

Alteraciones de la cognición social en síndromes de alto riesgo en psicosis

Social cognitive impairment in clinical high risk for psychos

Sebastián Corral Z.^{1,5}, Mario Laborda⁵, Gonzalo Miguez⁵, José Fernández¹, Sergio Saavedra¹, Domingo Zamora¹, Carlos Zegpi¹, Rodrigo Nieto^{2,3}, Hernán Silva^{2,3} y Pablo A. Gaspar R.^{1,2,3,4}

Schizophrenia is a severe chronic disease that affects approximately 1% of the world's population. Those who suffer this disease have serious deficits in social cognition (DSC), deficits that have been observed in first psychotic episode patients and first-degree relatives. The DSC determine the long-term prognosis in this disease and are susceptible to rehabilitation if they are detected early. Only recent studies have characterized deficits of social cognition in subjects with a high risk of developing chronic psychosis. These subjects present a unique opportunity to modify their social insertion and medical prognosis, as they have not been affected by the chronicity of the disease and present a milder symptomatology than in residual stages. This paper aims to make a review about how the DSC are present in schizophrenia from its prodromal stages and about its importance in the early detection of this disease.

Key words: Schizofrenia, social cognition, psychosis.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2019; 57 (1): 25-33

Introducción

A pesar de que la descripción sintomatológica de los síndromes de alto riesgo en psicosis es antigua, desde hace solo dos décadas ha aumentado exponencialmente el estudio experimental de las fases prodrómicas de la esquizofrenia (Sz)¹.

Este aumento se debe a la observación que la intervención en etapas precoces de la esquizofrenia permite un mejor pronóstico de la enfermedad a largo plazo². Gran parte de la disminución del funcionamiento se produce en las etapas iniciales de la enfermedad y el pronóstico se correlaciona directamente con la capacidad funcional antes de la

Recibido: 23/03/2018

Aceptado: 28/03/2019

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés. Financiamiento: Proyecto FONDECYT 11140464. Instituto de Neurociencia Biomédica.

¹ Laboratorio de Psiquiatría Traslacional, Departamento de Neurociencias, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

² Departamento de Psiquiatría Norte, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³ Instituto de Neurociencia Biomédica. Santiago, Chile.

⁴ Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

⁵ Departamento de Psicología, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

aparición de la psicosis e inversamente con la duración de la psicosis no tratada (DUP: *Duration of Untreated Psychosis*)³. Estos hechos han impulsado el desarrollo de programas de detección precoz e intervención temprana enfocada en disminuir las devastadoras consecuencias en las capacidades sociales y profesionales. Así, uno de los desafíos más importantes de la investigación en esquizofrenia en las próximas décadas es la definición de potenciales biomarcadores clínicos en síndromes de alto riesgo de psicosis.

La introducción de criterios “ultra alto riesgo” (UHR), forman un hito en la creación de criterios operacionalmente definidos para identificar a los individuos en riesgo de psicosis⁴. Basados en estos criterios, se desarrollaron diferentes escalas para la detección clínica de pacientes. Entre las escalas más frecuentemente usadas están la Evaluación Integral del Estado Mental de Riesgo; CAARMS⁵ desarrollada en Melbourne (Australia), y la Entrevista Estructurada de Síndromes Prodrómicos; SIPS⁶ desarrollada en Yale (Estados Unidos). Estas escalas permiten evaluar el funcionamiento psicométrico de la fase prodrómica de la esquizofrenia y definir subsíndromes de alto riesgo de psicosis, lo que permite la evaluación prospectiva de la conversión de sujetos en riesgo a pacientes con la enfermedad crónica⁷.

Ambas entrevistas (CAARMS y SIPS) establecen 3 síndromes de riesgo, denominados de “Vulnerabilidad”, “Síntomas Psicóticos Atenuados” y “Síntomas Psicóticos Breves”. Si bien las categorías clínicas son comunes entre ambas entrevistas, éstas presentan algunas diferencias en relación a la frecuencia y tiempo de evolución de cada una de las categorías mencionadas⁸. El primer grupo, corresponde al síndrome de Vulnerabilidad. Pertenecen a este grupo de riesgo, personas con un familiar de primer grado con trastorno psicótico, o aquellos que padecen un trastorno esquizotípico de la personalidad y que presentan una significativa reducción en su funcionamiento social de manera sostenida, durante al menos un mes y no más allá de cinco años. Esta pérdida de funcionamiento se objetiva a través de una pérdida del 30% respecto del funcionamien-

