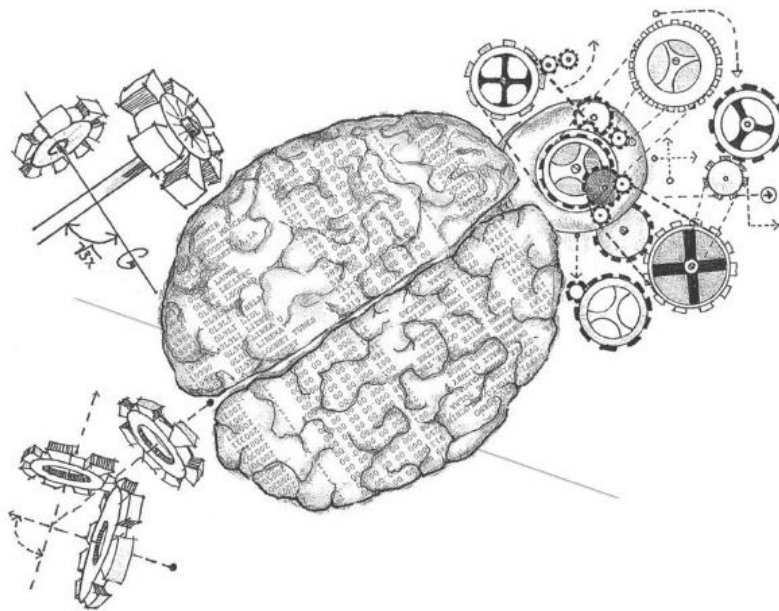


Tesis Doctoral

**Diseño, desarrollo y eficacia
de una nueva intervención
informatizada para el
entrenamiento de las
habilidades cognitivas y
de la cognición social en
pacientes con esquizofrenia
o trastorno esquizoafectivo
de diagnóstico reciente.**



M^a Soledad Fernández Gonzalo

Barcelona 2014

Universitat Autònoma de Barcelona
Departamento de Psicología Clínica y de la Salud

**Diseño, desarrollo y eficacia de una nueva
intervención informatizada para el entrenamiento de
las habilidades cognitivas y de la cognición social en
pacientes con esquizofrenia o trastorno
esquizoafectivo de diagnóstico reciente**

M^a Soledad Fernández Gonzalo

Memoria presentada para la obtención del título de Doctora en Psicología
Programa de Doctorado en Psicología Clínica y de la Salud

Directoras:

Dra. Mercè Jodar Vicente

Dra. Esther Pousa Tomàs



2014

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por haberme acompañado a lo largo de este proyecto sin escatimar en apoyo, entusiasmo y comprensión. Especialmente a mi hermano, un de los mejores investigadores que conozco, y a mi padre, por su lectura exhaustiva y su insistencia en no dejar de aprender.

A mis directoras de tesis, la Dra. Esther Pousa Tomàs y la Dra. Mercè Jodar Vicente, por su profesionalidad, su disponibilidad, paciencia y amistad. Esther, gracias por introducirme en el mundo de la esquizofrenia y de la cognición social. Mercè, no sólo me has hecho crecer como investigadora, sino como persona.

Al equipo de Salut Mental y profesionales del Hospital y de la Fundació Parc Taulí, por la confianza que han depositado en mí y su colaboración en este proyecto.

A Marc Turon, gran compañero de profesión y amigo sin el cual hacer ciencia no sería lo mismo.

A los ingenieros de GBT, Tecnocampus, ICA e Institut Guttmann; sin la paciencia y el buen trabajo de personas como Ruth Caballero y Marc Morell aún estaríamos intentando entendernos entre clínicos e informáticos.

A los actores y profesionales de la productura Perla28; la experiencia de estar detrás de las cámaras ha sido inolvidable.

A todos PIRs, estudiantes de prácticas y voluntarios que han contribuido en este trabajo.

A Carlos Arroyo, Daniel Martorell, Álvaro Sainz y a las personas de Flickr que donaron sus trabajos, diseños y derechos de imagen a la ciencia.

A todos los amigos como Leo Canseco (creador de la ilustración en la portada de este trabajo), Claudia Gómez y Bea Villanueva que aceptaron hablar en clave para evitar decir la palabra “tesis” en momentos de crisis y que pacientemente han seguido contando conmigo a pesar de mis conversaciones de intereses restringidos y mis whatsapps de “llego tarde, tesis”.

A los pacientes, porque este proyecto es por ellos y para ellos.

Siglas y Abreviaciones

BADE	Bias Against Disconfirmatory Evidence (Sesgo contra la evidencia disconfirmatoria)
CET	Cognitive Enhancement Therapy
CI	Cociente Intelectual
CRT	Cognitive Remediation Therapy
EST	Enriched Supportive Therapy
FFEE	Funciones Ejecutivas
FSCIT	Functional Social Cognition and Interaction Training
IPT	Integrated Psychological Therapy
JTC	Jumping to Conclusions (Salto a conclusiones)
MATRICES	The Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
MSCEIT	Escala de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso
NIMH	National Institute of Mental Health
NPT-SM	NeuropersonalTrainer®-Salut Mental
PANNS	The Positive and Negative Syndrome Scale (Escala de síntomas positivos y negativos)
PAS	Premorbid Adjustment Scale (Escala de ajuste premórbido)

