitativa para cada ejecución, con un máximo de 36 puntos.

El tiempo estimado de aplicación es de aproximadamente 20 minutos.

La corrección y puntuación de las reproducciones se realiza siguiendo las directrices establecidas en el manual de la prueba.

Variables recogidas:

- 1) Puntuación obtenida en la fase de copia.

- 2) Puntuación en el recuerdo inmediato (a los 3 minutos).
- 3) Puntuación en el recuerdo diferido (a los 30 minutos).
- 4) Tipo de copia, evaluado según siete parámetros previamente definidos en la descripción de la prueba.

Funciones Ejecutivas

Trail Making Test (TMT) consta de dos partes A y B: evalúa la capacidad de alternar entre diferentes conjuntos de reglas y mantener la atención durante una tarea de conexión de puntos. La parte A mide velocidad de procesamiento y atención visual, mientras que la parte B evalúa flexibilidad cognitiva y función ejecutiva (Partington & Leiter, 1949). El TMT es una tarea que originalmente se incluyó dentro del Army Individual Test Battery. Se trata de una prueba muy sensible, de utilización sencilla y que discrimina fiablemente entre individuos sanos y con daño cerebral (Lezak M.1995).

En la primera parte (TMT-A) se presenta al sujeto una hoja en la que están distribuidos 25 círculos numerados. El sujeto tiene que unirlos con un trazado continuo siguiendo el orden de los números. En la segunda parte (TMT-B) los círculos contienen números y letras; el sujeto tiene que unirlos alternando números y letras y respetando los respectivos órdenes numérico y alfabético alternativamente (1-A-2-B-3-C...) ambas partes requieren velocidad psicomotora y escaneo visual, pero sólo la segunda parte requiere de más capacidad de cambio atencional. Por esta razón, ha sido considerada tanto una tarea de atención selectiva como de flexibilidad cognitiva.

El tiempo de aplicación es aproximadamente de 8 a 10 minutos.

Para su corrección, se computaron el tiempo empleado (en segundos) y el número de errores cometidos en cada una de las partes. Tomando en cuenta el índice principal derivado del TMT para evaluar la función ejecutiva fue el tiempo requerido para completar la parte B (TMT-B), ya que esta refleja directamente la capacidad de flexibilidad cognitiva y el cambio atencional.

Cociente Intelectual Estimado

Vocabulario de la batería WAIS III (Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos- III, 1999): evalúa la capacidad verbal y el conocimiento general a través de la comprensión de palabras y su significado. Consta de 33 elementos o palabras.

La prueba consiste en definir o realmente una serie de palabras que el examinador leerá en voz alta.

El tiempo de aplicación estimado es aproximadamente de 10 a 12 minutos.

La corrección y puntuación de la prueba se basa en la asignación de valores entre 0 y 2 puntos a los elementos del 1 al 33, siendo 2 la puntuación máxima. En particular, si el sujeto obtiene la puntuación máxima en los ítems 4 y 5, se otorgan puntos adicionales a los elementos previos (1 a 3).

Para garantizar una evaluación precisa, se recomienda contrastar las respuestas con los ejemplos específicos proporcionados en el manual de aplicación y corrección del WAIS-III. Se acepta cualquier significado válido de una palabra, sin que la elegancia de la expresión influya en la calificación. Sin embargo, la falta de precisión conceptual es penalizada: si el sujeto demuestra solo un conocimiento vago del término, no se le concede la puntuación máxima.

Se sugiere realizar la corrección de las respuestas durante la administración de la prueba, de modo que el examen pueda finalizar una vez que se cumpla el criterio de terminación, definido como la obtención de seis respuestas consecutivas con 0 puntos.

Las respuestas que requieren aclaraciones están marcadas con una "P". Cuando esta "P" va seguida de un guion y una reformulación, indica la forma en que la respuesta original puede mejorarse para obtener una mayor puntuación. La puntuación máxima posible en la prueba es de 66 puntos.

Variables recogidas:

- 1) La puntuación directa que corresponde con la suma de las puntuaciones de cada uno de los elementos que forman la prueba.
- 2) La puntuación típica que se obtiene de la conversión de la puntuación directa en puntuación escalar. Para ello, el examinador debe recurrir a la tabla de baremos que corresponde en función del grupo de referencias del paciente (ver tablas de baremos en el apéndice de la aplicación corrección del WAIS III).

Memoria de Trabajo

Dígitos de la batería WAIS III (Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos- III, 1999): evalúa la capacidad de mantener y manipular información en la mente a corto plazo, como recordar y repetir una secuencia de números. Esta prueba mide memoria a corto plazo, concentración, secuenciación auditiva y atención ejecutiva.

La prueba consta de 2 partes de aplicación independiente: dígitos en *orden directo* y dígitos en *orden inverso*. La parte de dígitos en orden indirecto está formada por 8 elementos, cada uno de los cuales consta de 2 intentos, mientras que en la parte de orden inverso está formada por 7 elementos, cada uno de los cuales consta, también, de 2 intentos. En ambos casos, el examinador lee en voz alta el sujeto una serie de números de longitud creciente. En la parte de dígitos en orden directo, el sujeto deberá repetir la secuencia en el mismo orden en que se ha presentado y en dígitos orden inverso deberá repetirse en orden inverso en los que se presentaron. El rendimiento en orden directo puede considerar indicativo del funcionamiento de la capacidad del *bucle fonológico* de la memoria de trabajo, ya que sólo requiere del mantenimiento de la información, mientras que el rendimiento los dígitos en orden inverso puede considerar indicativo de la capacidad del *ejecutivo central*, ya que requiere la manipulación de la información.

El tiempo aproximado de aplicación es de 5 minutos.

Para su corrección y puntuación: durante la aplicación de la prueba, el examinador irá anotando en la hoja de respuestas y cada intento de cada uno de los elementos es o no correcto. Si éstos son correctos, se les dará la puntuación de 1 y si no lo son, se les dará un 0. El criterio de terminación de la prueba se da tanto en la parte directa como en la inversa, cuando el sujeto tenga cero puntos en los 2 intentos de un mismo elemento.

Cada elemento obtendrá 0, 1 o 2 puntos atendiendo a los criterios siguientes:

2 puntos si el sujeto repite correctamente los dos intentos.

1 punto si sólo repite correctamente un intento.

0 puntos si no repite correctamente ninguno de los dos.

La puntuación máxima en la parte directa es de 16 puntos y en la inversa es de 14 puntos, con una puntuación total de 30 puntos.

Variables recogidas:

- 1) La puntuación directa total de la prueba corresponde a la suma de la puntuación de dígitos directos más dígitos inversos.
- 2) La puntuación típica correspondiente al grupo de edad.
- 3) Dígitos directos que corresponden a la puntuación total en dígitos directos o suma de los elementos correctos en esta parte de la prueba.
- 4) Span dígitos directos que corresponden con el último elemento de la parte de dígitos directos cuyos 2 intentos sean correctos, tengan puntuación de 1, es decir, último elemento cuya puntuación sea 2.
- 5) Dígitos inversos, corresponden a la puntuación total en dígitos inversos o suma de los elementos correctos en esta parte de la prueba.
- 6) Span dígitos inversos que corresponde como el último elemento de la parte de dígitos inversos cuyos 2 intentos sean correctos, tengan puntuación de 1, es decir, último elemento cuya puntuación sea 2.

Atención

Continuous Performance Test (CPT): evalúa la capacidad de mantener la atención durante un período prolongado y responder selectivamente a estímulos específicos (Cegalis, 1991). El CPT es una prueba psicológica que nos da la medida de la atención sostenida y selectiva, así como la impulsividad de una persona.

Este test se administra mediante una computadora y presenta una secuencia continua de letras aleatorias en la pantalla. Los participantes deben presionar la barra espaciadora cada vez que aparece una secuencia específica de letras, conocida como "target", que consiste en una 'A' seguida inmediatamente de una 'K'. Esta secuencia objetivo se presenta 100 veces a lo largo de la prueba, que consta de 480 estímulos en total. Los estímulos se muestran durante 85 milisegundos, con un intervalo inter-estímulo de 900 milisegundos. Los estímulos se presentan aproximadamente cada segundo sobre un fondo ruidoso, lo que dificulta su percepción y aumenta la demanda atencional del participante.

El tiempo de aplicación es aproximadamente 8 minutos.

Variables recogidas:

- 1) Respuestas. Esto indica el número de veces que el sujeto responde, es decir, es un número de veces que pulse el botón izquierdo del ratón.
- 2) Correctas. Esta variable nos indica el número de respuestas correctas o letras X detectadas correctamente. Alta tasa de

respuesta o alta puntuación, esta variable nos indica una mejor capacidad de atención, el examinado.

- 3) Omisiones. Cuando no se responde a un estímulo objetivo, esto indica el número de veces que el estímulo objetivo se presentó, pero el examinado no respondió, es decir, no pulsó el botón izquierdo del ratón. Altas tasas en esta variable nos indica una falta de atención o una lenta respuesta del sujeto.
- 4) Comisiones. Respuestas incorrectas a estímulos no objetivos, indica el número de veces que el sujeto pulsa el ratón, pero no se presentó el estímulo objetivo. Altas tasas en esta variable apuntan a alta impulsividad, sobre todo cuando se da con un tiempo de reacción rápida.
- 5) Tiempo de respuesta. Este mide la cantidad de tiempo que transcurre entre la presentación del estímulo y la respuesta del sujeto. Altas tasas en esta variable, junto con altas puntuaciones en omisiones y comisiones, nos indican falta de atención del sujeto.

Los resultados de las variables recogidas nos aparecen en la pantalla del ordenador nada más acabar la prueba el sujeto.

Teoría de la Mente

El Reading the Mind in the Eyes Test (Eyes Test) es una prueba diseñada para evaluar la capacidad de comprender y atribuir estados mentales, tales como creencias, deseos e intenciones, tanto a uno mismo como a los demás. Esta

capacidad, conocida como ToM, se pone a prueba mediante la interpretación de expresiones faciales, específicamente en la región de los ojos. La versión revisada del test fue desarrollada por Baron-Cohen y colaboradores en 2011.

El test consiste en la presentación de 36 fotografías en blanco y negro, tomadas de revistas, que muestran únicamente la región de los ojos de una persona. Cada imagen ha sido estandarizada para mantener el mismo tamaño, mostrando el área entre las cejas y el puente de la nariz. A los participantes se les presenta una de estas imágenes y se les solicita que elijan, de entre cuatro opciones (una correcta y tres distractores), cuál describe mejor lo que la persona en la fotografía podría estar pensando o sintiendo en ese momento.

El tiempo estimado para completar el test es de aproximadamente 10 minutos.

En cuanto a su corrección y puntuación, la única variable considerada es el número de respuestas correctas proporcionadas por el sujeto. Es decir, la puntuación final se obtiene sumando la cantidad de aciertos en relación con los 36 ítems presentados.

Funcionamiento Cognitivo Global

Índice global de funcionamiento cognitivo o Global Cognitive Functioning (GCF). Este proporciona una medida global del funcionamiento cognitivo, que integra múltiples aspectos como la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas. Cada prueba neuropsicológica utilizada genera una puntuación bruta que se estandariza para permitir comparaciones entre los diferentes dominios cognitivos.

La estandarización consiste en calcular las puntuaciones Z, las cuales representan la diferencia entre la puntuación bruta del individuo y la media de una población normativa, dividida por la desviación estándar. En caso de no disponer de normas poblacionales, es posible emplear puntuaciones relativas basadas en el grupo de estudio, que en nuestro caso fue el grupo control. Posteriormente, después se convierte en puntuaciones T, y finalmente se calcula el promedio de las puntuaciones estandarizadas correspondientes a cada dominio cognitivo, lo que permite generar un índice global. Este índice resume el desempeño cognitivo general en un único valor, facilitando su interpretación y análisis (Ayesa-Arriola et al., 2016).

Para su interpretación los valores más bajos entre 0 y 1 indican un mejor funcionamiento cognitivo y por el contrario, los valores más altos indican un déficit cognitivo global.

4.2.3.2 Variables Sociodemográficas, Clínicas y Diagnósticas

Para todos los participantes, se registró información sociodemográfica sobre sexo, edad, etnia y nivel educativo (estimado por años de educación completados) a través de entrevistas. Se obtuvo información premórbida adicional para los pacientes con PEP a través de historias clínicas y entrevistas al inicio del estudio, incluida la edad de inicio de la psicosis (definida como la edad en que ocurrió la aparición del primer síntoma psicótico continuo); duración de la enfermedad no tratada (DUI, definida como el tiempo transcurrido desde el primer síntoma inespecífico relacionado con la psicosis); y la duración de la psicosis no tratada (DUP, definida como el tiempo transcurrido desde el primer síntoma psicótico continuo hasta el inicio de un tratamiento farmacológico

antipsicótico adecuado). Los síntomas positivos fueron evaluados con la Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS; Andreasen, 1984) y los síntomas negativos con la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS; Andreasen, 1984). El ajuste premórbido de los pacientes se evaluó mediante la Escala de Ajuste Premórbido (PAS; Cannon-Spoor et al., 1982). La evaluación funcional se llevó a cabo con la Escala de Valoración de la Discapacidad (DAS; WHO, 1988). Finalmente, la psicopatología general se evaluó con la Escala de Valoración Psiquiátrica Breve (BPRS; Overall & Gorham, 1962).

En cuanto a los familiares de primer grado y controles sanos, realizaron una única sesión de evaluación de aproximadamente una hora. La presencia de historia psiquiátrica en los familiares de primer grado y del grupo de controles sanos se obtendrá de la entrevista estructurada adaptada para la población sana Comprehensive assesment of symptoms and history (CASH), una entrevista psiquiátrica semiestructurada que indaga sobre la presencia de síntomas clínicos de manía, depresión y dimensiones positivas, desorganizadas y negativas de la psicosis, (Andreasen et al., 1992).

4.3 Análisis de datos

Para los análisis estadísticos se utilizará el software SPSS versión 20 ((IBM, Nueva York, NY, EE. UU.) aplicando un nivel de significación estadística de $P < 0,05$.

Las variables sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas de los pacientes, hermanos consanguíneos, progenitores y controles sanos se compararon mediante análisis de varianza (ANOVA) y se aplicarán pruebas t

Student y Chi cuadrado para explorar las diferencias significativas entre los grupos (dos a dos) en variables continuas y categóricas respectivamente. Además se realizaron correlaciones parciales de ToM con el coeficiente de correlación de Pearson y otros dominios cognitivos en los hombres y mujeres.

Además, las puntuaciones se transformaron a valores Z para garantizar una comparación más homogénea entre los grupos y sus respectivas puntuaciones.

Finalmente, se aplicará la corrección de Bonferroni para ajustar el nivel de significancia en función del número efectivo de pruebas independientes realizadas en el análisis. Este método consiste en dividir el nivel de significancia nominal (α) entre el número total de pruebas independientes, reduciendo así la probabilidad de obtener resultados significativos por azar (falsos positivos).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Descripción de la muestra

La **tabla 1** muestra las comparaciones de la edad, sexo, años de educación, y el CI entre cuatro grupos: pacientes, progenitores, hermanos consanguíneos y controles.

Se utilizan medias y desviaciones estándar para describir las variables, y el análisis de varianza (ANOVA) para probar diferencias entre grupos.

La muestra estuvo compuesta por un total de 580 participantes, de los cuales 133 pertenecían al grupo de pacientes con PEP, 146 progenitores, 98 hermanos consanguíneos y 202 al grupo control.

El grupo de pacientes promedió una edad de 27 años, y 10.65 años de educación. Con respecto a la proporción del sexo, un 61.2 % correspondió a hombres y 38.2% a mujeres. Se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la variable sexo ($p < 0.001$).

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

Las diferencias en las edades medias entre los grupos son estadísticamente significativas ($F = 5.09$; $p = 0.0024$), indicando variabilidad notable en la edad entre los grupos de pacientes, progenitores, hermanos consanguíneos y controles.

La educación también muestra diferencias significativas entre los grupos ($F = 2789$; $p < 0.001$), sugiriendo variabilidad en los niveles educativos entre los diferentes grupos.

No se encontraron diferencias estadísticas entre el CI y el sexo por grupos, pero sí en la distribución de sexos ($p < 0.001$), lo cual podría ser relevante para análisis relacionados con la demografía.