to premórbido en la escala de Evaluación Global de Funcionamiento (GAF). Un segundo grupo corresponde a los Síntomas Psicóticos Atenuados (APS). Esta categoría supone la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas: ideas de referencia, creencias extrañas o pensamiento mágico, alteraciones perceptuales, ideas paranoides, pensamiento y lenguaje extraño, apariencia y conducta extraña que no alcanzan la severidad e intensidad de un episodio psicótico. Este grupo es el más frecuentemente observado (sobre 90% de los pacientes de alto riesgo). Recientemente el manual de diagnóstico de enfermedades mentales DSM-5 agrega una nueva categoría llamada “Síndrome de Psicosis Atenuada” (SPA), en el que no utiliza instrumentos de evaluación para establecer el diagnóstico, y que define como requisito que el individuo busque atención profesional por el impacto de los síntomas ya mencionados. Si bien la validez diagnóstica de esta categoría está aún en debate, existe un consenso respecto del valor que representa para el desarrollo de un programa de prevención de psicosis⁹.

El último grupo corresponde a los Síntomas Psicóticos Breves, Limitados e Intermitentes (BLIPS); presencia transitoria de síntomas psicóticos (trastornos del contenido del pensamiento, anomalías perceptivas o comunicación desorganizada), que dura menos de una semana y los síntomas remiten espontáneamente en cada ocasión. Estos síntomas ocurren a lo largo del último año y no han estado presentes más allá de 5 años⁸.

A pesar del reciente interés en el desarrollo de la investigación clínica en esta área, durante los últimos 15 años se ha observado persistentemente que las tasas de transición (o conversión) de un estado de UHR a psicosis crónica han ido decreciendo desde sobre el 50% en estudios iniciales usando criterios UHR a tasas de 10-15%¹⁰. Esta caída de las tasas de transición reportados ha aumentado la preocupación de que estos criterios pueden capturar una proporción alta de falsos positivos, que puede llevar a estigma y conducir a tratamiento innecesario¹¹. Sin perjuicio de lo anterior, en la actualidad, se ha evidenciado que la tasa de conversión de un síndrome de UHR a un estado

psicótico es de 20% al año de seguimiento, 30% a los dos años de seguimiento y 36% a los 10 años de seguimiento, lo que refleja que el período de mayor riesgo de psicosis es dentro de los primeros años desde el inicio del pródromo¹⁰. Esto último justifica la búsqueda de nuevos marcadores clínicos que permitan predecir con mejor sensibilidad y especificidad la transición desde un síndrome de alto riesgo a la psicosis crónica para, de esta manera, generar estrategias de pesquisa y diagnóstico eficaces, no sólo para prevenir o atrasar la transición a la psicosis crónica, sino también para disminuir el impacto que generan los síntomas prodrómicos en el funcionamiento social, desempeño académico y laboral de los individuos afectados^{12,13}.

Cognición social en el síndrome de alto riesgo de psicosis

Los déficits de la cognición social en el síndrome de alto riesgo son transversales a las tres etapas del procesamiento de la información social, entendida como percepción social, cognición social y regulación social. Dentro de estas funciones las más estudiadas son el reconocimiento y atribución de estados emocionales, y la teoría de la mente¹⁴.

Reconocimiento de emociones

Durante la interacción social, el rostro es la parte más importante del cuerpo. Cuando se observa un rostro, se extraen diversos tipos de información: los rasgos de la cara que nos permiten identificar a la persona, así como su género y edad, su estado emocional, pensamientos y objetivo atencional¹⁵.

El deterioro del procesamiento emocional, que incluye el reconocimiento facial de emociones y la prosodia (componente auditivo), se ha reportado en UHR-primer episodio y ha sido propuesto como un antecedente clave para el desarrollo de la psicosis crónica¹⁶⁻¹⁸.