PECS	Programas de Entrenamiento en Cognición Social
RC	Rehabilitación Cognitiva
SCIT	Social Cognition and Interaction Training
TAR	Training of Affect Recognition
ToM	Teoría de la Mente

Índice

Marco General	1
Resumen / Abstract	3
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Perfil neuropsicológico y de la cognición social en el paciente con esquizofrenia	9
1.2. Características del primer episodio de esquizofrenia	12
1.2.1. Alteraciones neuropsicológicas en el paciente de primer episodio	13
1.2.2. Déficits en la cognición social en el paciente de primer episodio	14
1.3. Relaciones entre neuropsicología, cognición social, síntomas clínicos y funcionalidad en esquizofrenia	16
1.3.1. Relación de los déficits cognitivos y de la cognición social con los síntomas clínicos	16
1.3.2. Relación entre los constructos cognición y cognición social y su impacto en la funcionalidad	18
1.4. Rehabilitación cognitiva y entrenamiento de la cognición social en esquizofrenia	22
1.4.1. Rehabilitación cognitiva como tratamiento basado en la evidencia	22
1.4.2. Paradigmas de RC cognitiva y programas específicos para el entrenamiento de la cognición social	24
1.4.3. Experiencias en el paciente de primer episodio psicótico	31
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	39
2.1. Objetivos	41
2.2. Hipótesis	42
3. PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO	43
3.1. Diseño del programa NeuropersonalTrainer-Salud Mental® (NPT-SM)	45

3.1.1.	Adaptación y modificación del módulo cognitivo	46
3.1.2.	Creación del módulo de cognición social	48
3.2.	Elaboración de las sesiones de intervención	54
3.3.	Validación del programa NPT-SM	56
4.	DISCUSIÓN GENERAL	59
4.1.	La influencia de la cognición en la cognición social: resultados en población general con esquizofrenia y en sujetos de primer episodio	61
4.2.	Idoneidad y viabilidad del programa NPT-SM	64
4.3.	Validez del programa NPT-SM: resultados preliminares	69
4.4.	Limitaciones	74
4.5.	Líneas de investigación futuras	75
5.	CONCLUSIONES	79
6.	REFERENCIAS	85
7.	ANEXOS	101
	Anexo I	103
	Artículo 1	105
	Artículo 2	113
	Artículo 3	123
	Anexo II	149

MARCO GENERAL DEL PROYECTO

La necesidad de entender y prevenir los déficits asociados a la esquizofrenia ha suscitado en las últimas décadas el interés por el estudio de los pacientes en las fases iniciales de la enfermedad. Los hallazgos sobre la relación de los déficits cognitivos y de la cognición social con la disfuncionalidad de las personas con esquizofrenia han generado la aparición de enfoques terapéuticos como la rehabilitación cognitiva y los programas de entrenamiento de las habilidades en cognición social. Sin embargo, la elaboración y validez de tratamientos específicos para los pacientes en fases tempranas de la enfermedad se encuentra todavía en los estadios iniciales de la investigación. En este contexto, el departamento de Salud Mental del Hospital Parc Taulí de Sabadell, en colaboración con el hospital de Mataró y el Institut Guttmann propusieron, a finales del 2009, la creación de un nuevo programa para el entrenamiento de las funciones cognitivas y de la cognición social en pacientes con diagnóstico reciente de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Mi incorporación al equipo del hospital Parc Taulí tuvo lugar al inicio del proyecto en el año 2010. Este proyecto ha podido llevarse a cabo gracias a la concesión de una beca *Marató de TV3* (EXP. 091331) y de la beca *NeuroContent 2.0* (Exp. IPT-300000-2010-30).

Resumen

Las personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo presentan déficits neuropsicológicos y de la cognición social desde los primeros estadios de la enfermedad. Estas alteraciones se relacionan con el nivel de disfuncionalidad y contribuyen a disminuir la calidad de vida de los pacientes. La rehabilitación cognitiva y el entrenamiento en las habilidades de la cognición social son consideradas técnicas eficaces para disminuir y mejorar los problemas cognitivos y de la cognición social que presentan las personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y su aplicación en las fases iniciales de la enfermedad podría mejorar, incluso prevenir, las dificultades cognitivas, de cognición social y funcionales observadas en pacientes crónicos. El presente proyecto tiene como objetivo general la creación de una nueva intervención viable y eficaz para el entrenamiento de las habilidades cognitivas y de la cognición social en el paciente con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en fases tempranas de la enfermedad, mediante el desarrollo de un programa informatizado que permita la administración de sesiones individualizadas y personalizadas según las necesidades de cada paciente.

Para poder alcanzar este objetivo, el proyecto incorporó una parte técnica y una parte de investigación. En la parte técnica se realizó a) el desarrollo del programa computarizado, mediante la adaptación y creación de tareas cognitivas y la creación de un nuevo módulo multimedia para el entrenamiento de la cognición social, b) el diseño de las sesiones de intervención y c) la validación técnica y clínica del programa. La parte de investigación incluyó tres estudios: i) un estudio transversal para profundizar en la influencia que los déficits cognitivos pueden ejercer sobre aspectos específicos de la cognición social en el paciente con esquizofrenia, ii) una réplica del primer estudio para indagar en la relación entre la cognición y las alteraciones de la cognición social en el paciente con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de primer episodio y iii) un estudio piloto que consistió en la realización de un ensayo clínico para valorar la viabilidad y la eficacia del tratamiento en términos de mejora clínica, cognitiva, de la cognición social y funcional. En la presente tesis se incluyen tres artículos publicados, o en fases de publicación, correspondientes a las diferentes fases de investigación.