TABLA 1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES, HERMANOS CONSANGUÍNEOS, PROGENITORES Y CONTROLES

	Pacientes <i>N</i> = 133	Progenitores <i>N</i> = 146	Hermanos consanguíneos <i>N</i> = 98	Controles <i>N</i> = 202	ANOVA	
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Valor	<i>p</i>
Edad (años)	26.83(8.38)	61.66(7.73)	40.29(13.16)	29.7 (8.16)	$F = 5.09$	$p < 0,024$
Educación (años)	10.65(3.41)	10.26(3.54)	12.56 (3.62)	10.84 (2.74)	$F = 27,89$	$p < 0,001$
CI	97.94(12.15)	102.94(11.10)	100.79(11.77)	100.63(10.78)	$F = 1.49$	$p < 0,217$
Sexo						
Masculino	<i>N</i> (%) 82 (61.2)	<i>N</i> (%) 55 (37.7)	<i>N</i> (%) 33 (33.7)	<i>N</i> (%) 123 (60.9)	$\chi^2 = 35,5 \quad p < 0,001$	
Femenino	52 (38.8)	91 (62.3)	65 (66.3)	79 (39.1)		
Variables clínicas	N					
DUP	132	12.72(28.42)				
DUI	130	19.67 (31.59)				
SAPS	132	14.62 (4.87)				
SANS	131	6.57 (6.24)				
DAS	123	2.16 (3.14)				
BPRS	131	65.67 (15.09)				

CI: Cociente intelectual; DUP: Duration of Untreated Psychosis; DUI: Duration of Untreated Illness; SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms DAS: Disability Assessment Schedule; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

La **tabla 2** examina el rendimiento neuropsicológico ajustando por covariables como la edad, sexo y la educación en años. Muestra las comparaciones entre pacientes, progenitores, hermanos consanguíneos, y controles utilizando el análisis de covarianza (ANCOVA).

Se observan diferencias significativas en ToM y memoria verbal entre los pacientes y los controles ($F = 7.926$; $p < 0.001$), para memoria verbal lo que indica deficiencias específicas en estos grupos.

Los pacientes muestran una velocidad de procesamiento significativamente menor comparados con otros grupos ($F= 51.532$; $p< 0.001$), resaltando problemas más graves en este aspecto de la cognición.

También hay diferencias significativas en varias pruebas neuropsicológicas (p.ej memoria verbal, velocidad de procesamiento) entre grupos ($p<0.001$) en la mayoría de las pruebas.

TABLA 2. ToM Y OTROS DOMINIOS COGNITIVOS Y SUS COMPARACIONES EN PACIENTES, PROGENITORES, HERMANOS CONSANGUÍNEOS Y CONTROLES

	A = Pacientes		B = Progenitores		C = Hermanos consanguíneos		D = controles		
	N = 133		N = 146		N = 98		N = 202		ANCOVA
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	F	p	Comparaciones		
ToM	-0.53 (0.93)	-0.46 (0.99)	0.04(0.94)	0.00 (0.98)	8.282	<0.001	A < D***; A < C*		
MV	-0.47 (0.91)	-0.71 (0.99)	-0.08 (1.00)	0.01 (1.00)	7.926	<0.001	A < D***		
Mv	-0.41 (0.97)	-1.02 (0.73)	-0.06 (0.86)	-0.01 (1.03)	9.728	<0.01	A < C A < D***		
VP	- 1.43 (1.11)	0.30 (0.89)	0.31(0.99)	-0.01 (1.00)	51.532	<0.001	A < B A < C A<D***, B < D*		
MT	-0.36 (0.82)	-0.50 (0.92)	-0.00 (0.90)	-0.06 (0.99)	3.561	0.014	A < C A < D*		
FE	-0.96 (1.79)	-1.90 (2.47)	-0.52 (1.37)	0.01 (0.98)	12.753	<0.001	A < D B < D***; C < D**		
DM	-0.90 (1.53)	-1.79 (2.56)	-0.07 (1.32)	-0.01 (1.00)	11.337	<0.001	A < D***; A < C B < C B < D**		
Atención	-2.21(3.94)	-2.11 (3.75)	-0.85 (2.79)	0.00 (1.03)	13.508	<0.001	A < D***; A < C*		
GCF	1.00 (0.85)	1.08 (0.87)	0.41 (0.55)	0.30 (0.45)	32.733	<0.001	A > C A > D B > D***; B > C*		

ToM: Teoría de la Mente; GCF = Global Cognitive Functioning; VP: Velocidad de procesamiento; MT: Memoria de Trabajo; FE: Función Ejecutiva; DM: Destreza Motora; MV: Memoria Verbal; Mv: Memoria Visual. Además, se utilizaron como covariables el sexo, la edad, el CI y la educación (años); las comparaciones de grupos se reportan utilizando las comparaciones *post hoc* de Bonferroni.

* $p < (0,05)$. ** $p < (0,01)$. *** $P < (0,001)$

TABLA 3. CORRELACIONES PARCIALES DE ToM Y OTROS DOMINIOS COGNITIVOS EN PACIENTES CON PEP, PROGENITORES, HERMANOS CONSANGUÍNEOS Y CONTROLES.

	Pacientes	Progenitores	Hermanos consanguíneos	Controles
ToM/memoria verbal	0.284**	0.260**	0.279**	0.155*
/memoria visual	-0,014	0.028	0.236*	0.105
/velocidad de procesamiento	-0,003	0.144	0.152	0.065
/memoria de trabajo	0.048	0.030	0.099	0.215**
/función ejecutiva	0.105	0.247**	0.331**	0.129
/destreza motora	0.113	0.078	0.214*	-0,003
/atención	0.217*	0.095	0.163	0.238**
/GCF	-0,137	-0,341	-0,418	-0,197**

GCF: Funcionamiento Cognitivo Global. Se utilizaron como covariables el sexo, la edad, el CI y años de educación

* $p < (0,05)$. ** $p < (0,01)$. *** $p < (0,001)$. Esta tabla tiene puntuaciones Z.

La **tabla 3** muestra las correlaciones entre diferentes pruebas neuropsicológicas en los distintos grupos, ajustando por covariables. Se encontró que en los pacientes una correlación positiva moderada entre la ToM y la memoria verbal ($r = 0.284$; $p < 0.01$), indicando una relación significativa entre la capacidad visual y la memoria verbal en este grupo.

Diversas correlaciones significativas entre pruebas indican relaciones importantes entre diferentes áreas cognitivas. Por ejemplo, se observaron correlaciones positivas entre la ToM y la memoria verbal en pacientes y hermanos consanguíneos ($p < 0.01$).

5.2 Análisis secundarios

TABLA 4. COMPARACIONES ENTRE LOS GRUPOS DE HOMBRES EN ToM Y LOS OTROS DOMINIOS COGNITIVOS

	A=Pacientes		B=Progenitores		C=Hermanos consanguíneos		D=Controles		Estadístico		
	N=62		N=52		N=33		N=105				
	Sig	DE	Sig	DE	Sig	DE	Sig	DE	F	p	Comparaciones
ToM	-0.70	0.98	-0.63	1.02	0.03	0.95	-0.01	0.99	8.488	<0,001	A<D ***
Memoria verbal	-0.67	0.82	-1.10	0.87	-0.45	0.98	-0.19	1.04	4.855	0.003	A<D **
Memoria visual	-0.23	0.99	-0.96	0.67	-0.08	0.79	0.15	0.97	4.592	0.004	A<D **
VP	-1.68	1.10	0.32	0.86	-0.04	1.06	-0.18	0.96	28.514	<0,001	A<C A<D ***; A<B *
Memoria de trabajo	-0.33	0.85	-0.49	0.97	0.07	0.99	0.02	0.98	2.820	0.040	A<D *
Función ejecutiva	-0.89	1.69	-1.88	2.75	-0.67	1.21	-0.09	1.06	6.190	<0,001	B<D **; A<D *
Destreza motora	-1.07	1.52	-2.29	3.17	-0.53	1.12	-0.19	1.05	5.986	0.001	A<D **
Atención	-1.65	3.23	-1.69	2.88	-1.33	3.85	0.09	0.93	8.048	<0,001	A<D ***; C<D *
GCF	1.01	0.85	1.07	0.85	0.49	0.63	0.33	0.48	17.725	<0,001	A>D ***; A>C B>D *

VP: Velocidad de procesamiento; GCF = funcionamiento cognitivo global

La **tabla 4** muestra las comparaciones del rendimiento en diferentes pruebas neuropsicológicas entre hombres de diferentes grupos: pacientes, progenitores, hermanos consanguíneos, y controles. Para ajustar por edad, CI y años de educación se utilizaron ANCOVAS.

Se encontraron diferencias significativas en el rendimiento de ToM entre los grupos de hombres ($F= 8.488$; $p<0.001$). Las comparaciones post-hoc especificaron que el grupo de pacientes mostró un rendimiento significativamente inferior al del grupo control.

Los pacientes hombres mostraron un rendimiento significativamente menor tanto en memoria verbal ($p=0.003$) como en memoria visual ($p=0.004$). En ambos dominios, las pruebas post-hoc indicaron que su rendimiento fue específicamente inferior al del grupo control.

Los pacientes tienen una memoria visual significativamente peor comparada con los controles ($F= 4.592$; $p<0.004$).

Se halló una diferencia significativa en la velocidad de procesamiento entre los grupos de hombres ($F= 28.514$; $p<0.001$). El grupo de pacientes fue significativamente más lento que el grupo de controles.

Se observaron déficits marcados en función ejecutiva ($p<0.001$) y destreza motora ($p=0.001$), lo que refuerza la evidencia de que el trastorno psicótico impacta de manera significativa estas habilidades cognitivas complejas en los participantes masculinos.

En la **tabla 5** se muestra comparaciones entre los grupos de mujeres en ToM y los otros dominios cognitivos. Observándose una correlación en las mujeres entre ToM y la función ejecutiva ($r= 0.349$; $p<0.01$). Se encontraron

diferencias significativas ($F= 3.341$; $p<0.020$), indicando que las pacientes tienen un rendimiento menor en memoria verbal en comparación con controles.

Se encontraron diferencias significativas en la ToM y la memoria visual ($F=6.456$; $p<0.001$), con los pacientes obteniendo un rendimiento inferior al de los controles y los hermanos consanguíneos, lo que sugiere una afectación marcada en estas capacidades.

En velocidad de procesamiento, las diferencias también fueron significativas ($F=22.488$; $p<0.001$), destacándose un rendimiento más bajo en los pacientes, sobre todo en comparación con los controles.

Asimismo, en ToM y destreza motora se observaron diferencias significativas ($F=5.426$; $p<0.001$) entre los pacientes y el resto de los grupos.

En cuanto a la atención, las diferencias fueron notables ($F=7.799$; $p<0.001$), con los pacientes mostrando un desempeño inferior, especialmente frente a los controles.

El GCF mostró diferencias significativas ($F=14.404$; $p<0.001$), con un rendimiento claramente inferior en los pacientes frente a los hermanos consanguíneos y los controles.

También se registraron diferencias significativas en la ToM y la destreza motora ($F=5.426$; $p<0.001$), donde los pacientes presentaron un desempeño menor en comparación con los otros grupos.

En cuanto a la atención, las diferencias fueron igualmente significativas ($F=7.799$; $p<0.001$), destacando un menor rendimiento en los pacientes, especialmente al compararlos con los controles.

En conjunto, estos resultados reflejan un perfil de funcionamiento cognitivo más comprometido en los pacientes respecto a los otros grupos evaluados.

TABLA 5. COMPARACIONES ENTRE LOS GRUPOS DE MUJERES EN ToM Y LOS OTROS DOMINIOS COGNITIVOS

	A=Pacientes N=40		B=Progenitores N=83		C=Hermanos consanguíneos N=64		D=Controles N=62		ANCOVA		
									Estadístico		
	Sig	DE	Sig	DE	Sig	DE	Sig	DE	F	p	Comparaciones
ToM	-0.3	0.8	-0.3	1.0	0.0	0.9	0.0	1.0	1.200	0.310	
Memoria verbal	-0.1	0.9	-0.5	1.0	0.1	1.0	0.3	0.8	3.341	0.020	A<D *
Memoria visual	-0.7	0.9	-1.1	0.8	-0.1	0.9	-0.3	1.1	6.456	<0,001	A<C ***; A<D *
VP	-1.0	1.0	0.3	0.9	0.5	0.9	0.3	1.0	22.488	<0,001	A<C A<D ***; A<B **
Memoria de trabajo	-0.4	0.8	-0.5	0.9	0.0	0.9	-0.2	1.0	1.036	0.377	
Función ejecutiva	-1.1	2.0	-1.9	2.3	-0.4	1.4	0.2	0.8	6.946	<0,001	A<D ***; B<D **
Destreza motora	-0.6	1.5	-1.5	2.0	0.2	1.4	0.3	0.8	5.426	0.001	A<C A<D *
Atención	-3.1	4.8	-2.4	4.2	-0.6	2.0	-0.2	1.2	7.799	<0,001	A<D ***; A<C **
GCF	1.0	0.9	1.1	0.9	0.4	0.5	0.3	0.4	14.404	<0,001	A>C A>D ***; B>D *

GCF= Funcionamiento cognitivo global; VP: Velocidad de procesamiento. Se utilizaron como covariables la edad, el CI estimado y la educación (años); Las comparaciones de grupos se reportan utilizando comparaciones *post hoc*

de Bonferroni $p(<0.05)=*$; $p(<0.01)=**$; $p(<0.001)=***$

TABLA 6. CORRELACIONES PARCIALES DE ToM Y OTROS DOMINIOS COGNITIVOS EN LOS HOMBRES.

	Pacientes	Progenitores	Hermanos consanguíneos	Controles
ToM / Memoria verbal	0.263*	0.337 *	0.326	0.174
/ Memoria visual	-0.052	0.121	0.185	0.100
/ Velocidad de procesamiento	-0.091	0.042	0.009	0.009
/ Memoria de trabajo	0.034	0.064	0.100	0.270 **
/ Función ejecutiva	-0.039	0.334*	0.387 *	0.048
/ Destreza motora	0.047	-0.028	0.249	-0.045
/ Atención	0.071	0.097	0.166	0.265 **
/ GCF	0.009	-0.338 *	-0.523**	-0.210 *
/ GAF	0.107			

GCF= Funcionamiento cognitivo global; p (<0.05) =*; p (<0.01) =**, p (< 0.001) =***

Se utilizaron como covariables la edad, el CI y la educación (años). Esta tabla utiliza puntuaciones Z.

La tabla 6 analiza las correlaciones entre diferentes pruebas cognitivas en hombres de los grupos de pacientes, progenitores, hermanos consanguíneos, y controles, considerando covariables como sexo, edad, CI y años de educación.

Se observa una correlación positiva significativa entre ToM y la memoria verbal en pacientes y hermanos consanguíneos, así como con la función ejecutiva en pacientes y controles. Además, se encuentran correlaciones negativas significativas entre ToM y el funcionamiento cognitivo global en progenitores, hermanos consanguíneos y controles. Estos hallazgos sugieren asociaciones específicas entre la teoría de la mente a través de pruebas visuales y diferentes aspectos cognitivos en distintos grupos poblacionales.

Se observan correlaciones positivas significativas en pacientes y hermanos consanguíneos en la memoria verbal y ToM ($p < 0.05$), lo que puede indicar una asociación entre habilidades visuales y verbales en estos grupos.

En cuanto a la memoria visual, las correlaciones son en general bajas y no significativas en la mayoría de los grupos, sugiriendo poca o ninguna relación directa entre estas habilidades en la muestra estudiada.

En relación con la velocidad de procesamiento las correlaciones son muy bajas y no significativas, lo que indica que la velocidad de procesamiento podría ser independiente de la ToM en estos grupos.

Por otra parte, también se observa una correlación positiva y significativa en la memoria de trabajo y ToM solo en controles ($p < 0.05$), lo que podría reflejar diferencias en la integración de habilidades cognitivas entre grupos.

Con respecto a la función ejecutiva en pacientes y hermanos consanguíneos se encontró correlaciones positivas significativas ($p < 0.05$), lo que sugiere que, en estos grupos, la ToM podría estar más relacionada con la función ejecutiva.