Esta incapacidad se ha asociado a mayor severidad de síntomas negativos en Sz y a una pobre integración social en estos pacientes^{19,20}. Los estudios de comportamiento en pacientes con esquizofrenia han demostrado que son más propensos a reportar

una mayor exaltación subjetiva frente a estímulos neutros emocionalmente, en comparación con los controles sanos²¹. También se ha reportado que frente a la presentación de estímulos con rostros neutrales los pacientes mostraron una tendencia a reconocerlos como enojados²².

Si bien es cierto que los déficits de reconocimiento facial y auditivo de emociones están presentes en el síndrome de alto riesgo, esto no ha logrado correlacionarse de forma directa con la predicción de transición a psicosis crónica^{23,24}, ya que la mayoría de los reportes se enfocan en Sz crónica y no en síndromes de riesgo de psicosis.

En un estudio reciente se señala que la disfunción emocional es un factor determinante de la evolución clínica y del resultado funcional en la esquizofrenia, indicándose que este tipo de perturbaciones estarían presentes desde las primeras manifestaciones de la enfermedad afectando el comportamiento, el funcionamiento y la sintomatología psicótica²⁵. Un estudio longitudinal de 12 meses en individuos con UHR reportó que los déficit de reconocimiento de emociones no fue predictivo de transición, así como tampoco lo fueron los déficits en el reconocimiento de las emociones negativas²⁴. Aún cuando el déficit en el reconocimiento de emociones negativas como la ira, el miedo y la tristeza, es menor en comparación con los controles sanos^{26,27}, estos estudios concluyen que el rendimiento global en pruebas de reconocimiento facial de emociones no es predictivo de transición a Sz. Sin embargo, se ha reportado que la baja identificación del miedo, así como una pobre identificación de emociones neutrales sería predictiva de transición a un trastorno psicótico crónico^{22,24}. Comparelli *et al.*²⁷, reportaron un déficit en el reconocimiento de emociones negativas como tristeza y asco en primer episodio psicótico y que esto se mantendría estable hasta la Sz crónica, siendo un indicador de severidad.

Un estudio basado en fMRI de Azuma *et al.*²⁸ estudio pacientes síndrome de delección del 22q11 (22q11DS), el cual es uno de los principales factores de riesgo genético para esquizofrenia, el cual se caracteriza por un cuadro heterogéneo y polimorfo que incluye alteraciones faciales, palatinas

y cardiovasculares, junto a un riesgo del 30% de desarrollo de esquizofrenia en la vida adulta²⁹. En dicho estudio, se exploró la activación de regiones que participan en el procesamiento de la cara, incluyendo corteza fusiforme extraestriada, circunvolución cingulada anterior y la corteza prefrontal supero medial (BA 6), que son activadas por las expresiones faciales de miedo, asco y neutrales, mostrando una activación menos intensa en niños con 22q11DS en comparación a controles sanos. La hipoactivación de estas regiones puede explicar en parte las deficiencias sociales de los niños con 22q11DS.

A través de estudios con fMRI se ha reportado una mayor activación emocional a los estímulos neutros y la hiperactividad en varias regiones corticolímbicas en individuos UHR y primer episodio^{25,30}.

El déficit de reconocimiento facial de emociones en pacientes con esquizofrenia crónica se ha vinculado a la participación de estructuras como la amígdala, la corteza prefrontal ventral, la ínsula, área fusiforme facial y la corteza temporal superior³¹. Sin embargo, las áreas implicadas varían de acuerdo al tipo de emoción como, por ejemplo, el disgusto, más representado en la ínsula, o el temor, que tiene una mayor representación en la amígdala³².

Teoría de la mente

Otra de las funciones sociales que se observa deficitaria en pacientes con riesgo de psicosis es la capacidad de entender los estados mentales de otros, característica incluida en la Teoría de la Mente (ToM)³³, definida como la capacidad de comprender los estados mentales ajenos, el entendimiento de que otra persona puede tener una creencia diferente y la comprensión de la conducta posterior de los otros. Este proceso es crucial en las interacciones sociales y para el desarrollo de la conducta social. Esta capacidad de entender los estados mentales de los demás es importante para una variedad de funciones sociales, incluyendo la comprensión pragmática del lenguaje, fingir, engañar, imaginar, comprender las bromas y la empatía³⁴.