Los resultados del primer estudio permitieron plantear la relación entre los déficits en atención y funciones ejecutivas con los aspectos más complejos de la Teoría de la Mente en el paciente con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo mientras que el segundo estudio sugirió una influencia selectiva de las funciones ejecutivas sobre la Teoría de la Mente en los pacientes en las fases tempranas de la enfermedad. Los hallazgos de estos dos estudios determinaron la ampliación y modificación de las tareas del módulo cognitivo del programa informatizado y contribuyeron a la elaboración de las sesiones de intervención. El tercer estudio realizado permitió demostrar la viabilidad del tratamiento y evidenció la eficacia del programa en términos de mejora clínica, cognitiva y de la cognición social. La intervención resultó eficaz en la mejora de la atención visual, la memoria lógica y la cognición social, concretamente en la mejora del reconocimiento de emociones negativas. Además el tratamiento mostró un potencial beneficio para la mejora de la memoria de trabajo verbal, el procesamiento de la información y la reducción de los niveles de ansiedad en los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de diagnóstico reciente.

Abstract

People with schizophrenia or schizoaffective disorder show neuropsychological and social cognition deficits since the early stages of the disease. These alterations are related to the level of dysfunction, and contribute to diminish the quality of life of the patients. Cognitive rehabilitation and social cognition skills training interventions are considered evidence-based techniques for reducing and improving cognitive and social cognition alterations in people with schizophrenia or schizoaffective disorder. In addition, their use in the early stages of the disease could improve, and even prevent, cognitive, social cognition and functional difficulties observed in schizophrenia patients. The main objective of this project is to generate a new feasible and effective intervention for training cognitive and social cognition skills in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in early stages of the disease. This intervention is based in a computerized software that allows the administration of individualized and tailored training sessions attending to each patient's needs.

To achieve this objective, the present project consists on a technical and a research component. On the technical section, three phases were carried out: a) the development of a computerized software that included the adaptation and generation of cognitive tasks as well as the development of a new multimedia social cognition module, b) the design of the intervention sessions and c) the technical and clinical validation of the program. The research part included three studies: i) a cross-sectional study to explore the influence that cognitive deficits can have on specific aspects of social cognition in patients with schizophrenia, ii) a replication of the first study to investigate the specific relationship between cognition and impaired social cognition in patients with first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder and iii) a pilot clinical trial to assess the feasibility and efficacy of the treatment in terms of clinical, cognitive, social cognition and functional improvement. This thesis is based on three scientific papers which correspond to the different stages of the investigation section.

The results of the first study lead to consider the relationship between attention and executive functions deficits with the more complex aspects of the Theory of Mind in patients

with schizophrenia or schizoaffective disorder. The second study suggested a selective influence of executive functions on the Theory of Mind in patients at the early stages of the disease. The findings of these two studies determined the extension and modifications of the cognitive module's tasks from the computerized software and contributed to the development of the intervention sessions. The third study showed the feasibility and effectiveness of the training in terms of clinical, cognitive and social cognition enhancement. The intervention improved visual attention, logical memory and social cognition, particularly enhancing the recognition of negative emotions. Additionally, the treatment showed a potential benefit to improve the verbal working memory, the information processing and the reduction of anxiety levels in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder of recent diagnosis.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más graves, cuya heterogénea y característica sintomatología ha atraído la atención de clínicos e investigadores a lo largo de la historia. El concepto de enfermedad, así como la visión del paciente con esquizofrenia y su tratamiento han evolucionado desde que Kraepelin en 1898 propuso el término de “demencia precoz”. Sin embargo, la esquizofrenia continúa siendo una enfermedad de complejo manejo, cuyo tratamiento ha estado clásicamente enfocado a la reducción de los síntomas mediante la administración de tratamiento farmacológico. A pesar de las nuevas generaciones de los fármacos antipsicóticos, las personas con esquizofrenia siguen presentando altos niveles de disfuncionalidad y una gran dificultad para la integración en la sociedad, suponiendo elevados costes humanos y económicos asociados a la enfermedad. Este hecho ha promovido la generación de nuevos enfoques de investigación, entre los que destaca el estudio de las fases tempranas de la enfermedad. El conocimiento sobre las características de personas en fases prodrómicas así como de los pacientes en su primer episodio ha permitido redefinir el concepto de la enfermedad y su pronóstico, generando diversos enfoques preventivos donde diferentes alternativas de tratamiento no farmacológico han demostrado su eficacia.

1.1. Perfil neuropsicológico y de la cognición social en el paciente con esquizofrenia

Junto con la sintomatología positiva, negativa y de desorganización del pensamiento, la disfunción neuropsicológica es considerada hoy en día un síntoma central de la enfermedad, pudiéndose observar en al menos el 70% de los pacientes (Palmer et al., 1997). El patrón cognitivo del paciente con esquizofrenia parece ser generalizado, y no tanto específico, envolviendo un amplio rango de déficits neuropsicológicos que afectan a la mayoría de dominios cognitivos (Heinrichs & Zakzanis, 1998; Leeson et al., 2009; Palmer, Dawes, & Heaton, 2009) y que, en general, parecen encontrarse entre 1

y 1.5 desviaciones estándar por debajo de la media en comparación con sujetos sanos (Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007; Heinrichs & Zakzanis, 1998).