En la destreza motora las correlaciones son generalmente bajas y no significativas, excepto una correlación positiva moderada en hermanos consanguíneos.

En cuanto la atención y ToM hay correlaciones positivas moderadas y significativas en pacientes ($p < 0.05$), indicando una posible interacción entre ToM y la atención en este grupo.

Relacionado con el GCF hay correlaciones negativas significativas en progenitores, hermanos consanguíneos, y controles ($p < 0.05$), mostrando que una mejor ToM podría estar asociada con un mayor rendimiento global en estos grupos, aunque el significado de estas correlaciones puede requerir análisis más profundo.

TABLA 7. CORRELACIONES PARCIALES DE ToM Y OTROS DOMINIOS COGNITIVOS EN LAS MUJERES

	Pacientes	Progenitores	Hermanos consanguíneos	Controles
ToM / Memoria verbal	0.382 *	0.243 *	0.273 *	0.106
/ Memoria visual	0.103	0.015	0.254 *	0.126
/ Velocidad de procesamiento	0.241	0.244 *	0.167	0.135
/ Memoria de trabajo	0.057	0.050	0.142	0.095
/ Función ejecutiva	0.349 *	0.201	0.340 **	0.282 *
/ Destreza motora	0.351 *	0.236 *	0.171	0.075
/ Atención	0.464 **	0.074	0.139	0.181
/ GCF	-0.448 **	-0.378	- 0.359 **	-0.197
/ GAF	0.070			

GCF= Funcionamiento cognitivo global; p (<0.05) =*; p (<0.01) =**; p< (0.001) =*** Se utilizaron como covariables la edad, el CI y la educación (años). Para esta tabla se usan puntuaciones Z.

La tabla 7 similar a la tabla de hombres (tabla 6), pero enfocada en mujeres, analiza correlaciones entre diferentes pruebas neuropsicológicas.

Se observa correlaciones significativas ($p < 0.001$) entre ToM y la memoria visual en pacientes y controles, lo que puede indicar áreas específicas de déficit o retención de habilidad.

Por otra parte, se observa en los pacientes correlaciones significativas en la función ejecutiva ($p < 0.01$), sugiriendo que la función ejecutiva puede ser particularmente afectada en este grupo.

En cuanto a la velocidad de procesamiento y atención, aunque hay algunas diferencias, no todas alcanzan significancia estadística, indicando que estos ámbitos pueden ser menos afectados o más variables entre individuos.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo principal investigar la ToM como un posible endofenotipo en pacientes con un PEP y sus familiares de primer grado. Los resultados principales revelaron déficits significativos en ToM y otros dominios neurocognitivos en los pacientes en comparación con los controles sanos. Sin embargo, la hipótesis central del endofenotipo no fue confirmada, ya que los familiares de primer grado no mostraron el patrón de rendimiento intermedio esperado; específicamente, los hermanos consanguíneos tuvieron un rendimiento similar al de los controles. Adicionalmente, se encontraron patrones de asociación distintos: mientras que en los pacientes la ToM se correlacionó con la memoria verbal y la atención, en los familiares de primer grado se asoció principalmente con las funciones ejecutivas.

A continuación, se discuten los principales hallazgos del estudio dando respuestas a las hipótesis planteadas:

6.1 Teoría de la Mente como posible endofenotipo cognitivo en familiares de primer grado de pacientes con PEP.

La **hipótesis 1** de este estudio proponía que los familiares de primer grado de pacientes con un PEP (especialmente los progenitores) tendrían dificultades en las pruebas de ToM en comparación con la población general. Contrario a lo esperado en las hipótesis 1 y 3, los análisis no revelaron una diferencia estadísticamente significativa en el rendimiento de ToM entre los familiares de primer grado y el grupo de control. El déficit en ToM fue claro y significativo únicamente en el grupo de pacientes en comparación con los controles sanos.

Este hallazgo inesperado sugiere que la vulnerabilidad familiar a la psicosis en esta muestra no se manifiesta a través de un déficit medible en la ToM. Estos resultados no esperados, aunque contrarios a estudios clásicos como el de Bora y Pantelis (2013), están en línea con otras investigaciones más recientes que tampoco han encontrado déficits claros en familiares de primer grado, sugiriendo que la expresión de este rasgo es más heterogénea de lo que se pensaba (Alfimova et al., 2023; Cai et al., 2022).

La ToM se ha propuesto consistentemente como un posible endofenotipo en los TEE, indicando un rasgo subyacente que podría señalar una vulnerabilidad genética a la psicosis en los familiares de primer grado (Tikka et al., 2020). De hecho, investigaciones previas como las de Bora & Pantelis, (2013) han confirmado la presencia de déficits en ToM en estos familiares, apoyando dicha hipótesis. Partiendo de esta base, la presente investigación hipotetizó que los familiares de pacientes con un PEP mostrarían dificultades en las pruebas de ToM en comparación con la población general.

Sin embargo, los resultados de este estudio no confirmaron esta hipótesis de la manera esperada. El hallazgo principal fue la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento de ToM entre los familiares de primer grado y el grupo de control. Notablemente, los hermanos consanguíneos mostraron un rendimiento similar al de los controles sanos. Este resultado, aunque contrario a la hipótesis inicial, concuerda con otras líneas de investigación que señalan que el rendimiento en ToM no está necesariamente comprometido en todos los familiares de primer grado de pacientes con psicosis (Piovan et al., 2016). Esta variabilidad en los hallazgos podría estar relacionada

con la heterogeneidad de la psicosis en cuanto a su genética y manifestaciones clínicas.

La pregunta clave que surge de nuestros datos es, entonces, por qué los hermanos consanguíneos no manifiestan estos déficits a pesar de compartir una carga genética y ambiental similar a la de los pacientes. Una posible explicación radica en la existencia de mecanismos compensatorios o factores de resiliencia. Es plausible que, si bien existe una vulnerabilidad, ciertos factores protectores —como la neuroplasticidad o estrategias cognitivas alternativas— permitan a estos individuos mantener un funcionamiento intacto en la cognición social.

En síntesis, si bien la literatura respalda a la ToM como un candidato a endofenotipo, nuestros hallazgos subrayan que su expresión no es uniforme. En lugar de ser un marcador de déficit universal en familiares de primer grado, podría ser más útil para identificar subgrupos específicos con mayor riesgo, tal como sugieren estudios que vinculan un déficit más pronunciado en ToM con una mayor probabilidad de manifestar síntomas psicóticos (Bora et al., 2021). Por lo tanto, futuras investigaciones deberían enfocarse no solo en los déficits, sino también en los factores protectores que explican por qué algunos familiares, como los hermanos consanguíneos de nuestra muestra, demuestran una notable resiliencia cognitiva, con el fin de guiar intervenciones más efectivas (Tapajóz et al., 2019).

6.2 ToM en Familiares de primer grado de pacientes con PEP

La investigación sobre la ToM en familiares de primer grado de personas con un PEP se ha centrado a menudo en la búsqueda de un déficit significativo

en sus habilidades, considerándolo un posible marcador de riesgo (Bora et al., 2021; Schürhoff et al., 2019). Aunque la literatura previa ha sugerido la existencia de estas dificultades (Koelkebeck et al., 2010; Piovan et al., 2016), los hallazgos no siempre son uniformes. Nuestro estudio aporta un mayor detalle a este debate, revelando un patrón diferenciado entre los distintos tipos de familiares de primer grado.

En línea con nuestra **Hipótesis 2**, el hallazgo más claro en los familiares de primer grado fue el rendimiento preservado de los hermanos consanguíneos. Encontramos confirmación de que “los hermanos consanguíneos han presentado mejor rendimiento en ToM que los pacientes y similar a los controles sanos”. Este dato es fundamental, ya que, a pesar de compartir una considerable carga de riesgo genético y ambiental, este grupo no manifiesta el déficit esperado. El resultado apunta directamente al concepto de resiliencia cognitiva, donde la presencia de factores protectores activos contrarresta la vulnerabilidad teórica (Tetkovic et al., 2025; Van Eck et al., 2023; Wolff et al., 2024). La identificación de estos factores, como el soporte social o ciertas estrategias de afrontamiento, es una de las áreas más prometedoras en la investigación de la psicosis.

Por otro lado, la **Hipótesis 3**, que postulaba que “los progenitores mostrarían un peor rendimiento en ToM en comparación con sus hijos sanos y con los controles sanos”, no se confirmó en nuestros análisis. Contrario a lo hipotetizado, los resultados de la prueba ANCOVA no mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de progenitores y el grupo control.

Este conjunto de resultados —un rendimiento intacto tanto en hermanos consanguíneos como en progenitores— subraya la heterogeneidad en las

habilidades de ToM entre los familiares de primer grado. Si bien la literatura ha identificado déficits en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia (Piovan et al., 2016), nuestros datos sugieren que esto no es un hallazgo universal y puede depender del subgrupo de familiares de primer grado estudiado. Esta variabilidad, donde algunos familiares presentan un rendimiento intacto, enfatiza la complejidad de la ToM como un endofenotipo.

A pesar de la ausencia de un déficit estadístico en los grupos de familiares, no se puede descartar la relevancia clínica de la ToM. La capacidad para comprender y atribuir estados mentales y emociones a otras personas (Ay et al., 2016) sigue siendo crucial para la dinámica familiar y la calidad de vida cuando se convive con la psicosis (Tikka et al., 2020; Zouraraki et al., 2019). Por ello, la necesidad de desarrollar intervenciones terapéuticas específicas para abordar posibles dificultades en la ToM, no solo en pacientes sino también en el contexto familiar, sigue siendo una recomendación válida, tal como señalan estudios como el de Green et al. (2019).

6.3 Teoría de la Mente y variables mediadoras como la edad, el sexo, años de educación y Cociente Intelectual

La **hipótesis 4** se confirmó en este estudio, ya que se encontró una correlación positiva entre el CI y el desempeño de ToM. Esto indica que las habilidades cognitivas generales, como la capacidad lógica y el procesamiento de información, pueden estar relacionadas con la capacidad de comprender los estados mentales de los demás (Zouraraki et al., 2019).

En el diseño de este estudio, se reconoció la influencia potencial que variables sociodemográficas como el CI y los años de educación pueden tener

sobre el rendimiento neurocognitivo. De hecho, la literatura ha demostrado consistentemente una asociación entre la capacidad cognitiva general y la habilidad para comprender los estados mentales de los demás (Gkintoni et al., 2017; Subotnik et al., 2020).

Por esta razón, y para aislar los déficits específicos de la ToM, tanto el CI como los años de educación fueron controlados como covariables en los análisis estadísticos. Este enfoque metodológico permite concluir que las diferencias observadas entre los grupos no son un mero artefacto de las variaciones en la inteligencia general o el nivel educativo. Por lo tanto, los hallazgos de este estudio reflejan alteraciones más específicas en la cognición social, independientemente del CI o la formación académica de los participantes, lo cual fortalece la validez de las conclusiones presentadas.

6.4 Correlaciones entre Teoría de la mente y otras variables neurocognitivas

La literatura reciente destaca la importancia de considerar la interacción entre la ToM y otros dominios cognitivos en el estudio de la psicosis, tanto para el diagnóstico como para el diseño de intervenciones (Smith et al., 2020; García et al., 2019). Nuestro estudio contribuye a esta área al confirmar la **Hipótesis 5**, revelando un patrón de asociación marcadamente diferenciado entre los grupos.

El hallazgo más relevante fue que los mecanismos neurocognitivos que sustentan la ToM parecen ser distintos en los pacientes y en sus familiares de primer grado. En los **pacientes**, la ToM se asoció principalmente con la **memoria verbal y la atención** (Tabla 3), sugiriendo que su capacidad de mentalización depende de manera crucial de estas funciones. En cambio, en los familiares, la

ToM mostró una mayor dependencia de las funciones de control superior. Específicamente, en los **progenitores**, se vinculó exclusivamente con la **Función Ejecutiva**, un hallazgo consistente con la literatura que relaciona la flexibilidad cognitiva con la capacidad de inferir estados mentales (López et al., 2021). Este patrón diferenciado es un punto de discusión clave, pues sugiere que las intervenciones podrían necesitar enfocarse en distintos objetivos cognitivos para pacientes y para familiares.

Al analizar los resultados por sexo, la discusión se vuelve aún más rica. Nuestros datos revelaron que las **pacientes mujeres** mostraron una red de asociaciones cognitivas más robusta que los hombres, donde la ToM se correlacionó con la memoria verbal, la función ejecutiva y la atención (Tabla 7). En contraste, en los **pacientes hombres**, la ToM solo mantuvo una asociación significativa con la memoria verbal (Tabla 6). Esta diferencia observada es consistente con la literatura que reporta ventajas para las mujeres en tareas de percepción emocional y empatía (Christov-Moore et al., 2014), componentes clave de la ToM. De hecho, el test utilizado en este estudio, el "Reading the Mind in the Eyes Test", es una de las pruebas donde esta ventaja femenina ha sido documentada (Baron-Cohen et al., 2015).

En síntesis, aunque hombres y mujeres logren un desempeño aparentemente similar en la vida cotidiana, nuestros hallazgos sugieren que las redes neuronales que lo sustentan podrían ser diferentes, como apuntan estudios de neuroimagen (Schurz et al., 2020). La red de soporte cognitivo más diversificada en las mujeres podría conferirles una mayor resiliencia o capacidad de compensación, un aspecto crucial a considerar en futuras investigaciones y en la personalización de tratamientos.

6.5 Interacción de la cognición fría y caliente en el estudio de la psicosis

En los individuos con PEP, los déficits en la cognición fría, como la memoria de trabajo, la atención sostenida y las capacidades de planificación, son comunes y se han relacionado con un déficit significativo en la capacidad de los pacientes para participar de manera efectiva en la vida diaria. Estos déficits afectan la interacción social y la funcionalidad global, contribuyendo a un mayor déficit en el funcionamiento social a largo plazo, incluso cuando los síntomas psicóticos son tratados. Diversos estudios han señalado que las alteraciones en estas funciones cognitivas pueden predecir una mala adaptación social y funcional en los pacientes con PEP, especialmente cuando los síntomas agudos se han estabilizado (Crespo-Facorro, Rodríguez-Sánchez, & Pérez-Iglesias, 2021; Montaner-Ferrer, Gadea, & Sanjuán, 2023). Los déficits en estos dominios cognitivos dificultan la interacción social, ya que los pacientes pueden tener problemas para organizar y mantener conversaciones, gestionar las demandas del entorno o tomar decisiones adecuadas en situaciones cotidianas. La evidencia sugiere que estos déficits no solo afectan la calidad de vida, sino que también son predictores de un mayor déficit del funcionamiento social a largo plazo, incluso cuando los síntomas psicóticos se encuentran bajo control (Montaner-Ferrer et al., 2023; Bora & McIntosh, 2020). Por ejemplo, estudios longitudinales han mostrado que la alteración de funciones cognitivas como la atención sostenida y la memoria de trabajo se correlaciona con una menor capacidad para mantener relaciones sociales estables y un desempeño laboral más bajo en los pacientes con psicosis (Crespo-Facorro et al., 2021).

A diferencia de la cognición fría, la cognición caliente involucra los procesos cognitivos que están influenciados por el estado emocional, tales como la regulación emocional, la empatía y las decisiones morales o interpersonales. En individuos con psicosis, los déficits en la cognición caliente, como la dificultad para reconocer las emociones ajenas o para regular las propias, pueden generar barreras significativas para establecer y mantener relaciones sociales saludables. Estos déficits afectan la capacidad de los pacientes para interpretar correctamente las señales emocionales de los demás, lo que puede llevar a respuestas inapropiadas o a malentendidos que agravan la situación social (Rojas, Vásquez, & Torres, 2022; Ochoa, Usall, & Cobo, 2019). Además, la falta de empatía, una de las funciones centrales de la cognición caliente, dificulta la comprensión de las perspectivas ajenas, lo que en el contexto familiar puede intensificar las tensiones, generar conflictos y dificultar el apoyo emocional mutuo entre los pacientes y sus familiares de primer grado (Rojas et al., 2022; Ochoa et al., 2019).