Las alteraciones en ToM han sido ampliamente descritas en pacientes con Sz^{22,35}, sin embargo, no sólo se han observado en este tipo de pacientes, sino también en los sujetos con un mayor riesgo de presentar esquizofrenia, tales como estados prodrómicos de Sz^{36,37} y también en familiares de primer grado de los pacientes y sujetos sanos que son propensos a la psicosis³⁸. Actualmente, se piensa que las alteraciones en ToM serían un muy buen predictor de la posterior funcionalidad a futuro en los pacientes con Sz³⁹. En esta misma línea, Billeke y Aboitiz⁴⁰, señalan que las alteraciones en cognición social, sobre todo en teoría de la mente, pueden detectar la esquizofrenia en estados prodrómicos, ya que la alteración de esta función sería un rasgo estable a través de la enfermedad. Incluso, la alteración de la ToM podría tener un carácter progresivo dentro de esta enfermedad⁴¹.

Por otro lado, los déficits en funciones cognitivas han sido ampliamente descritos en Sz y en síndrome de alto riesgo. Al respecto es interesante establecer si el origen de los déficits de la cognición social dependen de los déficits cognitivos. Koelkebeck et al.⁴², reportaron en su estudio, en el que compararon ambos déficits, que sólo se observó una moderada influencia de los déficits neurocognitivos en el rendimiento de la ToM.

La ToM se basa en una amplia red de áreas cerebrales, que abarca la corteza frontal lateral, frontal medial y áreas temporales⁴³. Por tanto, se esperaría encontrar déficits en estas áreas en pacientes UHR. Estudios con fMRI han evidenciado diferencias en la activación neuronal, de las regiones prefrontales (CPF) durante tareas de ToM entre individuos con alta y baja propensión a la psicosis, sugiriendo que esto podría estar asociado con la vulnerabilidad a la psicosis y cronicidad de la misma³⁶.

La mayor activación de la CPF durante las tareas de ToM en personas con riesgo para Sz, puede ser interpretada como indicativo de un mayor esfuerzo o un mecanismo de compensación con el fin de lograr un rendimiento de comportamiento normal³⁶. Esta mayor activación se produciría en la CPF dorsal y ventral, así como en el hipocampo y la amígdala^{44,45}.

Se han encontrado diferencias en el aumento de la actividad cortical entre pacientes de alto riesgo y Sz, donde los pacientes UHR mostraron una mayor activación en corteza prefrontal, en áreas límbicas y tèmoro-parietales durante la ejecución de tareas de ToM en comparación con los pacientes con Sz. Ésto también se observó en otras regiones cerebrales como la corteza cingulada posterior, áreas temporales y precuneus⁴⁴.

Estudios longitudinales han demostrado que aproximadamente el 10% de los sujetos con Síndrome de Psicosis Atenuada (SPA) desarrollará un trastorno psicótico en edades posteriores⁴⁶. Otros estudios han documentado que hasta un 40% de los pacientes que ha tenido un SPA alguna vez en su vida presentarán un síndrome psicótico crónico (SPC) como el observado en la SZ dentro de 2 a 3 años⁸. Considerando estas tasas de conversión o transición, no es posible argumentar que los déficits de la cognición social sea un indicador definitivo de transición a Sz crónica. La evidencia de la correlación entre síntomas clínicos de psicosis y las alteraciones en la cognición social, aún es escasa, y es necesario que exista una caracterización clara sobre estos aspectos.

Discusión

Dado que la esquizofrenia es una enfermedad severa con un gran impacto económico personal, familiar y social⁴⁷, los sistemas de salud han orientado sus esfuerzos hacia la detección precoz e intervención temprana de la enfermedad. Hay evidencia para plantear que las intervenciones tempranas, en el primer episodio y etapas prodrómicas de la enfermedad, son más costo-efectivas que la institucionalización crónica de pacientes^{48,49}. Diversos países en Europa, Asia y Norteamérica han implementado programas para el diagnóstico y tratamiento en etapas prodrómicas de la enfermedad y primer episodio⁵⁰. Se ha observado que la evolución de estos pacientes de riesgo, se ve influida favorablemente por un tratamiento integral, psicoeducativo, farmacológico por intervenciones nutricionales, por programas de rehabilitación