Derivado de los estudios en autismo y del planteamiento de la esquizofrenia como posible enfermedad del neurodesarrollo (Murray & Lewis, 1987), desde finales de la década de los noventa diversos autores habían comenzado a sugerir que, más allá de la alteración cognitiva, las personas con esquizofrenia presentaban dificultades en aspectos de la cognición social (Corcoran, Mercer, & Frith, 1995; Frith & Corcoran, 1996; Langdon & Coltheart, 1999) que podrían desempeñar un papel fundamental en la disfuncionalidad de estas personas. En el año 2004, *The Measurement and Treatment Research to improve cognition in schizophrenia* (MATRICS) (Green & Nuechterlein, 2004; Nuechterlein et al., 2004), añadió la cognición social a los siete dominios cognitivos principalmente afectados en el paciente con esquizofrenia (velocidad del procesamiento de la información, la atención/vigilancia, la memoria verbal y visual, la memoria de trabajo, el razonamiento, la resolución de problemas y la comprensión verbal). Este hecho acabó de determinar la importancia de las alteraciones en cognición social en la esquizofrenia, aumentando el interés de clínicos e investigadores hacia este dominio.

La cognición social hace referencia a las operaciones mentales que subyacen la conducta social y es entendida como un constructo multidimensional que compromete el procesamiento emocional, la perspectiva y el conocimiento social, el estilo atribucional y la teoría de la mente (ToM) (Green et al., 2008; Penn, Sanna, & Roberts, 2008). En la tabla 1 se describen las diferentes dimensiones de la cognición social y las pruebas más comúnmente utilizadas en el estudio de los pacientes con esquizofrenia. Se han observado dificultades en la cognición social en familiares de primer grado (Bora & Pantelis, 2013) y en sujetos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad (Barragan, Laurens, Navarro & Obiols, 2011; Bora & Pantelis, 2013) y, actualmente es aceptado que, en general, las personas con esquizofrenia obtienen un rendimiento más pobre, comparados con sujetos sanos, en todos los subdominios de la cognición social (Savla, Vella, Armstrong, Penn, & Twamley, 2013).

TABLA 1

Dimensiones de la cognición social y pruebas de valoración utilizadas en la esquizofrenia

Dimensión	Definición	Modalidad	Pruebas de valoración
Procesamiento emocional	Habilidades que incluyen la percepción de emociones y su intensidad así como la capacidad de utilizar dichas emociones	Rostro Voz	<ul style="list-style-type: none"> - Pictures of facial affect (POFA),(Ekman, 1976) - Facial Emotion Identification Test (FEIT),(Kerr & Neale, 1993) - Prosody Task, (Edwards, Pattison, Jackson, & Wales, 2001) - Mayer-Salovey-Caruso Emotional Test (MSCEIT), (Mayer, Salovey, Caruso, & Sitarenios, 2001) -
Teoría de la mente (ToM)	Habilidad cognitiva para representar los estados mentales (pensamiento, sentimientos...) propios y ajenos	<u>Verbal</u> <u>No verbal</u> <u>Cognitiva</u> <u>Emocional</u> Falsa creencia/engaño de 1º y 2º orden Fas Paux Lenguaje indirecto Metáforas, ironía y sarcasmo	<ul style="list-style-type: none"> - Historias de 1º y 2º orden, (Frith & Corcoran, 1996; Happe, 1994) - Hinting task, (Corcoran et al., 1995) - Reading the Mind in the Eyes Test (RMET), (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001) - Picture sequencing task, (Langdon & Coltheart, 1999) - Cartoon Stories, (Sarfati, Hardy-Bayle, Besche, & Widlocher, 1997)
Estilo atribucional	Explicaciones o razones a las causas de resultados positivos o negativos	Internalidad/externalidad Estabilidad/Inestabilidad Global/específica	<ul style="list-style-type: none"> - The Internal, Personal and Situational Attributions Questionnaire (IPSAQ), (Kinderman, 1995) - The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ), (Combs, Penn, Wicher, & Waldheter, 2007)
Percepción y conocimiento social	Capacidades para identificar, valorar y utilizar reglas y roles sociales, así como para valorar el contexto social		<ul style="list-style-type: none"> - The schema Comprehension Sequencing Test-Revised (SCRT-R), (Corrigan & Addis, 1995) - Situational Feature Recognition Test (SFRT), (Corrigan & Green, 1993) - Videotape Affect Perception Test, (Bellack, Blanchard, & Mueser, 1996)