Aunque ambos tipos de cognición tienen implicaciones separadas, es esencial entender cómo interactúan y se modulan mutuamente en el contexto del PEP. Los déficits en la cognición fría pueden empeorar la capacidad del paciente para gestionar las demandas cognitivas de situaciones sociales, mientras que las dificultades en la cognición caliente pueden dificultar la creación de vínculos afectivos o la resolución de conflictos interpersonales. Por ejemplo, un paciente con un déficit en la memoria de trabajo puede tener problemas para seguir una conversación o una discusión familiar, lo que puede generar frustración. Al mismo tiempo, si el paciente también tiene dificultades para empatizar o reconocer las emociones de los demás, esto puede intensificar aún

más las tensiones y los malentendidos dentro del núcleo familiar. La combinación de ambos déficits puede llevar a un círculo vicioso de aislamiento social, estrés familiar y déficit funcional (Bora & McIntosh, 2020; Rojas et al., 2022). Esta interacción destaca la importancia de abordar tanto la cognición fría como la caliente en los programas de rehabilitación cognitiva para mejorar los resultados sociales y emocionales a largo plazo.

En ese mismo contexto, los tratamientos de rehabilitación en el contexto de PEP deben ser integrales, considerando tanto las dificultades en la cognición fría como en la caliente. Si bien las intervenciones tradicionales tienden a centrarse más en la mejora de la cognición fría (como la atención, la memoria y las habilidades de resolución de problemas), se ha vuelto cada vez más evidente que las intervenciones que también abordan la cognición caliente, como la rehabilitación de la empatía y las habilidades sociales, son igualmente cruciales. Los programas de rehabilitación cognitiva que integran tanto el trabajo sobre la cognición fría como la caliente pueden ayudar a los pacientes a adaptarse mejor a las exigencias sociales y mejorar la forma en que interactúan con sus familias. Al abordar estos aspectos, se facilita un proceso de recuperación más completo y duradero, ya que no solo se trabaja en mejorar las habilidades cognitivas, sino también en las capacidades emocionales y sociales esenciales para la vida diaria (Ochoa et al., 2019; Rojas et al., 2022; Crespo-Facorro et al., 2021).

6.6 Limitaciones del estudio y sugerencias para futuras investigaciones

Cada estudio de investigación, independientemente de su enfoque, presenta ciertas fortalezas y limitaciones que deben ser consideradas para una interpretación adecuada de los resultados.

Como principal fortaleza este estudio está enmarcado en el programa PAFIP-FAMILIAS el cual se caracteriza por incluir una muestra representativa y amplia, compuesta por pacientes PEP, familiares de primer grado y controles sanos. Este diseño permite un enfoque integral, evaluando dominios neurocognitivos como la memoria verbal, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas.

Además, el proyecto analiza en profundidad los riesgos genéticos, cognitivos y clínicos asociados a los TEE. Este enfoque contribuye a identificar fenotipos hereditarios y establecer conexiones relevantes entre factores clínicos y familiares de primer grado, enriqueciendo la comprensión de estas condiciones desde una perspectiva intergeneracional.

La detección de aquellos familiares de primer grado con un mayor déficit en sus habilidades de ToM podría permitir la implementación de intervenciones específicas destinadas a mejorar estas habilidades y reducir el riesgo de psicosis. Este enfoque preventivo y terapéutico podría marcar una diferencia significativa en la evolución de la enfermedad y la adaptación de los individuos en riesgo.

A pesar de los avances logrados en este estudio, existen limitaciones que requieren atención en futuras investigaciones:

Una de las principales limitaciones de esta investigación se relaciona con la duración del período de estudio. El presente trabajo se llevó a cabo en un período de tiempo limitado, lo que puede no ser suficiente para capturar tendencias a largo plazo o cambios estacionales. Investigaciones futuras podrían considerar la realización de estudios longitudinales para obtener una perspectiva más completa para comprender mejor la evolución de las habilidades de ToM en familiares de primer grado y su relación con el desarrollo de la psicosis.

Además, la muestra utilizada en este estudio fue relativamente homogénea en términos de características demográficas, lo que puede limitar la generalización de los resultados a poblaciones más diversas. Para abordar esta limitación, futuras investigaciones podrían incluir muestras más representativas y diversificadas, como sugirió Johnson et al. (2017).

Además, es esencial explorar la influencia de las experiencias sociales y culturales en las habilidades de ToM, lo que podría proporcionar información valiosa para la prevención y el tratamiento de la psicosis. Sin embargo, se requieren investigaciones adicionales para comprender mejor los mecanismos subyacentes a estas dificultades de ToM y su relación con la psicosis.

6.7 Futuro de la investigación y la práctica clínica

A partir de los hallazgos de este estudio, se derivan varias implicaciones clínicas y líneas de investigación futuras:

Dado que nuestro estudio no apoyó a la ToM como un endofenotipo claro y universal en los familiares de primer grado (especialmente por el rendimiento intacto de los hermanos), un cribado (*screening*) sistemático de la ToM en todos

los familiares podría no ser una estrategia eficiente para la prevención. La investigación futura debería centrarse en identificar qué subgrupo de familiares sí presenta riesgo y, más importante aún, investigar los factores de resiliencia que protegen a otros.

El hallazgo de que la ToM se correlaciona con dominios distintos en pacientes (atención y memoria verbal) y en sus progenitores (función ejecutiva) sugiere que las intervenciones de rehabilitación cognitiva deben ser personalizadas. En pacientes, podría ser más efectivo entrenar primero funciones cognitivas básicas para dar soporte a la cognición social. En familiares con dificultades, el enfoque podría dirigirse a estrategias de razonamiento social de alto nivel.

Las diferencias observadas en los patrones de correlación entre hombres y mujeres sugieren que las terapias de cognición social podrían beneficiarse de módulos específicos para cada sexo, que aprovechen las distintas redes de soporte cognitivo que cada uno parece utilizar.

Mirando hacia el futuro, es esencial continuar investigando cómo mejorar aún más las intervenciones dirigidas a la ToM en el contexto de la psicosis. Estudios longitudinales que sigan a los pacientes desde el primer episodio y durante el curso de la enfermedad pueden proporcionar información valiosa sobre cómo las intervenciones tempranas pueden alterar la trayectoria de la enfermedad y mejorar los resultados a largo plazo.

La comprensión y el tratamiento de la ToM en el contexto del PEP no solo tienen implicaciones para la calidad de vida de los individuos afectados, sino también para la carga general del sistema de atención de salud mental. Mejorar

la capacidad de los pacientes para funcionar socialmente puede reducir recaídas y hospitalizaciones, y aumentar la efectividad de otros tratamientos.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

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

1. Este estudio enfatiza la relevancia de explorar la ToM en familiares de primer grado de pacientes con TEE. Este estudio se suma a un creciente cuerpo de investigaciones que han abordado esta cuestión en diferentes poblaciones y contextos clínicos.
2. En la presente muestra, no se encontraron déficits de ToM estadísticamente significativos en los familiares de primer grado en comparación con el grupo control. Si bien los pacientes mostraron las alteraciones esperadas, la ausencia de un patrón de rendimiento intermedio en los familiares de primer grado no permite sostener que la ToM, según los datos de este estudio, cumpla con los criterios para ser considerada un endofenotipo de la esquizofrenia.
2. La ToM demostró tener una relación significativa con otros dominios cognitivos, aunque de forma diferenciada entre los grupos. Específicamente, se correlacionó con la memoria verbal en pacientes y familiares de primer grado, y con la función ejecutiva principalmente en los grupos de progenitores y hermanos consanguíneos consanguíneos, subrayando la interdependencia de estas capacidades en la cognición social.
3. El control estadístico de covariables claves como el CI, la edad y los años de educación en los análisis ha permitido obtener una visión más ajustada de los déficits en ToM. Esto resalta la importancia metodológica de considerar estos factores en el

estudio de la cognición social en la psicosis y sienta una base para futuras investigaciones sobre su interacción.

4. Se concluye que los déficits observados en dominios como la ToM son una alteración específica y no un reflejo de la capacidad cognitiva general. Esta afirmación se sustenta en el control estadístico del CI como covariable en todos los análisis comparativos entre grupos.
5. Se identificaron perfiles cognitivos parcialmente diferenciados por sexo dentro del grupo de pacientes. Notablemente, las mujeres mostraron un rendimiento significativamente superior en velocidad de procesamiento en comparación con los hombres. Sin embargo, no se observaron ventajas claras para ninguno de los sexos en dominios como la función ejecutiva o el funcionamiento cognitivo global.
6. En el grupo de pacientes, el rendimiento en ToM se asoció significativamente con la memoria verbal y la atención. Contrariamente a lo esperado, no se encontró una correlación directa con dominios ejecutivos centrales como la memoria de trabajo o la flexibilidad cognitiva, sugiriendo que en esta muestra la capacidad de mentalización podría depender más de componentes verbales y atencionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. BIBLIOGRAFÍA

Abasabadi, H. (2016). Endofenotipos de la esquizofrenia. *Journal of Psychiatry*.

Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 165-178.

Andreasen, N. C. (1984). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). *University of Iowa*.

Andreasen, N. C. (1984). The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). *University of Iowa*.

Andreasen, N. C., Flaum, M., & Arndt, S. (1992). The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH): An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Archives of General Psychiatry*, 49(8), 615–623. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820080023004>

Apperly, I. A., Butterfill, S. A., & Samson, D. (2020). Theory of mind: Social factors and individual differences. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(5), 367–378. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.01.003>

Ay, H., Farkas, L., & Anaraki, N. R. (2016). Theory of Mind impairments in family members of patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 42, 56-67.

Ayesa-Arriola, R., Rodríguez-Sánchez, J. M., & Crespo-Facorro, B. (2012). Corteza prefrontal y funciones ejecutivas en los trastornos psiquiátricos. En J. Tirapu Ustárroz, A. García Molina, M. Ríos Lago, & A. Ardila (Eds.), *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas* (pp. 465-486). Viguera Editores. ISBN: 978-84-92931-13-2

Ayesa-Arriola, R., Setién-Suero, E., Neergaard, K. D., Ferro, A., Fatjó-Vilas, M., Ríos-Lago, M., Otero, S., Rodríguez-Sánchez, J. M., & Crespo-Facorro, B. (2016). Evidence for trait related theory of mind impairment in first episode psychosis patients and its relationship with processing speed: A 3-year follow-up study. *Frontiers in psychology*, 7, 592.

Ayesa-Arriola, R., Rodríguez-Sánchez, J. M., Suero, E. S., Reeves, L. E., Tabarés-Seisdedos, R., & Crespo-Facorro, B. (2016). Diagnosis and neurocognitive profiles in first-episode non-affective psychosis patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266(7), 619-628.

Ayesa-Arriola, R., Rodriguez-Sanchez, J. M., Perez-Iglesias, R., & Crespo-Facorro, B. (2016). Understanding Theory of Mind deficits in schizophrenia: A systematic review. *European Psychiatry*, 31, 101-109.

Ayesa-Arriola, R., Setién-Suero, E., Neergaard, K. D., Belzunces, À. A., Contreras, F., van Haren, N. E., & Crespo-Facorro, B. (2018). Premorbid IQ subgroups in first episode non affective psychosis patients: Long-term sex differences in function and neurocognition. *Schizophrenia research*, 197, 370-377.

Ayesa-Arriola, R., Setién-Suero, E., Neergaard, K. D., Correa-Ghisays, P., & Crespo-Facorro, B. (2022). Ten-year course of cognition in first-episode non-affective psychosis patients: The PAFIP cohort. *Psychological Medicine*, 52(3), 1-10. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001234>

Ayesa-Arriola, R., Neergaard, K. D., Correa-Ghisays, P., Setién-Suero, E., & Crespo-Facorro, B. (2023). Education and long-term outcomes in first episode psychosis: 10-year follow-up study of the PAFIP cohort. *Psychological Medicine*, 53(5), 1-10. <https://doi.org/10.1017/S0033291722001234>

Balıkçı, K., Ertekin, E., & Uluğ, B. (2018). Endophenotype markers in first-degree relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*.

Baron-Cohen, S. (1991). The development of a theory of mind in autism: Deviance and delay? *Psychiatric Clinics of North America*, 14(1), 33-51.

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(2), 241-251.

Baron-Cohen, S., Bowen, D. C., Holt, R. J., Allison, C., Auyeung, B., Lombardo, M. V., & Lai, M. C. (2015). The "Reading the Mind in the Eyes" test: Complete absence of sex difference in typical adults and increased sensitivity in autism spectrum conditions. *PLOS ONE*, 10(8), e0136521.

Beck, J. S. (2011). *Cognitive behavior therapy: Basics and beyond* (2nd ed.). Guilford Press.

Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2006). Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 82(2–3), 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.12.020>

Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2011). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 133(1–2), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.10.027>

Bora, E., & Pantelis, C. (2013). Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 144(1-3), 31-36.

Bora, E., & Pantelis, C. (2013a). Theory of mind impairments in first-degree relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 31, 12-19.

Bora, E., Erkan, A., & Kayahan, B. (2021). Social cognition in first-degree relatives of patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 47(5), 1291-1305.

Bora, E., & McIntosh, A. M. (2020). Theory of mind and social functioning in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 46(5), 1240–1252. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz155>

Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2020). Theory of mind and functional outcome in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 225, 234-241.

Brown, H., & Murphy, E. (2023). General intelligence and social cognition in a neurodevelopmental context. *Neuropsychologia*, 158, 107-114.

Brüne, M. (2005). Theory of mind in schizophrenia: A review of the literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(7), 1021–1034.

Cannon-Spoor, H. E., Potkin, S. G., & Wyatt, R. J. (1982). Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 8 (3), 470–484. <https://doi.org/10.1093/schbul/8.3.470>

Chen, L. (2011). Cognitive deficits in schizophrenia patients and their families. *Cognitive Neuropsychiatry*, 45, 32-45.

Cegalis, J. A. (1991). Continuous Performance Test (CPT). Hogrefe & Huber.

Clark, A. L., Siskind, D., & Harris, M. (2022). Cognitive deficits in relatives of people with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 48(1), 56-64.

Coolican, H. (2017). *Research methods and statistics in psychology* (7th ed.). Psychology Press.

Decety, J., & Jackson, P. L. (2004). The functional architecture of human empathy. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3(2), 71–100. <https://doi.org/10.1177/1534582304267187>

Crespo-Facorro, B., Rodríguez-Sánchez, J. M., & González-Blanch, C. (2015). Seguimiento ocular suave y su relación con el deterioro cognitivo en esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 8(4), 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.06.003>

Crespo-Facorro, B., Rodríguez-Sánchez, M. Á., & Pérez-Iglesias, R. (2021). Cognitive deficits in first episode psychosis: The role of neurocognition and social cognition. *Journal of Clinical Psychiatry*, 82(5), 161–169. <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13498>

Dumontheil, I., Apperly, I. A., & Blakemore, S. J. (2010). Online usage of theory of mind continues to develop in late adolescence. *Developmental Science*, 13(2), 331–338. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00888.x>

Fett, A. K. J., Velthorst, E., Reichenberg, A., Perlman, G., van Os, J., & Bromet, E. J. (2020). Long-term functional outcome of individuals with psychotic disorders in the Suffolk County Mental Health Project. *JAMA Psychiatry*, 77(3), 256-263.

Freeman, D., Reeve, S., Robinson, A., et al. (2022). "Virtual reality in the treatment of persecutory delusions: Randomized controlled trial." *The Lancet Psychiatry*, 9(4), 275–284

Frith, C. D., & Frith, U. (2006). The neural basis of mentalizing. *Neuron*, 50(4), 531-534.

Friedman, S., Reed, E. R., & Ross, N. E. (2023). Postpartum psychosis. *Current Psychiatry Reports*.

Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., ... & McGuire, P. (2013). The psychosis high-risk state: A comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 107–120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>

Fusar-Poli, P., Estradé, A., Stanghellini, G., Venables, J., Onwumere, J., Messas, G., ... & Maj, M. (2022). The lived experience of psychosis: A bottom-up review co-written by experts by experience and academics. *World Psychiatry*.

Fusar-Poli, P., McGorry, P. D., & Kane, J. M. (2020). Improving outcomes of first-episode psychosis: An overview. *World Psychiatry*, 19(3), 336-348.