cognitiva y por intervenciones familiares⁵¹. Así, el diagnóstico temprano, puede influir decisivamente en la prevención del deterioro causado por la enfermedad⁵³⁻⁵⁵. Dentro del amplio espectro de alteraciones psíquicas y conductuales que se observan en etapas tempranas previas a la Sz, las disfunciones cognitivas y sociales tienen una crucial importancia porque contribuyen significativamente al deterioro funcional a largo plazo que acompaña a la Sz^{12,56}. También son de interés porque, a diferencia de los otros grupos sintomatológicos presentes en la enfermedad, las DCS se presentan tempranamente en la vida del individuo¹² y han sido encontrados también en individuos que pertenecen a poblaciones de alto riesgo, pero que no presentan la enfermedad⁵⁷. Estas observaciones hacen pensar que las DCS pueden ser parte del núcleo central de la enfermedad.

Conclusiones

La complejidad de los fenómenos que confluyen en la génesis de la Sz, hace difícil vislumbrar posibles intervenciones para impedir la instauración de la enfermedad, sin embargo, el diagnóstico precoz y las intervenciones tempranas pueden influir decisivamente en la prevención del deterioro causado por la enfermedad. Estas medidas son relevantes considerando que la Sz en Chile es una de las 10 enfermedades psiquiátricas con más alto índice de discapacidad en la población adulto joven. Por ello, la identificación de marcadores de riesgo de Sz, es uno de los objetivos que más impacto potencial tiene en el panorama actual de la investigación en psiquiatría. El estudio de las disfunciones cognitivas y sociales no solo nos ayuda a entender y enfrentar mejor una enfermedad tan compleja, sino que también ofrece una oportunidad bastante promisoriosa en cuanto a la detección precoz de Sz, por lo que se deben realizar estudios de replicación locales para incrementar la validez de éstos como un instrumento a incluir en el tamizaje que permita un diagnóstico y manejo más precoz, con la consecuente mejoría en el pronóstico del paciente.

Agradecimientos

CONICYT-PCHA, Beca Doctorado Nacional, 2014-21141115.

P.A. Gaspar está financiado por el proyecto

FONDECYT 111404064 de la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica de Chile, además, P. A. Gaspar y H. Silva, están apoyados por el Instituto de Neurociencias Biomédicas (BNI) de la Universidad de Chile.

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad crónica, severa y que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Pacientes con esta enfermedad presentan severos déficits en la cognición social (DCS). Estos déficits han sido observados en pacientes de primer episodio y familiares de primer grado. Los DCS determinan el pronóstico a largo plazo en esta enfermedad y son susceptibles de rehabilitación si es que se detectan precozmente. Solo recientemente se han caracterizado los déficits de la cognición social en sujetos de alto riesgo de desarrollar psicosis crónica. Estos sujetos presentan una oportunidad única para modificar la inserción social y modificar el pronóstico, pues no han sido afectados mayormente por la cronicidad de la enfermedad y presentan una sintomatología más leve que en etapas residuales. El presente trabajo pretende realizar una revisión de cómo los DCS están presentes desde etapas prodrómicas de la esquizofrenia y su importancia en la detección precoz de esta enfermedad.

Palabras clave: Esquizofrenia, cognición social, psicosis.

Referencias bibliográficas

1. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin* 1996.
2. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2005; 162 (10): 1785-804.
3. White C, Stirling J, Hopkins R, Morris J, Montague L, Tantam D, et al. Predictors of 10-year outcome of first-episode psychosis. *Psychological medicine*, 2009; 39 (9): 1447-56.
4. Yung AR, Nelson B. The Ultra High Risk concept-A review. *Canadian Journal of Psychiatry* 2013; 58 (1): 5-12.
5. Yung A, et al. Comprehensive assessment of at risk mental states (CAARMS). Melbourne, Australia: University of Melbourne, Department of Psychiatry, Personal Assessment and Crisis Evaluation Clinic, 2002.
6. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003; 29 (4): 703-15.
7. McGlashan T, Walsh B, Woods S. The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up. 2010: Oxford University Press.
8. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of general psychiatry*, 2012; 69 (3): 220-9.
9. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-5®). 2013: American Psychiatric Pub.
10. Morris SE, Insel TR. Reconceptualizing schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 127 (1): 1-2.