Los subdominios del procesamiento emocional y la ToM han sido los aspectos más ampliamente estudiados en el campo de la esquizofrenia, considerando un tamaño del efecto grande en la afectación de ambos dominios (Kohler, Walker, Martin, Healey, & Moberg, 2010; Pousa et al., 2008; Savla et al., 2013; Sprong, Schothorst, Vos, Hox, & van Engeland, 2007). A pesar de que el estilo atribucional ha sido menos estudiado en comparación con otras dimensiones de la cognición social, diversos autores han

descrito la tendencia, especialmente en los sujetos con delirios de persecución, a atribuirse personalmente las causas de los eventos positivos mientras que externalizan la atribución de eventos negativos (sesgo externalizantes) a los demás, en vez de a circunstancias situacionales (sesgo personalizantes) (Bentall, Corcoran, Howard, Blackwood, & Kinderman, 2001; P. A. Garety & Freeman, 1999; Wittorf et al., 2012). El estilo atribucional es considerado una dimensión de la cognición social por su posible repercusión en la conducta social de los pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, el concepto de estilo atribucional se engloba, junto con el salto a conclusiones (JTC, del inglés *jumping to conclusions*) y el sesgo contra la evidencia disconfirmatoria (BADE, del inglés *Bias Against Disconfirmatory Evidence*), dentro del contexto de los sesgos cognitivos. Estos sesgos o prejuicios cognitivos pueden entenderse como esquemas distorsionados de pensamiento y han sido planteados como posible explicación al origen y mantenimiento de delirios en pacientes con esquizofrenia (Startup, Freeman, & Garety, 2008; Woodward, Moritz, Cuttler, & Whitman, 2006; Woodward, Mizrahi, Menon, & Christensen, 2009)

1.2. Características neuropsicológicas y de la cognición social en el primer episodio de esquizofrenia

Hasta finales de los años noventa, la investigación en la esquizofrenia se había centrado en muestras heterogéneas de adultos, generalmente crónicos e institucionalizados. Características asociadas a la cronicidad de la enfermedad, como la edad, la duración de la enfermedad o el tipo de tratamiento, dificultaba la interpretación de los resultados funcionales así como el estudio de la naturaleza del déficit cognitivo (Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009). Además, algunos autores ya habían sugerido que la administración de tratamientos de forma precoz podría beneficiar y potenciar los resultados en el paciente con esquizofrenia (Wyatt, 1991), potenciando que el foco de interés científico se dirigiera a las fases iniciales de la enfermedad.

1.2.1. Alteraciones neuropsicológicas en el paciente de primer episodio.

El estudio de las alteraciones cognitivas en las fases tempranas de la enfermedad reveló que los déficits neuropsicológicos no estaban presentes exclusivamente en el paciente crónico con esquizofrenia, sino que aparecían a lo largo del continuo de la enfermedad, observándose en familiares de primer grado (Keshavan et al., 2010), sujetos de alto riesgo (Jahshan, Heaton, Golshan, & Cadenhead, 2010; Keefe et al., 2006; Keshavan et al., 2010) y en pacientes de primer episodio (Bilder et al., 2000; Holmen, Juuhl-Langseth, Thormodsen, Melle, & Rund, 2010; Mesholam-Gately et al., 2009; Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt, & Andreasen, 1999). Estos hallazgos hicieron que la afectación neuropsicológica se comenzara a entender como un síntoma relevante y central de la enfermedad.

En general, los déficits neuropsicológicos se agravan en el primer episodio, en relación a los cambios neuroanatómicos en sustancia gris y sustancia blanca (Andreasen et al., 2011; Rapoport, Addington, & Frangou, 2005; Thompson et al., 2001) que experimentan los sujetos en fases tempranas de la enfermedad, pudiéndose mantener estables en el tiempo más allá de la mejoría clínica y funcional posterior al momento agudo (Jahshan et al., 2010).

Los primeros estudios en la población con esquizofrenia de primer episodio sugerían una afectación generalizada caracterizada por un perfil de memoria de tipo fronto-subcortical, con dificultades de codificación y recuperación y no tanto de almacenaje (Bilder et al., 2000; Mohamed et al., 1999), así como con alteración en funciones ejecutivas (FFEE) como la planificación y la memoria de trabajo (Hutton 1998). Actualmente se considera que, comparado con sujetos sanos, los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia presentan alteración en prácticamente todos los dominios cognitivos, con un tamaño del efecto medio-grande (Mesholam-Gately et al., 2009), donde la memoria inmediata verbal y la velocidad del procesamiento de la información han sido propuestos como los aspectos cognitivos más alterados (Mesholam-Gately et al., 2009).

Estos hallazgos sugieren un perfil cognitivo generalizado similar al paciente crónico, que podría permanecer relativamente estable desde el primer episodio (Rodríguez-Sánchez et al., 2013) hasta diez años después en la progresión de la enfermedad (Hoff, Svetina, Shields, Stewart, & DeLisi, 2005). Sin embargo, resultados recientes plantean que dominios cognitivos como la velocidad del procesamiento de la información (Gonzalez-Blanch et al., 2010), la memoria de trabajo y la cognición social (McCleery et al., 2014) podrían estar más preservados en estadios iniciales, siendo más susceptibles al deterioro conforme progresa la enfermedad.

Es importante destacar que, a pesar de su validez científica y clínica, los resultados descritos anteriormente se extraen del estudio en pacientes con esquizofrenia en su primer episodio como población. Igual que puede suceder en el paciente crónico (Palmer et al., 2009), en las fases tempranas de la enfermedad, a nivel individual, se observa cierta heterogeneidad en cuanto al tipo y gravedad del déficit cognitivo (Bodnar, Malla, Joober, & Lepage, 2008). Una minoría de los sujetos pueden presentar un perfil neuropsicológico relativamente normal (Palmer et al., 1997), no experimentar deterioro a lo largo de la enfermedad e, incluso, mostrar cierta mejora tras el episodio agudo (Mesholam-Gately et al., 2009). Estos hallazgos podrían, de algún modo, contribuir a la variabilidad en el tamaño del efecto y tipología de los déficits observados en los estudios y reflejan la necesidad de valorar y tratar al paciente con esquizofrenia en su primer episodio de forma individual.