Fusar-Poli, P., Salazar de Pablo, G., Correll, C., Meyer-Lindenberg, A., Millan, M., Borgwardt, S., ... & Arango, C. (2020). Prevention of psychosis: Advances in detection, prognosis, and intervention. *JAMA Psychiatry*.

García, S., Martínez, A., & Calvo, A. (2019). Cognitive profiles and Theory of Mind in first-episode psychosis patients and their siblings. *Psychiatry Research*, 280, 112513.

García, L. F., Morosini, P. L., & Blasco-Fontecilla, H. (2019). The role of visual cognition in decision making: Evidence from eye tracking. *Psychological Medicine*, 49(4), 567-575.

García, R., López, M., & Martínez, S. (2019). Visual working memory and spatial cognition: Exploring the relationship. *Cognitive Science Research Papers*, 17(2), 145-160.

García, R., Martínez, M., & Hernández, B. (2021). Age-related decline in theory of mind: The role of educational attainment. *Psychology and Aging*, 36(1), 8-20.

Gkintoni, E., Papageorgiou, C., & Ventouras, E. (2017). Correlation between Theory of Mind and neurocognitive function in patients with early onset schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry* 22(1), 56-70.

Gómez, J., Palacios, L., Montes, J. M., Leal, C., & Pérez, J. (2022). Educational attainment and its relationship with prognosis in schizophrenia: A longitudinal study. *Psychiatry Research*, 297, 113-119.

González-Blanch, C., Pérez-Iglesias, R., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pardo-García, G., Martínez-García, O., & Crespo-Facorro, B. (2017). Cognitive functioning in early schizophrenia: A systematic review of the evidence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(2), 88–96. <https://doi.org/10.1111/acps.12664>

Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Origins and current status. *Clinical Genetics*, 64(4), 267-283.

Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2018). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636-645.

Gourevitch, R., Roiser, J., & Lewis, G. (2018). Sleep disorders as a risk factor for psychosis. *Nature Neuroscience*.

Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2019). Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(12), 719-730.

Healey, K. M., Bartholomeusz, C. F., & Penn, D. L. (2013). Deficits in social cognition in first episode psychosis: A review of the literature. *Clinical Psychology Review*, 33(5), 408–421. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.02.001>

Horan, W. P., Wynn, J. K., & Green, M. F. (2014). Emotional deficits in schizophrenia: An endophenotypic marker. *Journal of Abnormal Psychology*.

Ismail, Z., Creese, B., Aarsland, D., Kales, H., Lyketsos, C., Sweet, R., & Ballard, C. (2022). Psychosis in Alzheimer disease — mechanisms, genetics and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Neurology*.

Johnson, S. J., Roth, A., & Jacobs, T. (2010). Theory of mind deficits in clinical populations. *Cognitive Psychology*.

Johnson, M. H., Jones, E. J., & Gliga, T. (2017). Brain adaptation and alternative developmental trajectories. *Development and Psychopathology*, 29(2), 425-442.

Jones, A., Smith, B., & Brown, C. (2021). Visual cognition and global cognitive performance: A comprehensive review. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 33(4), 789-802.

Jones, S., Higgs, S., de C. Williams, A. C., & McCabe, C. (2021). Social cognition and interaction: New developments and applications in clinical psychology. *Behaviour Research and Therapy*, 138, 103-117.

Kahneman, D., & Frederick, S. (2002). Representativeness revisited: Attribute substitution in intuitive judgment. In T. Gilovich, D. Griffin, & D. Kahneman (Eds.), *Heuristics and biases: The psychology of intuitive judgment* (pp. 49-81). Cambridge University Press.

Kahn, R. S., Sommer, I. E., & Leucht, S. (2015). "Antipsychotic drugs for schizophrenia: An overview." *The Lancet*, 386(9997), 1689–1690.

Koelkebeck, K., Pedersen, A., Suslow, T., Kueppers, K. A., Arolt, V., & Ohrmann, P. (2010). Theory of mind in first-episode schizophrenia patients: Correlations with cognition and personality traits. *Schizophrenia Research*, 119(1-3), 115-123.

Lafayette Instrument Company. (2002). *Grooved Pegboard Test manual*. Lafayette Instrument. Disponible en: https://www.fab-ent.com/MEDIA/41_INSTRUCTIONS/12-3010_MANUAL.PDF

Lavoie, M. A., et al. (2014). Theory of mind and schizophrenia. *Schizophrenia Research*.

Lysaker, P. H., Salvatore, G., Grant, M. L., Procacci, M., & Dimaggio, G. (2015). Deficits in theory of mind and social cognition in schizophrenia: A marker of patients' poorer metacognitive capacity. *Psychiatry Research*, 219(2), 150–157. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.013>

Loewenstein, G., Weber, E. U., Hsee, C. K., & Welch, N. (2001). Risk as feelings. *Psychological Bulletin*, 127(2), 267–286. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.127.2.267>

Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>

López, M., García, P., & Rodríguez, L. (2021). Executive function and Theory of Mind in relatives of schizophrenia patients: A comparative study. *Clinical Psychological Science*, 9(3), 418-429.

López, M., Laviana, M., Fernández, L., López, A., Rodríguez, A. M., & Ruiz, P. (2023). Sex differences in the onset and severity of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 49(1), 23-34.

López, S., González, M., & Ruiz, A. (2020). Gender differences in theory of mind and its relationship with schizophrenia: A meta-analytic review. *Psychological Medicine*, 50(12), 1966-1974.

Lysaker, P. H., Buck, K. D., & Ringer, J. M. (2007). The recovery of metacognitive capacity in schizophrenia across 32 months of individual psychotherapy: A case study. *Psychotherapy Research*, 17(6), 713-720.

Maj, M., Os, J., De Hert, M., Gaebel, W., Galderisi, S., Green, M. F., ... & Ventura, J. (2021). The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry*.

Martínez, D., Bernal, G., & Alarcón, R. D. (2019). Education and cognitive function in schizophrenia: A follow-up study. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2019, Article ID 1234567.

Martínez, G., García, A., & Lopera, F. (2022). Theory of Mind and empathy: Are they connected in psychosis? *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*.

McGlade, E., Rogowska, J., Yurgelun-Todd, D., & Yurgelun-Todd, D. (2008). Eye movement induced by auditory stimulation correlates with IQ. *Intelligence*, 36(6), 651-655.

McGorry, P. D., Killackey, E., & Yung, A. (2008). Early intervention in psychosis: Concepts, evidence, and future directions. *World Psychiatry*, 7(3), 148–156. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00182.x>

Mouchlianitis, E., & Shergill, S. S. (2011). Reduced activation and inter-regional functional connectivity of brain regions underlying theory of mind in schizophrenia. *Brain*, 134(3), 758-772

Montaner-Ferrer, M. J., Gadea, M., & Sanjuán, J. (2023). Cognition and social functioning in first episode psychosis: A systematic review of longitudinal studies. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1055012. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1055012>

Murillo-García, N., Díaz-Pons, A., Fernández-Cacho, L. M., Miguel-Corredera, M., Martínez-Barrio, S., Ortiz-García de la Foz, V., Neergaard, K., & Ayesa-Arriola, R. (2022). A family study on first episode of psychosis patients: Exploring neuropsychological performance as an endophenotype. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 145(4), 384-396.

Nguyen, A., Roth, A., & Kyzar, E. J. (2024). Genetics of schizophrenia: New insights and clinical implications. *Journal of Medical Genetics*, 61(2), 145-152.

Ochoa, S., Villalta-Gil, V., & Caspi, C. (2018). "Family psychoeducation in early psychosis: Evidence and clinical implications." *Early Intervention in Psychiatry*, 12(5), 893–900

Ochoa, S., Usall, J., & Cobo, J. (2019). Social cognition in first episode psychosis: Implications for rehabilitation. *Psychiatry Research*, 275, 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.027>

Ochoa, S., López-Carrilero, R., Barrigón, M. L., et al. (2021). Cognitive and functional implications of ToM deficits in first-episode psychosis. *European Psychiatry*, 64(e65), 1–8.

Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10 (3), 799–812. <https://doi.org/10.2466/pr0.1962.10.3.799>

Pérez, A., Rivas, F., & Martínez, P. (2018). Attention and Theory of Mind in siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2018, 9428653.

Pessoa, L. (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(2), 148–158. <https://doi.org/10.1038/nrn2317>

Phelps, E. A. (2006). Emotion and cognition: Insights from studies of the human amygdala. *Annual Review of Psychology*, 57, 27–53. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.56.091103.070234>

Pinkham, A. E., Harvey, P. D., Penn, D. L. (2020). *Social cognition psychometric evaluation: Results of the final validation study*. *Schizophrenia Bulletin*, 46(6), 1357–1365.

Piovan, C., Gava, L., & Campeol, M. (2016). Theory of Mind deficits and social emotional functioning in patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 71, 65-74.

Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515-526.

Roberts, D. L., & Penn, D. L. (2009). Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for outpatients with schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatric Services*.

Rodríguez, H., Gómez, S., & Morales, L. (2023). Demographic variables and their influence on theory of mind performance in relatives of people with schizophrenia. *Clinical Psychological Science* 11(1), 53-67.

Rodríguez-Sánchez, J. M., Ayesa-Arriola, R., Pérez-Iglesias, R., Periañez, J. A., Martínez-García, O., Gomez-Ruiz, E., Tabares-Seisdedos, R., & Crespo-

Facorro, B. (2013). Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: A 3-year follow-up study. *Schizophrenia research*, 150(1), 121-128.

Rodríguez-Sánchez, J. M., Setién-Suero, E., Suárez-Pinilla, P., Van Son, J. M., Vázquez-Bourgon, J., López, P. G., Crespo-Facorro, B., & Ayesa-Arriola, R. (2020). Ten-year course of cognition in first-episode non-affective psychosis patients: PAFIP cohort. *Psychological Medicine*, 1-10.

Rojas, G., Vázquez, J., & Torres, F. (2022). Emotional regulation and empathy in first episode psychosis: The impact on family dynamics. *Journal of Psychopathology and Clinical Science*, 18(2), 153–168.

Sánchez, P., Martínez, N., Ramírez, I., & Fernández, E. (2022). The role of age and gender in theory of mind abilities in the general population. *Personality and Individual Differences*, 170, Article ID 110420.

Schürhoff, F., Ferreri, F., Berna, F., Meary, A., Szöke, A., & Leboyer, M. (2019). Social cognition in schizophrenia and bipolar disorder: New directions. *Journal of Neural Transmission*, 126(1), 7-16.

Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., & Perner, J. (2020). Fractionating theory of mind: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42(2), 9–34. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.003>

Smith, E. J., Jones, D. E., & Green, J. P. (2008). Endophenotypes and autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.

Smith, R. A., Cohen, B. S., & Wallen, R. (2015). Transmission of psychosis across generations. *Psychiatric Genetics*.

Smith, J., Johnson, K., & Williams, L. (2017). Exploring the link between visual tasks and verbal episodic memory. *Memory & Cognition*, 45(3), 398-410.

Smith, L., Onwumere, J., Craig, T., McManus, S., Bebbington, P., & Kuipers, E. (2020). Mentalization and theory of mind in psychosis: A systematic review. *Schizophrenia Bulletin*, 46(5), 1092-1105.

Smith, L. K., & Waterman, M. (2017). Visual attention and the transition from subclinical to clinical psychosis. *Schizophrenia Research*, 184, 42-48.

Smith, K., & Jones, D. (2021). Social cognition and schizophrenia: A review of the capacity to understand other minds. *Psychiatry Research*, 295, 113-120.

Smith, L., Onwumere, J., Craig, T., McManus, S., Bebbington, P., & Kuipers, E. (2020). Mentalization and theory of mind in psychosis: A systematic review. *Schizophrenia Bulletin*, 46(5), 1092-1105.

Subotnik, K. L., Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Horan, W. P., Nienow, T. M., Ventura, J., & Helleman, G. S. (2020). Neurocognitive and social cognitive correlates of formal thought disorder in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 220, 83-90

Tamminga, C. A., et al. (2013). Neurobiology of schizophrenia: Endophenotypes and the continuum. *Journal of Neuroscience*.

Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). *Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. Schizophrenia Research*, 110(1-3), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.005>

Thakkar, K. N., & Rolf, M. (2019). Oculomotor prediction: A window into the psychotic mind. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(5), 344–356. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.02.013>

Tikka, S. K., Singh, J., & Nizamie, S. H. (2020). Theory of Mind in schizophrenia: Exploring neural mechanisms and implications for understanding social cognition. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 74(1), 16-24.

Tikka, S. K., Naidu, K. T., Raghuraman, P., & Deshpande, S. (2020). Relationship between theory of mind and functional outcome in bipolar disorder: A pilot study. *Journal of Affective Disorders*, 277, 65-73.

Tikka, S. K., et al. (2020). Enhancing Theory of Mind in behavioral interventions for psychosis. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*.

Turner, A. M., Hudson, K., Penn, D. L. (2022). "Virtual reality social cognition training for schizophrenia spectrum disorders: Preliminary findings." *Journal of Psychiatric Research*, 148, 234–240.

Tversky, A., & Kahneman, D. (1974). Judgment under uncertainty: Heuristics and biases. *Science*, 185(4157), 1124–1131. <https://doi.org/10.1126/science.185.4157.1124>

Tyng, C. M., Amin, H. U., Saad, M. N. M., & Malik, A. S. (2017). The influences of emotion on learning and memory. *Frontiers in Psychology*, 8, 1454. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01454>

Velthorst, E., Fett, A.-K. J., Reichenberg, A., Perlman, G., van Os, J., Bromet, E. J., & Kotov, R. (2020). The 20

Wechsler, D. (2008). The Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition. *Pearson*.

Wellman, H. M., Cross, D., & Watson, J. (2001). Meta-analysis of theory-of-mind development: The truth about false belief. *Child Development*.

World Health Organization (WHO). (1988). *Disability Assessment Schedule (DAS)*. World Health Organization.

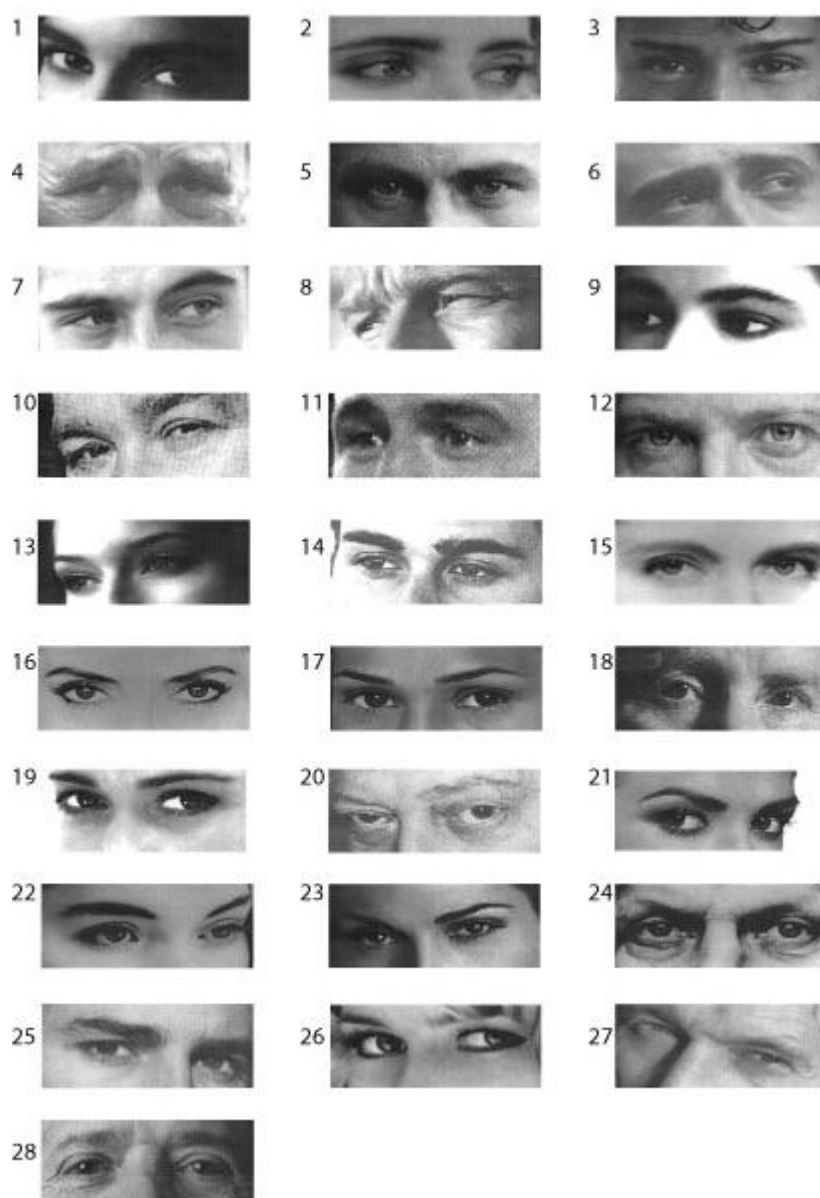
Zouraraki, C., Tsiachristas, A., & Giannakopoulos, G. (2019). Cognitive and affective Theory of Mind in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 206, 257-265.