11. Dimitrikopoulos S, Kollias C, Stefani NC, Kontaxakis V. Early psychotic experiences: interventions, problems and perspectives. *Psychiatriki* 2015; 26 (1): 45-54.
12. Häffner H, Nowotny B, Löffler W, an der Heiden W, Maurer K. When and how does Schizophrenia produce social deficits? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 246 (1): 17-28.
13. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms. *Schizophr Res* 2014; 154: 100-6.
14. Wölwer W, Frommann N. Social-cognitive remediation in schizophrenia: generalization of effects of the Training of Affect Recognition (TAR). *Schizophr Bull* 2011; 37 (suppl 2): S63-S70.
15. Bortolon C, Capdevielle D, Raffard S. Face recognition in schizophrenia disorder: A comprehensive review of behavioral, neuroimaging and neurophysiological studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 53: 79-107.
16. Grace AA. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31 (2-3): 330-41.
17. Butler A, Oruc I, Fox CJ, Barton JJ. Factors contributing to the adaptation aftereffects of facial expression. *Brain Res* 2008; 1191: 116-26.
18. Green MF, Bearden CE, Cannon TD, Fiske AP, Helleman GS, Horan WP, et al. Social cognition in schizophrenia, part 1: performance across phase of illness. *Schizophr Bull* 2012; 38 (4): 854-64.
19. Kohler CG, et al. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* 2009; p. sbn192.
20. Irani F, Seligman S, Kamath V, Kohler C, Gur RC. A meta-analysis of emotion perception and functional outcomes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 137 (1-3): 203-11.
21. Haralanova E, Haralanov S, Beraldi A, Möller HJ, Hennig-Fast K. Subjective emotional over-arousal to neutral social scenes in paranoid schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262 (1): 59-68.
22. van Rijn S, Aleman A, de Sonnevile L, Sprong M, Ziermans T, Schothorst P, et al. Misattribution of facial expressions of emotion in adolescents at increased risk of psychosis: the role of inhibitory control. *Psychol Med* 2011; 41 (3): 499-508.
23. Addington J, Piskulic D, Perkins D, Woods SW, Liu L, Penn DL. Affect recognition in people at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2012; 140 (1-3): 87-92.
24. Allott KA, Schäfer MR, Thompson A, Nelson B, Bendall S, Bartholomeusz CF, et al. Emotion recognition as a predictor of transition to a psychotic disorder in ultra-high risk participants. *Schizophr Res* 2014; 153 (1-3): 25-31.
25. Modinos G, Tseng HH, Falkenberg I, Samson C, McGuire P, Allen P. Neural correlates of aberrant emotional salience predict psychotic symptoms and global functioning in high-risk and first-episode psychosis. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2015; 10 (10): 1429-36.
26. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Schlögelhofer M, Mossaheb N, et al. Emotion recognition in individuals at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38 (5): 1030-9.
27. Comparelli A, Corigliano V, De Carolis A, Mancinelli I, Trovini G, Ottavi G, et al. Emotion recognition impairment is present early and is stable throughout the course of schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 143 (1): 65-9.
28. Azuma R, Deeley Q, Campbell LE, Daly EM, Giampietro V, Brammer MJ, et al. An fMRI study of facial emotion processing in children and adolescents with 22q11. 2 deletion syndrome. *J Neurodev Disord* 2015; 7 (1): 1.
29. Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (7): 882-91.
30. Bergé D, Carmona S, Salgado P, Rovira M, Bulbena A, Vilarroya O. Limbic activity in antipsychotic naïve first-episode psychotic subjects during facial emotion discrimination. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 264 (4): 271-83.
31. Taylor SF1, MacDonald AW. Brain mapping biomarkers of socio-emotional processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38 (1): 73-80.
32. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P,