1.2.2. Déficits en la cognición social en el paciente de primer episodio.

En las últimas décadas se ha generado un amplio volumen de estudios sobre la cognición social en las personas con esquizofrenia de primer episodio.

En primer lugar, los estudios de procesamiento emocional indican que esta habilidad se encuentra alterada en las fases iniciales de la enfermedad, observándose un peor rendimiento en los sujetos de alto riesgo comparado con sujetos sanos en las tareas de reconocimiento de emociones en el rostro y en la voz. Esta capacidad de

reconocimiento de emociones empeora en las personas con esquizofrenia tras su primer episodio (Amminger et al., 2012). Concretamente, los pacientes de primer episodio presentan puntuaciones más bajas en el reconocimiento de emociones negativas como el miedo o la tristeza, incluso cuando los resultados son controlados por el nivel de inteligencia general (Edwards et al., 2001).

La teoría de la mente ha sido, nuevamente, uno de los ámbitos de la cognición social más estudiados en las fases tempranas de la esquizofrenia. Diversos autores han sugerido la presencia de alteración de la ToM, con un tamaño del efecto grande, en sujetos en su primer episodio de esquizofrenia. (Achim, Ouellet, Roy, & Jackson, 2012; Kettle, O'Brien-Simpson, & Allen, 2008; Koelkebeck et al., 2010). Este déficit ha sido observado utilizando una amplia variedad de tests que incluyen tanto tareas de ToM afectiva como cognitiva y que valoran diversos aspectos de ToM, incluyendo la interpretación de las historias de 1º y 2º orden, el lenguaje indirecto o el reconocimiento de emociones a través de la mirada (Achim et al., 2012; Inoue et al., 2006; Kettle et al., 2008; Mazza et al., 2012; Thompson et al., 2012). De hecho, atendiendo los resultados en literatura, Bora y Pantelis (Bora & Pantelis, 2013) en su reciente artículo de revisión y meta-análisis sugieren que el déficit en ToM podría considerarse un marcador para la psicosis por su presencia en todas las fases de la enfermedad, siendo el déficit en pacientes de primer episodio superior al de los sujetos en alto riesgo de desarrollar psicosis y similar al de los pacientes crónicos.

Por último, los sesgos cognitivos en las fases iniciales de la enfermedad han sido la dimensión menos estudiada de la cognición social en esta población, observándose, a pesar de resultados contradictorios (Langdon, Still, Connors, Ward, & Catts, 2013), la presencia de sesgos de hostilidad y personalización en pacientes de primer episodio sin ideación paranoide (Zaytseva, Burova, Garakh, & Gurovich, 2013) así como una tendencia al sesgo externalizante en sujetos del alto riesgo de psicosis (Thompson, Papas, Bartholomeusz, Nelson, & Yung, 2013).

1.3. Relaciones entre neuropsicología, cognición social, síntomas clínicos y funcionalidad en esquizofrenia.

La relación entre los déficits neuropsicológicos, la cognición social, los síntomas clínicos y la funcionalidad continúa siendo debatida en el ámbito de la investigación en esquizofrenia (Allot, Liu, Proffitt, & Killackey, 2011; Bliksted, Fagerlund, Weed, Frith, & Videbech, 2014). La heterogeneidad clínica y cognitiva de las muestras y la variedad en las dimensiones y medidas de funcionalidad utilizadas en los estudios dificultan la extracción de resultados confirmatorios. Sin embargo, la evidencia en literatura es suficiente para sugerir que tanto la afectación cognitiva como de la cognición social pueden contribuir de manera significativa a la disfuncionalidad que presentan los pacientes con esquizofrenia.

1.3.1. Relación de los déficits cognitivos y de la cognición social con los síntomas clínicos.

La relación entre el déficit cognitivo y los síntomas clínicos ha sido ampliamente estudiada en la literatura. Es por esto que, en general, actualmente se reconoce la significativa pero modesta relación entre alteraciones cognitivas y síntomas negativos, mientras se considera que los síntomas positivos y otros síntomas psicopatológicos como la depresión, presentan una aparición y curso ajenos a las alteraciones neuropsicológicas (Gladsjo et al., 2004; Palmer et al., 2009).

Tanto en pacientes crónicos como de primer episodio de esquizofrenia se ha descrito la relación entre FEE y aspectos de la sintomatología negativa como la apatía (Faerden et al., 2009; Roth, Flashman, Saykin, McAllister, & Vidaver, 2004). Ambos estudios sugieren una posible naturaleza subyacente, probablemente relacionada con la disfunción del lóbulo frontal, común al déficit cognitivo y a la sintomatología negativa, a pesar de que algunos autores proponen la existencia de correlatos neuroanatómicos diferenciados (Allen et al., 2000). La alteración de funciones cognitivas como la memoria de trabajo y el aprendizaje/memoria verbal han sido propuestos en las fases tempranas de la enfermedad como marcadores de peores

resultados clínicos a corto plazo, mientras que la memoria visual, la velocidad de procesamiento de la información y las FFEI influirían en el estado clínico a largo plazo (Bodnar et al., 2008). La asociación entre déficit cognitivo y sintomatología negativa adquiere especial importancia ante el peso que los síntomas negativos parecen ejercer sobre los resultados funcionales de los pacientes con esquizofrenia (Palmer et al., 2009; Vesterager et al., 2012). Es posible que estos hallazgos indiquen diferentes grados de severidad de la enfermedad o de tipología de paciente, ya que se ha observado que los pacientes de primer episodio que muestran una mayor afectación cognitiva o, incluso, cierta tendencia al deterioro de las funciones neuropsicológicas pueden manifestar una reducida mejora de la sintomatología negativa y una mayor discapacidad funcional a largo plazo (Rodríguez-Sánchez et al., 2013).