ANEXOS

2. ANEXOS

Anexo 1.

READING THE MIND IN THE EYES TEST (EYES TEST)



Fuente: Baron-Cohen et al. (2001)

Ejemplo de la imagen 23 del “*Reading The Mind in the Eyes Test* (Eyes Test)
con las 4 opciones de respuesta

Avergonzada

Decaída



Entusiasmada

Segura

Fuente: Baron-Cohen et al. (2001)

Anexo 2.

HOJA DE RECOGIDA DEL EYES TEST

HOJA DE RESPUESTAS

Fecha de Nacimiento:..... Fecha:.....

Nivel cultural/Ocupación:.....

E	Celoso	Asustado	Arrogante	Odio
1	Entusiasmado	Reconfortante	Irritado	Aburrido
2	Aterrado	Compungido	Arrogante	Enojado
3	Bromista	Agitada	Deseo	Convencida
4	Bromista	Insistente	Entretenido	Relajado
5	Irritado	Sarcástico	Preocupado	Simpático
6	Horrorizada	Fantasiosa	Impaciente	Alarmada
7	Disculpante	Simpático	Intranquilo	Decaído
8	Abatido	Relajado	Tímido	Excitado
9	Enojada	Hostil	Aterrorizada	Acongojada
10	Prudente	Insistente	Aburrido	Horrorizado
11	Aterrado	Entretenido	Arrepentido	Seductor
12	Indiferente	Abochornado	Escéptico	Decaído
13	Contundente	Expectante	Amenazante	Severo
14	Irritado	Decepcionado	Deprimido	Acusar
15	Pensativa	Agitada	Ilusionada	Entretenida
16	Irritado	Meditativo	Ilusionado	Compasivo

17	Insegura	Afectuosa	Entusiasmada	Horrorizada
18	Contundente	Entretenida	Horrorizada	Aburrida
19	Arrogante	Agradecida	Sarcástica	Vacilante
20	Imponente	Simpático	Culpable	Aterrorizado
21	Abochornada	Fantasiosa	Confundida	Asustada
22	Acongojada	Agradecida	Insistente	Suplicante
23	Satisfecho	Disculpante	Desafiante	Curioso
24	Caviloso	Irritado	Excitado	Hostil
25	Asustada	Incrédula	Abatida	Interesada
26	Alarmado	Tímido	Hostil	Ansioso
27	Bromista	Prudente	Arrogante	Tranquilizadora
28	Interesada	Bromista	Afectuosa	Satisfecha
29	Impaciente	Horrorizada	Irritada	Reflexiva
30	Agradecida	Seductora	Hostil	Decepcionada
31	Avergonzada	Segura	Entusiasmada	Decaída
32	Serio	Horrorizado	Aturdido	Alarmado
33	Abochornado	Culpable	Fantasioso	Inquieto
34	Horrorizada	Desconcertada	Recelosa	Aterrada
35	Confusa	Nerviosa	Insistente	Pensativa
36	Avergonzado	Nervioso	Desconfiado	Indeciso

Anexo 3.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Esta tesis doctoral se realiza dentro del proyecto de investigación PI17/00221: "PAFIP-FAMILIAS: estudio del funcionamiento neuropsicológico y variantes genéticas asociadas en familiares de primer grado de pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia." Auspiciado por el Instituto de Investigación Carlos III y se llevó a cabo de 2018 a 2022. Investigadora Principal: Rosa Ayesa Arriola.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Ud. ha sido invitado a participar en este estudio:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio del funcionamiento neuropsicológico y variantes genéticas asociadas en familiares de pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia.

ACRÓNIMO: PAFIP-FAMILIAS

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Rosa Ayesa Arriola

CENTRO: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Nuestra intención es proporcionarle información adecuada y suficiente para que

pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en el estudio. Para ello, es conveniente leer con atención esta hoja informativa y preguntar cualquier duda que le surja relativa al estudio. Además, puede consultar con cualquier persona que considere oportuno.

Para un adecuado avance en la investigación de las diferentes enfermedades, en ciertos casos son necesarios la recogida de información a largo plazo para estudiar la evolución de la enfermedad. También es necesario utilizar todas las fuentes de información disponibles para alcanzar el máximo grado de conocimiento sobre los factores que determinan la evolución de la misma. Así se justifica la utilización de datos provenientes de muestras biológicas (sangre) y pruebas neuropsicológicas de los participantes, con el fin de obtener conocimientos que permitan desarrollar nuevas estrategias diagnósticas y preventivas, así como obtener nuevos y mejores tratamientos. Por ello solicitamos su consentimiento para participar en el estudio que se describe más abajo, que ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria y respeta la normativa vigente.

La participación en esta investigación implica la donación de una muestra de

sangre que se utilizará en el estudio con el fin de encontrar variantes genéticas

relacionadas con la inteligencia que expliquen el déficit cognitivo presente en la

esquizofrenia, y que posteriormente podrá formar parte de una colección del

Biobanco Valdecilla. Las muestras conservadas en el Biobanco podrán ser utilizadas tanto en el desarrollo del estudio mencionado como en futuras investigaciones

relacionadas con esta patología u otras asociadas.

Participación voluntaria

La participación en este estudio, así como la donación de muestras, es totalmente voluntaria y la decisión de no participar no afectará a la relación de su familiar con el equipo de médicos que le atienden ni implicará perjuicio alguno en su tratamiento.

¿Qué supone participar en este estudio?

La participación en el estudio supone que se compromete con el investigador al

cumplimiento de las instrucciones del protocolo del estudio.

¿Qué beneficios puedo obtener participando en este estudio?

Es posible que no obtenga ningún beneficio directo por su participación en este estudio.

En lo referente a la donación de sus muestras, dicha donación tiene un carácter altruista y el único beneficio esperado es el avance en el conocimiento científico relativo a esta enfermedad, aunque podría suponer beneficios futuros para su familiar y otros pacientes.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El investigador principal ha indicado que recibirá una compensación económica (transferencia bancaria por un valor de 50€) por su participación en el estudio y ha declarado que no existe ningún conflicto de intereses.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Objetivo principal: El objetivo es establecer las diferencias ENTRE EL

FUNCIONAMIENTO COGNITIVO familiar como un fenotipo cuantitativo para investigar el papel de las variantes genéticas en el déficit cognitivo observados en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia.

Metodología y duración del estudio: Se trata de un estudio naturalístico observacional y

transversal. Se incluirán progenitores y hermanos consanguíneos de pacientes que previamente participaron en el programa de atención a las fases iniciales de la psicosis (PAFIP). Se reclutarán sujetos durante 3 años (hasta diciembre de 2020).

Datos: Se recogerá información sociodemográfica y se realizará una extracción de sangre y una evaluación neuropsicológica. Se ofrecerá también realizar una Resonancia Magnética.

PROCEDIMIENTO DE INFORMACIÓN Y DONACIÓN DE MUESTRAS

Con la firma de este Consentimiento Informado el participante autoriza la obtención de información y procesamiento de su muestra, así como la gestión de los datos referidos a su salud que sean relevantes para la investigación científica, y que implicará el siguiente proceso:

Entrevista (15 minutos).

Evaluación neuropsicológica (1 hora y 15 minutos). Los test cognitivos serán realizados por un psicólogo en un día que le sea conveniente a usted. Se trata de pruebas sencillas, de fácil aplicación y realización en las que debe estar lo más concentrado posible. No se trata de ninguna prueba de inteligencia. A través de estos test obtenemos diferentes puntuaciones de distintos aspectos cognitivos como pueden ser la memoria, la atención, la concentración, la velocidad de procesamiento, la planificación o el lenguaje. Sus puntuaciones las compararemos con las de los pacientes para poder llevar a cabo diferentes análisis de nuestro estudio.

Algunas personas se sienten cansadas antes de acabar la aplicación de las pruebas, si esto es así, háganoslo saber y podemos finalizar la prueba en cualquier otro momento.

Extracción de sangre que se realizará en el Hospital Marqués de Valdecilla, donde se obtendrá una muestra de 30 ml de sangre mediante venopunción.

La donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días. En caso de ser necesario, o no disponerse de suficiente volumen de muestra en alguno de los controles, se utilizará sangre o sus derivados provenientes de remanentes de la actividad asistencial.

Una vez obtenida la muestra, se codificará y se procesará en el Biobanco Valdecilla y los productos obtenidos de la misma, junto a los datos asociados que se utilizarán en el desarrollo del mencionado estudio.

De las muestras de sangre se obtendrá plasma, suero, ADN, ARN y células mononucleares.

Con el plasma y el suero se harán estudios de presencia de proteínas relacionadas con el neurodesarrollo y con factores metabólicos. El ADN se utilizará para estudiar las variantes genéticas asociadas a la respuesta a fármacos y a la aparición de efectos secundarios (por ej. aumento de peso, síntomas motores, alteraciones de función sexual...), y el ARN para estudiar cambios en la expresión de genes asociados a estos procesos. Además, se guardarán células congeladas para realizar futuros estudios de biología celular.

Durante el estudio las muestras estarán almacenadas en congeladores a -80°C en el Biobanco Valdecilla, ubicado en la planta 0 del Edificio de la Fundación Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla.

Una vez finalizado el estudio que da origen a la colección, si Ud. lo autoriza, las muestras quedarán custodiadas por el Biobanco Valdecilla. Las muestras almacenadas en el Biobanco serán recodificadas a fin de garantizar la protección de la identidad del donante.

Finalidad de las muestras depositadas en el Biobanco Valdecilla.

El Biobanco Valdecilla es una entidad sin ánimo de lucro cuyo objetivo es gestionar colecciones de muestras biológicas humanas (sangre, ADN, células, plasma, orina, tejido, etc.) y ponerlas, junto a sus datos asociados, a disposición de los investigadores a fin de ser utilizadas en investigación biomédica. De esta manera, los científicos pueden disponer de una gran cantidad de muestras de una misma patología de donde obtener conocimientos para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y tratamientos aplicables a los pacientes.

¿Qué implica depositar las muestras en el Biobanco Valdecilla?

Autorizar que las muestras queden custodiadas por el Biobanco Valdecilla implica que los productos obtenidos de las mismas (ADN, ARN, suero, plasma, células, etc.) podrán ser utilizados posteriormente en otros estudios de investigación biomédica realizados por

investigadores de este u otros centros, nacionales o extranjeros, siempre que cuenten con la aprobación del Comité Científico Externo y el Comité de Ética del Biobanco Valdecilla. En el caso de que su muestra sea solicitada para otros proyectos, el Biobanco enviará al investigador solicitante una fracción de la misma con los datos clínicos más relevantes. Antes del envío, el Biobanco desvinculará su identidad de la muestra cedida mediante un proceso de recodificación, de manera que los investigadores no podrán relacionar la muestra con su identidad. El Biobanco Valdecilla se compromete a no comercializar, en ningún caso, las muestras ni los datos personales obtenidos a partir de las muestras. No obstante, la información generada de los estudios realizados sobre su muestra podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

CONFIDENCIALIDAD

Tanto el Investigador principal del estudio como el Biobanco Valdecilla, en caso de que sus muestras sean allí depositadas, son responsables de manejo de los datos de carácter personal conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código de forma que no sea posible la identificación del participante. Sólo el investigador y personas autorizadas relacionadas con el estudio tendrán acceso a dicho código.

Sus datos no podrán ser relacionados con el participante, incluso aunque los resultados del estudio sean publicados.

Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente (Ley de Investigación Biomédica 14/2007), y cualquier otra que resultará aplicable.

ACCESO A RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Aunque el participante podrá conocer los estudios de investigación en que han sido utilizados sus datos y muestras, no será posible comunicarle ningún resultado personal obtenido del estudio de las mismas. No obstante puede solicitar al investigador los resultados globales de la investigación realizada con sus datos y muestras.

En caso de que la muestra sea utilizada para realizar estudios genéticos de los cuales puedan obtenerse resultados genéticamente relevantes, Ud. tiene derecho a conocer dichos resultados, siempre que lo desee y así lo solicite. Esto solo será posible en muestras que no hayan sido anonimizadas.

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

El participante tiene derecho a revocar su consentimiento y a retirarse del estudio en cualquier momento y sin dar explicaciones. El cese de su participación en el estudio no afectará a la relación con su médico ni a sus futuros cuidados médicos. Igualmente, el participante tiene derecho a solicitar al Investigador Principal Dr. Rosa Ayesa Arriola o al responsable de Fichero del Biobanco Valdecilla, en cualquier momento, y sin necesidad de especificar el motivo, la destrucción o anonimización de sus muestras y la eliminación de la información relacionada con las mismas

Anexo 5.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio del funcionamiento neuropsicológico y variantes genéticas asociadas en familiares de pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia.

ACRÓNIMO: PAFIP-FAMILIAS

INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Rosa Ayesa Arriola**

CENTRO: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Programa de Primeros Episodios Psicóticos de Cantabria (PAFIP).

Declaración del paciente/ participante/donante:

Yo,

(Nombre y apellidos del paciente en MAYÚSCULAS)

Declaro que,

☐ He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio

arriba indicado.

☐ He recibido suficiente información sobre el estudio.

☐ Comprendo el fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales (estudios de

salud pública o estadísticos, que cumplan todos los requisitos que exigen la ley y los

comités Científicos y de Ética).

☐ He realizado todas las preguntas que he precisado sobre el estudio.

☐ He hablado con el Dr./a..... con quien he clarificado las posibles dudas.

☐ Comprendo que mi participación es voluntaria.

☐ Comprendo que puedo retirarme del estudio, cuando quiera, sin dar explicaciones y sin

que repercuta en mis cuidados médicos.

☐ Comprendo que la información personal y familiar que aporte será confidencial y no se

mostrará a nadie sin mi consentimiento.

☐ Comprendo que mi participación en el estudio implica autorizar la extracción de una muestra de sangre y su utilización, y en caso de ser necesario, el uso de remanentes de las muestras obtenidas en la actividad asistencial.

AUTORIZO MI PARTICIPACIÓN en el estudio.

SÍ___ NO___

AUTORIZO LA REALIZACIÓN DE LA EXTRACCIÓN DE UNA MUESTRA DE SANGRE Y

SU DONACION para ser procesada en el Biobanco Valdecilla:

SÍ___ NO___

AUTORIZO LA REALIZACIÓN DE LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA:

SÍ___ NO___

AUTORIZO SER CONTACTADO en un futuro en caso de que se estime oportuno añadir

nuevos datos a los recogidos en la actualidad.

SÍ___ NO___

RESTRICCIONES DEL USO DE LA MUESTRA. Especifique a continuación si no desea que se utilice su muestra y datos asociados en algún uso concreto o proyecto en particular:

Y para dejar constancia de todo ello, firmo a continuación:

Firma del paciente Fecha.....

Firma representante legal (si procede)..... Fecha.....

Nombre representante legal:

Constato que he explicado las características de las condiciones de conservación y seguridad

que se aplicarán a la muestra y a los datos clínicos conservados.

Firma clínico responsable.....

Fecha.....

Nombre del clínico responsable:

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,

.....
..... retiro el consentimiento de
participación en el proyecto

arriba citado.

Y solicito que mis muestras sean: DESTRUIDAS_____ANONIMIZADAS_____

Firma y Fecha de la revocación:
.....

Los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos
ante el médico responsable de su seguimiento.

Anexo 6.