- Allen P, Surguladze S, et al. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34 (6): 418-32.
33. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* 2008; 34 (6): 1211-20.
34. Shamay-Tsoory SG, Shur S, Harari H, Levkovitz Y. Neurocognitive basis of impaired empathy in schizophrenia. *Neuropsychology* 2007; 21 (4): 431-8.
35. Ng R, Fish S, Granholm E. Insight and theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2015; 225 (1-2): 169-74.
36. Modinos G, Renken R, Shamay-Tsoory SG, Ormel J, Aleman A. Neurobiological correlates of theory of mind in psychosis proneness. *Neuropsychologia* 2010; 48 (13): 3715-24.
37. Bliksted V, Fagerlund B, Weed E, Frith C, Videbeck P. Social cognition and neurocognitive deficits in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 153 (1-3): 9-17.
38. Pickup G. Theory of mind and its relation to schizotypy. *Cognitive Neuropsychiatry* 2006; 11 (2): 117-192.
39. Mancuso F, Horan WP, Kern RS, Green MF. Social cognition in psychosis: multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome. *Schizophr Res* 2011; 125 (2-3): 143-51.
40. Billeke P, Aboitiz F. Social cognition in schizophrenia: from social stimuli processing to social engagement. *Front Psychiatry* 2013; 4: 4.
41. Barragan M, Laurens KR, Navarro JB, Obiols JE. 'Theory of Mind', psychotic-like experiences and psychometric schizotypy in adolescents from the general population. *Psychiatry Res* 2011; 186 (2-3): 225-31.
42. Koelkebeck K, Pedersen A, Suslow T, Kueppers KA, Arolt V, Ohrmann P. Theory of Mind in first-episode schizophrenia patients: correlations with cognition and personality traits. *Schizophr Res* 2010; 119 (1-3): 115-23.
43. Carrington SJ, Bailey AJ. Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp* 2009; 30 (8): 2313-35.
44. Brüne MI, Ozgürdal S, Ansorge N, von Reventlow HG, Peters S, Nicolas V, et al. An fMRI study of "theory of mind" in at-risk states of psychosis: comparison with manifest schizophrenia and healthy controls. *Neuroimage* 2011; 55 (1): 329-37.
45. Mohanty A, Herrington JD, Koven NS, Fisher JE, Wenzel EA, Webb AG, et al. Neural mechanisms of affective interference in schizotypy. *J Abnorm Psychol* 2005; 114 (1): 16-27.
46. van der Meer L, Groenewold NA, Pijnenborg M, Aleman A. Psychosis-proneness and neural correlates of self-inhibition in theory of mind. *PLoS One* 2013; 8 (7): e67774.
47. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The Global Costs of Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004; 30 (2): 279-93.
48. Hastrup LH1, Kronborg C, Bertelsen M, Jeppesen P, Jorgensen P, Petersen L, et al. Cost-effectiveness of early intervention in first-episode psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial (the OPUS study). *Br J Psychiatry* 2013; 202 (1): 35-41.
49. Albert N, Melau M, Jensen H, Emborg C, Jepsen JR, Fagerlund B, et al. Five years of specialised early intervention versus two years of specialised early intervention followed by three years of standard treatment for patients with a first episode psychosis: randomised, superiority, parallel group trial in Denmark (OPUS II). *BMJ* 2017; 356: i6681.
50. Marshall M, Rathbone J. Early Intervention for Psychosis. *Cochrane Database Systematic Review* 2011.
51. García KU, Sepúlveda RG. Actualización en el Tratamiento de la Fase de Alto Riesgo de Psicosis. *Rev Chil Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc* 2013; 24 (1): 31.
52. Guía clínica para el tratamiento de personas desde primer episodio de esquizofrenia. Minsal 2009.
53. Connor C, Birchwood M, Freemantle N, Palmer C, Channa S, Barker C, et al. Don't turn your back on the symptoms of psychosis: the results of a proof-of-principle, quasi-experimental intervention to reduce duration of untreated psychosis. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 127.

54. Armando M, Pontillo M, De Crescenzo F, Mazzone L, Monducci E, Lo Cascio N, et al. Twelve-month psychosis-predictive value of the ultra-high risk criteria in children and adolescents. *Schizophr Res.* 2015; 169 (1-3): 186-92.
55. Laprevote V, Heitz U, Di Patrizio P, Studerus E, Ligier F, Schwitzer T, et al. Pourquoi et comment soigner plus précocement les troubles psychotiques? *Presse Med* 2016; 45 (11): 992-1000.
56. Green M. Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2016; 77 Suppl 2: 8-11.
57. van Donkersgoed RJ, Wunderink L, Nieboer R, Aleman A, Pijnenborg GH. Social Cognition in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10 (10): e0141075.

Correspondencia:

Dr. Pablo A. Gaspar Ramos
Departamento de Neurociencias,
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Av. Independencia 1027. Independencia.
Santiago, Chile.
Email: pagaspar@uchile.cl