La ToM ha sido una de las dimensiones de la cognición social más vinculada a las características sintomatológicas de los pacientes. En sus primeros estudios, Frith y sus colaboradores hipotetizaron que los pacientes con mayor sintomatología negativa realizarían peor las tareas de ToM al encontrarse comprometido el desarrollo de esta capacidad. En cambio, los pacientes con delirios paranoides obtendrían pobres resultados mientras que los pacientes en remisión no presentarían afectación de la ToM (Corcoran et al., 1995). Posteriormente, el déficit en ToM fue relacionado con los problemas en la organización de pensamiento y por tanto atribuido a los pacientes con esta característica clínica (Sarfati et al., 1997), mientras que otros autores plantearon la relación entre la creación de delirios paranoides (Randall, Corcoran, Day, & Bentall, 2003) originando el término de “hipermentalización” en los pacientes con sintomatología positiva (Brüne, 2003). Actualmente, sin embargo, se plantea que el déficit en ToM podría considerarse un rasgo de la enfermedad, estando presente en todos los tipos de pacientes con esquizofrenia más allá de sus características sintomatológicas a pesar de que puede presentar una mayor de severidad en aquellos pacientes con sintomatología positiva y de desorganización del pensamiento (Harrington, Langdon, Siegert, & McClure, 2005; Sprong et al., 2007).

A pesar de algunos resultados contradictorios (Fiszdon, Fanning, Johannesen, & Bell, 2013; Mancuso, Horan, Kern, & Green, 2011), existe suficiente evidencia para

relacionar la presencia de síntomas negativos y desorganización del pensamiento con las dificultades en el reconocimiento de emociones en el paciente con esquizofrenia (Ventura, Wood, Jimenez, & Hellemann, 2013).

Por último, los sesgos cognitivos han sido mayoritariamente relacionados con la sintomatología positiva (So, Garety, Peters, & Kapur, 2010). Concretamente, los sesgos de JTC y BADE han sido asociados con la presencia de delirios de persecución (Bristow, Tabraham, Smedley, Ward, & Peters, 2014; Startup et al., 2008; Woodward et al., 2006), mientras que el estilo atribucional ha sido relacionado con los síntomas positivos pero también con otros síntomas clínicos como la depresión, la ansiedad y agitación (Mancuso et al., 2011) en el paciente con esquizofrenia.

En el paciente de primer episodio de esquizofrenia, pese a resultados contradictorios (Edwards et al., 2001), los síntomas negativos y la desorganización del pensamiento han sido relacionados tanto con el procesamiento emocional como con la ToM (Daros, Ruocco, Reilly, Harris, & Sweeney, 2014; Vohs et al., 2014), mientras que la sintomatología positiva ha sido relacionada en mayor medida con la ToM (Koelkebeck et al., 2010). Finalmente, tanto los síntomas positivos como negativos se han relacionado con la tendencia a externalizar la atribución de eventos negativos en pacientes de primer episodio (Zaytseva et al., 2013) y en sujetos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad (Thompson et al., 2013). Por otro lado, otros síntomas clínicos, como la presencia de depresión, han sido relacionados con la tendencia a atribuir eventos a uno mismo, y no a las circunstancias, en pacientes en las fases tempranas de la psicosis (Langdon et al., 2013).

1.3.2. Relación entre los constructos cognición y cognición social y su impacto en la funcionalidad.

Hoy en día la cognición social es considerada un constructo independiente de la cognición básica (Mehta et al., 2013). Sin embargo, aunque se reconoce que los déficits en cognición social no pueden explicarse exclusivamente por las alteraciones neuropsicológicas presentes en el paciente con esquizofrenia, diferentes autores han

descrito cierta relación entre ambos constructos a lo largo de las diferentes fases de la enfermedad (Barbato et al., 2013; Fernandez-Gonzalo et al., 2013), sugiriendo una posible superposición de ambos dominios.

La relación entre cognición y procesamiento emocional ha sido ampliamente documentada en literatura (Addington, Saeedi, & Addington, 2006; Kohler et al., 2010; Meyer & Kurtz, 2009; Yong et al., 2014). El meta-análisis realizado por Ventura et al., (Ventura et al., 2013) confirmaron los hallazgos previos al definir un efecto moderado de todos los dominios de la cognición estudiados sobre el procesamiento emocional en el paciente con esquizofrenia. Concretamente la capacidad de razonamiento y resolución de problemas, seguido de la memoria visual, resultaron las funciones cognitivas más relacionadas con el reconocimiento facial en la esquizofrenia. La magnitud de esta relación, ha sido explorada en un estudio reciente en el cual se observó que las FFEE, incluyendo los aspectos más ejecutivos de la memoria, llegaban a predecir un 40% de la varianza del procesamiento emocional en los pacientes con esquizofrenia (Mehta, Bhagyavathi, Thirthalli, Kumar, & Gangadhar, 2014).