ARTÍCULO PUBLICADO

ARTÍCULO CIENTÍFICO



Available online at www.sciencedirect.com

Spanish Journal of Psychiatry and Mental Health

journal homepage: <http://www.elsevier.es/saludmental>



Original

Theory of Mind as an endophenotype for schizophrenia spectrum disorder: Study in first episode of psychosis patients and first-degree relatives

Georgelina Abreu-Fernández^{a,b,1}, Nancy Murillo-García^{a,b,1},
Víctor Ortiz-García de la Foz^{a,c}, Rebeca Magdaleno Herrero^{a,b}, Ángel Yorca-Ruiz^{a,b},
Rosa Ayesa-Arriola^{a,c,d,*}

^a Research Group on Mental Illnesses, Valdecilla Biomedical Research Institute (IDIVAL), Santander, Spain

^b Doctoral School University of Cantabria (EDUC), Santander, Spain

^c Centro Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

^d Department of Psychiatry, University Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 April 2023

Accepted 2 September 2023

Available online xxx

Keywords:

Theory of Mind

First degree relatives

Schizophrenia

First episode of psychosis

Relatives

ABSTRACT

Background: Deficits in Theory of Mind (ToM) had been suggested as a possible endophenotype for unaffected relatives of first episode of psychosis (FEP) patients. There are a limited number of studies which have evaluated ToM deficits among the siblings and parents of FEP patients.

Aim: This study aimed to explore ToM deficits and its correlates among FEP patients, their siblings, parents, and controls.

Methodology: FEP patients ($N = 102$), their parents ($N = 135$), siblings ($N = 97$), and controls ($N = 167$) were evaluated on ToM performance with the Reading the Mind in the Eyes Test (Eyes Test). Interview for sociodemographic variables of age, sex, years of education, and IQ estimation and neurocognitive tests were administered to all groups.

Results: FEP patients had a significantly lower performance on the Eyes Test compared to their siblings and controls. However, no significant differences were found between siblings and parents or siblings and controls.

Conclusion: Attending our results, we found no evidence for ToM deficits as an endophenotype of SSDs. Furthermore, ToM accuracy may be mediated by interaction with other cognitive domains and play a protective role against psychosis in unaffected siblings.

© 2023 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental (SEPSM).

Introduction

Recently, researchers have shown increased interest in studying the abilities that comprise Social Cognition (SC), including Theory of Mind (ToM). ToM is a highly studied domain of SC among individuals experiencing a first episode of psychosis (FEP).^{1–5} ToM refers to the complex ability to regulate social interaction skills and to understand one's own and others' emotional perceptions.⁶ ToM has been described as an important part of the functional outcomes of social living,⁷ such that deficits in ToM have been associated

with poor social functioning.⁸ ToM deficits have been identified among patients who experienced an FEP and among those diagnosed with chronic schizophrenia,⁹ however it has not been fully explored among their first-degree relatives (FDRs).

Studies conducted with FDRs of FEP patients are of great interest because they can help explain whether or not a given deficit is endophenotypic to the schizophrenia spectrum disorder (SSD). To meet the criteria to be considered an endophenotype, a given measure must not only be heritable, state-independent, associated with illness in the population, and co-segregate within families, but, must also be found in non-affected family members at a higher rate than in the general population.¹⁰ Previous studies have investigated ToM ability among unaffected FDRs, however, they have varied in FDR populations and schizophrenia diagnoses.^{11–15} For example, in terms of FDR populations, some studies examined ToM

* Corresponding author.

E-mail address: rayesa@humv.es (R. Ayesa-Arriola).

¹ Contributed equally.

<https://doi.org/10.1016/j.sjpmh.2023.09.004>

2950-2853/© 2023 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental (SEPSM).

Please cite this article as: G. Abreu-Fernández, N. Murillo-García, V. Ortiz-García de la Foz et al., Theory of Mind as an endophenotype for schizophrenia spectrum disorder: Study in first episode of psychosis patients and first-degree relatives, *Spanish Journal of Psychiatry and Mental Health*, <https://doi.org/10.1016/j.sjpmh.2023.09.004>

among mothers,¹⁶ or siblings¹⁷ while others failed to specify.^{15,18,19} Studies published to date, in terms of their featured SSD populations, have varied between ultra-high risk,^{8,14} FEP,^{8,14} and those with chronic schizophrenia.^{13,15} Taken together, despite their variation in methods, the results suggest that FDRs are intermediary between patients and controls. Due to this, a number of authors have proposed^{8,13,14,16–18} that ToM is a candidate endophenotype of schizophrenia.

The objective of this study was to investigate ToM in FEP patients and unaffected FDRs (i.e., siblings and parents). Based on the evidence that relatives of FEP patients have ToM deficits,^{3,14,18,20,21} and to explore the reliability of ToM as a potential endophenotype in FEP patients, we hypothesized that FDRs would perform worse on tests of ToM when compared to controls, and that siblings would perform at an intermediate level between controls and parents of FEP patients. We aimed equally to explore the connections between ToM and other neurocognitive domains.

Methods

Subjects

This study was conducted among 134 outpatients who had at one time experienced an FEP, 244 non-psychotic FDRs (146 parents; 98 siblings), and 202 controls. Written informed consent was obtained from all participants according to international research ethics standards (approval numbers: NCT0235832, and 2017.247).

The patient group was recruited between 2001 and 2018 as part of the Program for Initial Phases of Psychosis (PAFIP).^{22,23} All patients met the following criteria: between 15 and 65 years of age; living in the catchment area; experiencing a first episode of psychosis; no prior treatment with antipsychotic medication for more than six weeks; and met the DSM-IV criteria for SSD. The diagnoses were confirmed using the Structured Clinical Interview (SCID-I) for DSM-IV²⁴ conducted by an experienced psychiatrist six months after the baseline visit.

The FDRs group, recruited in relation to the project “PAFIP-FAMILIAS”,²⁵ consisted of relatives of individuals from the PAFIP group who met the following inclusion criteria: over 15 years of age; good knowledge of the Spanish language; were a consanguineous sibling or parent of the subject with FEP; and had the ability and availability to give written informed consent. Family members with psychiatric diagnoses, intellectual disability, cerebral organic pathology, and/or history of substance use-related disorders according to DSM-V criteria were excluded.

The inclusion criteria for controls, recruited as part of the PAFIP program²² entailed the same age range and linguistic requirements as those applicable to patients and relatives. For both FDRs and controls, exclusion criteria was having current or past psychiatric history, neurological, or general medical illnesses as determined by the abbreviated version of the Comprehensive Assessment of Symptoms and History.²⁶

Measures and procedures

Sociodemographic variables

Sociodemographic variables including age, sex, and years of education were collected for all participants. For FEP patients, global functioning was evaluated by the Global Assessment of Functioning scale (GAF).²⁷

Theory of Mind assessment

The “Reading the Mind in the Eyes” test (Eyes Test)²⁸ was used as a measure of ToM. The revised version consists of 36 pictures of individuals’ eyes with four possible descriptions, e.g., “serious”,

“ashamed”, “bewildered”, and “alarmed”. In the task, participants are asked to select one of the answers which best describes the mental state of the person based on the photograph of their eyes. Half of the photos portray females and half portray males. The Eyes Test assesses complex social cognitive ability by measuring participants’ ability to decode intentions through the eyes. Studies using the Eyes Test have offered evidence of differences in mentalizing between FEP patients and FDRs.^{2,18}

Neurocognitive assessment

Neurocognitive assessments were carried out by trained neuropsychologists. The cognitive domains evaluated were: verbal memory (Rey Auditory Verbal Learning Test; *list recall score*)²⁹; visual memory (Rey Complex Figure, *delayed recall*)³⁰; working memory (Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III), *standard total score of the digits forward and backward subtests*)³¹; executive function (Trail Making Test, *trail B-A score*)^{32,33}; processing speed (WAIS-III, *standard total score of the digit symbol subtest*)³¹; motor dexterity (Grooved Pegboard Test, *time to complete with dominant hand*)³⁴; attention (Continuous Performance Test, *correct responses*)³⁵; estimated IQ (WAIS-III, *vocabulary subtest*).³¹ We converted negative scores to positive prior standardization. Subsequently, we transformed all raw scores were into Z scores by using the mean and standard deviation of a group of healthy volunteers described in previous studies.^{30,31} We estimated the Global Cognitive Functioning (GCF) by converting T scores of all the neuropsychological tests mentioned above to deficit scores, wherein higher scores indicate greater impairment.³⁶

Statistical analysis

Statistical analyses for sociodemographic measures, ToM assessment, and neurocognition were conducted using SPSS, version 20 software (IBM, New York, NY, USA). Analysis of variance (ANOVAs) ran to test for group differences. For neurocognitive variables, ANCOVAs were including the covariates sex, age, years of education and estimated IQ. Chi-squared and t-tests, as required, were used for post hoc comparisons between FEP patients, siblings, parents, and controls. Partial correlations were used to explore the association between ToM and other cognitive domains while controlling for age and education. All statistical tests were two-tailed, and significance was determined at the 0.05 level. Post hoc comparisons were Bonferroni corrected.

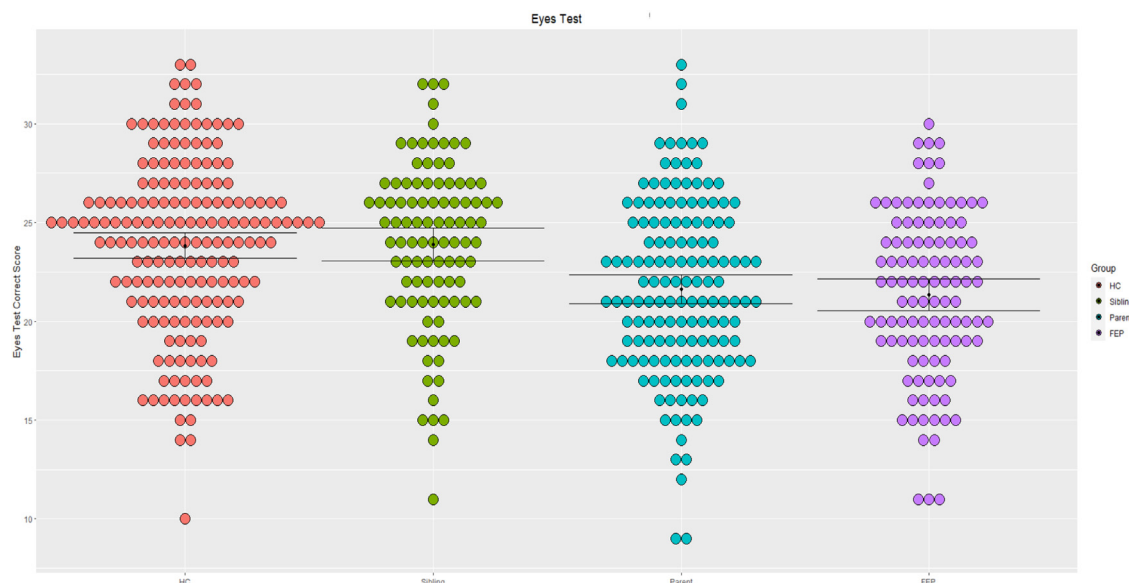
Results

Sociodemographic information

Table 1 shows comparisons between groups on sociodemographic variables. There was a significantly higher proportion of men in the group of patients (61.2%) and in the control group (60.9%) than in the relatives ($X^2=35.5$; $p<0.001$). Parents and siblings were significantly older (age of parents: $M=61.66$, $SD=\pm 7.73$; age of siblings: $M=40.29$, $SD=\pm 13.16$) than patients and controls. Siblings had completed more years of education ($M=12.56$, $SD=\pm 3.62$) than parents ($M=10.26$, $SD=\pm 3.54$), patients ($M=10.65$, $SD=\pm 3.41$), and controls ($M=10.84$, $SD=\pm 2.74$). Functioning assessment in FEP patients showed that 72 (58%) had good functioning ($GAF \geq 70$), 40 (32.25%) moderate difficulty ($GAF \geq 50$ and <70), and 12 (9.68%) severe impairment ($GAF < 50$).

Table 1
Descriptive statistics and ANOVA for sociodemographic variables.

	Patients N = 134 Mean (SD)	Parents N = 146 Mean (SD)	Siblings N = 98 Mean (SD)	Controls N = 202 Mean (SD)	ANOVA Value	p
Age (years)	26.83 (8.38)	61.66 (7.73)	40.29 (13.16)	29.7 (8.16)	$F = 5.09$	$p = 0.024$
Education (years)	10.65 (3.41)	10.26 (3.54)	12.56 (3.62)	10.84 (2.74)	$F = 27.89$	$p < 0.001$
Intelligence quotient	97.94 (12.15)	102.94 (11.10)	100.79 (11.77)	100.63 (10.78)	1.49	$p = 0.217$
Sex	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)		
Male	82 (61.2)	55 (37.7)	33 (33.7)	123 (60.9)	$\chi^2 = 35.5$	$p < 0.001$
Female	52 (38.8)	91 (62.3)	65 (66.3)	79 (39.1)		

**Fig. 1.** Eyes Test mean scores comparisons between FEP patients, parents, siblings, and controls.**Table 2**
ANCOVAs for Z-score of neuropsychological test.

	A = Patients N = 102		B = Parents N = 135		C = Siblings N = 97		D = Controls N = 167		ANCOVA			Comparisons
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Statistic	Value	p	
Eyes Test	−0.53	0.93	−0.46	0.99	0.04	0.94	0.00	0.98	F	8.282	<0.001	A < D***; A < C*
Verbal memory	−0.47	0.91	−0.71	0.99	−0.08	1.00	0.01	1.00	F	7.926	<0.001	A < D***
Visual memory	−0.41	0.97	−1.02	0.73	−0.06	0.86	−0.01	1.03	F	9.728	<0.001	A < C A < D***
Processing speed	−1.43	1.11	0.30	0.89	0.31	0.99	−0.01	1.00	F	51.532	<0.001	A < B A < C A < D***; B < D*
Working memory	−0.36	0.82	−0.50	0.92	0.00	0.90	−0.06	0.99	F	3.561	0.014	A < C A < D*
Executive function	−0.96	1.79	−1.90	2.47	−0.52	1.37	0.01	0.98	F	12.753	<0.001	A < D B < D***; C < D**
Motor dexterity	−0.90	1.53	−1.79	2.56	−0.07	1.32	−0.01	1.00	F	11.337	<0.001	A < D***; A < C B < C B < D**
Attention	−2.21	3.94	−2.11	3.75	−0.85	2.79	0.00	1.03	F	13.508	<0.001	A < D***; A < C*
GCF	1.00	0.85	1.08	0.87	0.41	0.55	0.30	0.45	F	32.733	<0.001	A > C A > D B > D***; B > C*

GCF = global cognitive functioning; sex, age, estimated IQ and education (years) were used as covariates; group comparisons are reported using Bonferroni post hoc comparisons.

* $p < (0.05)$.

** $p < (0.01)$.

*** $p < (0.001)$.

Eyes Test and neurocognition

Results from the Eyes Test (raw scores) are presented in Fig. 1. In addition Z scores for Eyes Test and the neurocognitive tests with age, sex, years of education and estimated IQ as covariates are summarized in Table 2. The FEP patients performed poorer on the Eyes Test compared to their siblings ($p \leq 0.050$) and controls ($p < 0.001$).

Patients performed significantly worse than at least one of the three comparison groups (i.e., parents, siblings, and controls) on all neurocognitive domains. Post hoc comparisons indicated that patients performed significantly worse than controls in all domains

(verbal memory: $F = 7.926$, $p < 0.001$; visual memory: $F = 9.728$, $p < 0.001$; processing speed: $F = 51.532$, $p < 0.001$; working memory: $F = 3.561$, $p = 0.014$; executive function: $F = 12.753$, $p < 0.001$; motor dexterity: $F = 11.337$, $p < 0.001$; and attention: $F = 13.508$, $p < 0.001$). Patients performed worse than their parents in processing speed ($p < 0.001$). Patients also showed significantly lower scores than their siblings on visual memory ($p < 0.001$), working memory ($p < 0.001$), motor dexterity ($p < 0.001$) and attention ($p < 0.001$).

Parents performed below controls in processing speed ($p \leq 0.050$) and motor dexterity ($p \leq 0.010$); while both parents

Table 3
Partial correlations for Z-score on FEP patients, parents, siblings, and controls.

	Patients	Parents	Siblings	Controls
Eyes Test/verbal memory	0.284**	0.260**	0.279**	0.155*
Eyes Test/visual memory	−0.014	0.028	0.236*	0.105
Eyes Test/processing speed	−0.003	0.144	0.152	0.065
Eyes Test/working memory	0.048	0.030	0.099	0.215**
Eyes Test/executive function	0.105	0.247**	0.331**	0.129
Eyes Test/motor dexterity	0.113	0.078	0.214*	−0.003
Eyes Test/attention	0.217*	0.095	0.163	0.238**
Eyes Test/GCF	−0.137	−0.341***	−0.418***	−0.197**
Eyes Test/GAF	0.075			

GCF = global cognitive functioning.

* $p < (0.05)$.** $p < (0.01)$.*** $p < (0.001)$.

Sex, age, estimated IQ and education (years) were used as covariates.

($p < 0.001$) and siblings ($p < 0.001$) performed lower than controls in executive function. Finally, worse GCF was found for patients and parents compared to siblings and controls.

ToM correlations in groups

Partial correlations with age, sex, years of education and estimate IQ were performed between ToM measures and each neurocognitive domain and reported in Table 3. ToM and verbal memory correlated positively in all groups. In the domain of executive function, both parents and siblings positively correlated with the Eyes Test, while in visual memory and motor dexterity, only siblings showed positive correlations. Finally, a negative correlation was found for both FDRs and controls in terms of GCF. GAF did not show any significant correlation.

Discussion

This study investigated ToM in parents and siblings of FEP patients. Our aim was to better understand the role of ToM in these participants to test whether it could be a potential endophenotype of SSD. We confirmed that FEP patients underperformed in ToM controls and siblings. Even though relatives appeared to have intermediate values between patients and controls, this was not confirmed by statistical differences. This contradicts our hypotheses and previous findings.¹⁷ We also explored correlations between ToM and other neurocognitive domains that suggest a need for further research.

Correlations are often used to examine relationships between cognitive domains but can also be illustrative of similarities and differences between groups. Our results showed a number of low correlations for all participants. In terms of verbal memory, positive correlations with ToM were consistent across groups. This is similar to previous findings,^{1,37} suggesting a stable relationship between elements of language processing during the task. Notably, the need to access semantic content in the ToM task requires similar demands in the Rey Auditory Verbal Learning Test. In terms of visual memory, only siblings showed a correlation. Previous findings suggest that visual working memory underlie mental imagery,³⁸ which could be influencing the performance in the Eyes Test. As regards of executive function, parents and siblings showed a positive correlation with ToM. Therefore, the greater planning and response resolution abilities of FDRs compared to patients may explain why that they also perform better on complex tasks such as the Eyes Test.⁶ In addition, the negative correlations between ToM and GCF for FDRs and controls corroborates that greater global cognitive impairment is related to lower performance in the Eyes Test. Similar results have been previously described by Mondragón-Maya et al.³⁹ in relatives of individuals at high risk of psychosis. In sum, verbal memory is the domain that correlates with ToM in the four

groups, probably due to the verbal component of the Eyes Test. However, while in FEP patients ToM only correlates with verbal memory and attention, correlations in parents and siblings add executive function, and exclusively in siblings visual memory and motor dexterity. GCF correlates with ToM in all but FEP patients group, showing a particularly strong correlation in parents and siblings. Only in controls, correlations between ToM and working memory were observed. This information suggest differences in brain activation during the performance of Eyes task demand that could be very useful in the development of neuropsychological and rehabilitation programs.

Our results suggest that ToM performance is impaired in FEP patients but not in their parents and siblings. The deficits in ToM in patients are consistent with previous findings.^{2,18,40} However, our findings on a similar ToM performance between controls and FDRs of FEP patients contradict other studies.^{12–14,41} The metaanalysis by Bora and Pantelis⁸ found mixed results, leading them to be cautious as to the status of ToM as a trait marker of schizophrenia, due to small sample sizes, variation in FDR populations, and differences in a number of ToM tests. According to Gottesman and Gould,⁴² an endophenotype must be heritable, state-independent, associated with illness in the population, and found in relatives of patients at a higher rate than in the general population. As we found no ToM affection in relatives, our results do not contribute to the completion of such criteria. On the contrary, we suggest that ToM may be a protective factor against psychosis, as unaffected siblings performed similarly to healthy controls. Because social cognition plays an important role in psychosis,⁴³ the siblings may have also a better overall functioning. The ToM accurate performance of siblings may be related to other protective factors such as IQ and education, which are similar and higher respectively in this group compared to controls.

Differences in the ToM performance of FDRs observed across studies could be due to the selection of different measurement instruments. These include the Happé's Strange Stories,⁴⁴ the Hinting Task⁴⁵ and the Eyes Test,^{28,46} the latter of which was used in our study. The Hinting Task is supposed to assess cognitive ToM, the Eyes Test affective ToM, and the Happé's Strange Stories is used to test both domains.⁴⁷ Therefore, these conceptual differences must be considered while interpreting the evidence. Although we found no evidence of familial impairment in affective ToM, we cannot rule out the possibility that cognitive ToM may be a better candidate for an endophenotype of psychosis. As there are not enough studies comparing the two domains of ToM in family designs within the FEP population, further exploration is needed.

Moreover, differences between men and women must be considered regarding ToM performance, as indicated previously.^{6,15,48} Ibáñez et al.⁴⁹ showed that individual differences in ToM are partially attributed to sex, wherein females use to show higher

empathy scores. These differences are also supported by a neuroanatomical correlate, as the medial prefrontal cortex enhances cognitive ToM performance in women, but not in men.⁵⁰ Sex comparisons are in the best interest for us, and can be consulted in Supplementary, but their interpretation and discussion beyond the scope of this study.

Strengths and limitations

The strengths of this study lie are its sampling and design. This study addresses some of the limitations presented in previous works. For instance, we incorporated three groups: a sample FEP patients, their relatives, and a control group. Also, the covariates years of sex, age, education, and estimated IQ were accounted for in the analyses. However, the study has limitations; for example, there were many variables of interest that were beyond the scope of this study, such as measures of daily life functioning, which would have added to the depth of this study. Finally, with regards to assessment of ToM, the present study was limited to the assessment of only the Eyes Test. Different types of ToM tests have been used in some previous studies with relatives,^{3,18,41} and future research should attempt to replicate similar findings with large samples of FEP patients, FDRs, and controls using these measures as well.

Synthesis/conclusions

Based on our results, it is not possible to conclude that ToM is as an endophenotype of SSDs. Furthermore, ToM accuracy and brain areas implicated in this correct function may play a protective role against psychosis in unaffected siblings. This knowledge's points toward possible advances in prevention, early detection, and the development of specialized programs for patients suffering from this disease, as well as for their family members.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Funding

The PAFIP-FAMILIES project was funded by the ISCIII (FIS PI17/00221). Rosa Ayesa-Arriola was funded by a Miguel Servet contract from the ISCIII (CP18/00003). Nancy Murillo-García was funded by a predoctoral contract from IDIVAL (PREVAL20/05). The work of our research group has been made feasible through additional sources of funding, including ISCIII (PI20/00066, PI14/00639, PI14/00918, MS18-Ayuda) and IDIVAL (INNVAL20/02, INNVAL23/21).

Appendix A. Supplementary material

Supplementary material associated with this article can be found in the online version available at <https://doi.org/10.1016/j.sjpmh.2023.09.004>.

References

- Ayesa-Arriola R, Setién-Suero E, Neergaard KD, et al. Evidence for trait related theory of mind impairment in first episode psychosis patients and its relationship with processing speed: a 3 year follow-up study. *Front Psychol*. 2016;7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2016.00592/full> Cited 6.10.20.
- Bora E, Pantelis C. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013;144:31–36.
- Ho KKY, Lui SSY, Hung KSY, et al. Theory of mind impairments in patients with first-episode schizophrenia and their unaffected siblings. *Schizophr Res*. 2015;166:1–8.
- Martin D, Croft J, Pitt A, Strelchuk D, Sullivan S, Zammit S. Systematic review and meta-analysis of the relationship between genetic risk for schizophrenia and facial emotion recognition. *Schizophr Res*. 2020;218:7–13.
- Sosa JTR, Santiago HG, Cubas AT, et al. Cognición social en pacientes con esquizofrenia, familiares de primer grado y controles sanos. Comparación entre grupos y análisis de variables clínicas y sociodemográficas relacionadas. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6:160–167.
- Pentarakis AD, Stefanis NC, Stahl D, et al. Theory of Mind as a potential trait marker of schizophrenia: a family study. *Cogn Neuropsychiatry*. 2012;17:64–89.
- Horan WP, Green MF, DeGroot M, et al. Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-Month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr Bull*. 2012;38:865–872.
- Bora E, Pantelis C. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013;144:31–36.
- Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry*. 2019;18:146–161.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *AJP*. 2003;160:636–645.
- Albacete A, Bosque C, Custal N, et al. Emotional intelligence in non-psychotic first-degree relatives of people with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;175:103–108.
- Kumar V, Tikka DL, Das B. Social cognition in first-degree relatives of patients with schizophrenia and mania with psychotic symptoms: a comparative study. *J Ment Health Hum Behav*. 2020;25:31.
- Lavoie MA, Lacroix JB, Godmaire-Duhaime F, Jackson PL, Achim AM. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2013;209:129–135.
- Tikka DL, Singh AR, Tikka SK. Social cognitive endophenotypes in schizophrenia: a study comparing first episode schizophrenia patients and individuals at clinical-and familial – ‘at-risk’ for psychosis. *Schizophr Res*. 2020;215:157–166.
- Wang YG, Roberts DL, Liang Y, Shi JF, Wang K. Theory-of-mind understanding and theory-of-mind use in unaffected first-degree relatives of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2015;230:735–737.
- Balıkcı K, Aydın O, Taş C, Esen-Danacı A. The effect of theory of mind capacities of mothers of patients with schizophrenia on the severity of the diseases. *Türk Psikiyatri Derg*. 2018;29:87–91.
- Raju VV, Grover S, Nehra R. Social cognitions in siblings of patients with schizophrenia: a comparison with patients with schizophrenia and healthy controls – a cross-sectional study. *Asian J Psychiatr*. 2019;43:24–33.
- Ay R, Böke Ö, Pazvantoglu O, et al. Social cognition in schizophrenia patients and their first-degree relatives. *Noro Psikiyatr Ars*. 2016;53:338–343.
- Lavoie MA, Jackson PL, Godmaire-Duhaime F, Lacroix JB, Achim AM. Performance in multiple domains of social cognition in parents of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2014;220:118–124.
- Galderisi S, Rossi A, Rocca P, et al. Pathways to functional outcome in subjects with schizophrenia living in the community and their unaffected first-degree relatives. *Schizophr Res*. 2016;175:154–160.
- Hajnal A, Tényi T, Varga E, et al. Social cognitive differences in first-degree relatives of patients with schizophrenia. A systematic review. *Psychiatr Hung*. 2014;29:301–307.
- Ayesa-Arriola R, de la Foz VOG, Murillo-García N, et al. Cognitive reserve as a moderator of outcomes in five clusters of first episode psychosis patients: a 10-year follow-up study of the PAFIP cohort. *Psychol Med*. 2021;53:1–15.
- Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Ramírez-Bonilla M, et al. Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2008;2:178–187.
- First MB, Gibbon M. The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II). *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment, Vol 2: Personality Assessment* Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons, Inc.; 2004: 134–143.
- Murillo-García N, Díaz-Pons A, Fernández-Cacho LM, et al. A family study on first episode of psychosis patients: exploring neuropsychological performance as an endophenotype. *Acta Psychiatr Scand*. 2022;145:384–396.
- Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH): an instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:615–623.
- American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de Los Trastornos Mentales DSM-IV-TR. Masson; 2002.
- 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.
- Rey A. *L'examen clinique en psychologie [The Clinical Examination in Psychology]* Oxford, England: Presses Universitaires De France; 1958:222.
- Osterrieth PA. Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire [The test of copying a complex figure: a contribution to the study of perception and memory]. *Arch Psychol*. 1944;30:286–350.
- Wechsler. *Wechsler Adult Intelligence Scale-III*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1997.

32. Periañez JA, Ríos-Lago M, Rodríguez-Sánchez JM, et al. Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: sample comparisons and normative data. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22:433–447.
33. Reitan RM, W D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Therapy and Clinical Interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychological Press; 1985.
34. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. New York, NY: Oxford University Press; 1995.
35. Cegalis J, Bowlin J. *Vigil: Software for the Assessment of Attention*. Nashua, NH: Forthright; 1991.
36. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull*. 2009;35:1022–1029.
37. Piñón A, Álvarez M del C, Torres T, Vázquez P, Otero F. Perfil neuropsicológico de pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia. Neuropsychological profile of patients diagnosed with schizophrenia spectrum disorder. 2019. Available from: <http://riberdis.cedd.net/handle/11181/5742> Cited 16.10.20.
38. Keogh R, Pearson J. Mental Imagery and Visual Working Memory. *PLoS ONE*. 2011; 6. Available from: <https://consensus.app/details/performance-working-memory-predicted-strength-imagery-keogh/1cb72c7e816758728ff4f938d5b08c/> Cited 23.8.23.
39. Mondragón-Maya A, Ramos-Mastache D, Román PD, Yáñez-Téllez G. Social cognition in schizophrenia, unaffected relatives and ultra-high risk for psychosis: what do we currently know? *Actas Esp Psiquiatr*. 2017;45:218–226.
40. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16:620–631.
41. Raju VV, Grover S, Nehra R. Social cognitions in siblings of patients with schizophrenia: a comparison with patients with schizophrenia and healthy controls – a cross-sectional study. *Asian J Psychiatry*. 2019;43:24–33.
42. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160:636–645.
43. Couture S, Penn D, Addington J, Woods S, Perkins D. Assessment of social judgments and complex mental states in the early phases of psychosis. *Schizophr Res*. 2008; 100. Available from: <https://consensus.app/details/cognition-plays-role-functioning-individuals-psychosis-couture/a20392e902a058b2b7abe904e2b1de3c/> Cited 23.8.23.
44. Gourlay C, Collin P, D'Auteuil C, Jacques MH, Scherzer P. A further study of the psychometric qualities of the Strange Stories-Revised across the three stages of aging. *Appl Neuropsychol Adult*. 2022. Available from: <https://consensus.app/details/happ%C3%A9s-strange-stories-task-developed-1994-assess-theory-gourlay/cf762061eb3e592fb9ba22a81ed1ecf9/> Cited 23.8.23.
45. Bayliss L, Galvez V, Ochoa-Morales A, et al. Theory of mind impairment in Huntington's disease patients and their relatives. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77:574–578.
46. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Jolliffe T. Is there a “language of the eyes”? Evidence from normal adults, and adults with autism or Asperger syndrome. *Vis Cogn*. 1997;4:311–331.
47. Wang S, Andrews G, Pendergast D, Neumann D, Chen Y, Shum DHK. A cross-cultural study of theory of mind using strange stories in school-aged children from Australia and Mainland China. *J Cogn Dev*. 2021; 23. Available from: <https://consensus.app/details/findings-confirm-strange-stories-measure-evaluating-wang/adb014ebf959525ebbae511a345a94b/> Cited 23.8.23.
48. Ziv Y, Arbel R. Association between the mother's social cognition and the child's social functioning in kindergarten: the mediating role of the child's social cognition. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:E358.
49. Ibáñez A, Huepe D, Gempp R, Gutiérrez VV, Rivera-Rei Á, Toledo M. Empathy, sex and fluid intelligence as predictors of theory of mind. *Pers Indiv Diff*. 2013; 54. Available from: <https://consensus.app/details/thus-differences-levels-partially-fluid-intelligence-ib%C3%A1%C3%B1ez/348014d866d05abc96135619818c2994/> Cited 23.8.23.
50. Adenzato M, Brambilla M, Manenti R, et al. Gender differences in cognitive Theory of Mind revealed by transcranial direct current stimulation on medial prefrontal cortex. *Sci Rep*. 2017; 7. Available from: <https://consensus.app/details/genderrelated-differences-must-considered-adenzato/461a42e4da5a57268240bbb6ccc74ec3/> Cited 23.8.23.