En cuanto a la influencia de los déficits neuropsicológicos en la ToM, los datos no son tan concluyentes. A pesar de ciertos resultados contradictorios (Harrington et al., 2005; Sprong et al., 2007), algunos autores han sugerido que el nivel de inteligencia general en el paciente con esquizofrenia puede influir en la capacidad de inferir estados mentales en los otros (Bora, Eryavuz, Kayahan, Sungu, & Veznedaroglu, 2006; Bora, Yucel, & Pantelis, 2009; Brüne, 2003). De forma más específica, las alteraciones cognitivas observadas en el paciente con esquizofrenia podrían ejercer una influencia moderada, al menos sobre algunos aspectos de la cognición social. Esta idea viene apoyada por diferentes estudios donde se ha relacionado el déficit en ToM con diferentes funciones cognitivas como la fluencia verbal (Woodward et al., 2009), la velocidad del procesamiento de la información (Bora et al., 2006; van Hooren et al., 2008) y una variedad de FFEE como la flexibilidad (van Hooren et al., 2008) y la memoria de trabajo (Bora et al., 2006). En el primer episodio de esquizofrenia funciones como la memoria verbal y el razonamiento abstracto han sido también relacionadas con el déficit en ToM (Achim et al., 2012; Koelkebeck et al., 2010). De

hecho, un estudio reciente sugiere que el déficit en cognición social en los pacientes de primer episodio se presenta en dos versiones diferenciadas: una donde se observa alteración en habilidades más sencillas de la cognición social y otra caracterizada por dificultades en las habilidades más complejas que pueden conllevar una mayor demanda cognitiva (Bliksted et al., 2014). Esto justificaría la variabilidad observada en los porcentajes de varianza de ToM (de un 12% a un 30%, dependiendo de los aspectos de ToM estudiados) explicados por las funciones cognitivas (Mehta et al., 2014).

Por último, y a pesar del limitado número de investigaciones en el ámbito, los sesgos cognitivos parecen presentar cierta relación con las funciones ejecutivas. En esta línea, el sesgo externalizante en pacientes con esquizofrenia ha sido relacionado con las habilidades verbales, la memoria lógica, la memoria de trabajo (Donohoe et al., 2008) y la capacidad de resolución de problemas (Mehta et al., 2014), mientras que el JCT se ha asociado con la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo (Garety et al., 2013; Woodward et al., 2009). De todas formas, la relación entre la cognición y los sesgos cognitivos parece ser muy reducida, llegando a explicar en el caso del estilo atribucional únicamente un 4% de su varianza (Mehta et al., 2014).

Más allá de la relación existente entre la cognición y la cognición social, la evidencia en literatura sustenta que los déficits en ambos constructos impactan sobre el funcionamiento social y el desempeño en el día a día de los pacientes con esquizofrenia, tanto en las fases más crónicas (Fett et al., 2011; Hoernagl & Hofer, 2014) como en las fases iniciales de la enfermedad (Allot et al., 2011). Ya en las primeras investigaciones con pacientes de primer episodio, las alteraciones en atención y FFEE se relacionaron con resultados más pobres y una mayor disfuncionalidad (Bilder et al., 2000). Concretamente el déficit en memoria de trabajo ha sido sugerido como el mejor predictor para los niveles de funcionamiento social, la capacidad funcional general y la calidad de vida en esta población (Torgalsboen, Mohn, & Rishovd Rund, 2014; Vesterager et al., 2012; Williams et al., 2008). En esta línea, y a pesar de que los pacientes con esquizofrenia de primer episodio presentan un patrón de alteración cognitiva generalizado, las alteraciones en atención, memoria verbal y FFEE parecen tener un rol relevante en los resultados clínicos y funcionales en

las fases tempranas de la enfermedad (Bodnar et al., 2008; Torgalsboen et al., 2014). Sin embargo, actualmente la literatura existente no es suficiente para confirmar el impacto real del déficit cognitivo, por sí solo, en la funcionalidad en los pacientes de primer episodio. De hecho se plantea que, probablemente, otros aspectos como la cognición social o el ajuste funcional premórbido puedan influir en los resultados funcionales a corto plazo, mientras que la cognición podría ser pronóstica de los resultados a largo plazo (Allot et al., 2011).

Las alteraciones en diferentes aspectos de la cognición social, como el procesamiento emocional (Irani, Seligman, Kamath, Kohler, & Gur, 2012) y la ToM (Couture, Penn, & Roberts, 2006; Mancuso et al., 2011), también han sido relacionadas con la disfuncionalidad presente en el paciente con esquizofrenia. En la revisión de Couture et al., (2006) se recoge la relación entre las dificultades en procesamiento emocional y en ToM, concretamente la alteración en la capacidad para entender el lenguaje indirecto, con un peor rendimiento en habilidades sociales. Por otro lado alteraciones en el procesamiento emocional y en las habilidades de ToM de segundo orden se relacionan con un peor funcionamiento comunitario. En el elaborado análisis realizado por Mancuso et al. (Mancuso et al., 2011) se reorganizaron diferentes medidas de cognición social en 3 factores: el factor “Hostilidad y estilo atribucional”, basado en las medidas de sesgos de hostilidad, agresión y culpa-enfado; el factor “Bajo nivel de detección de pistas sociales”, que incluía el reconocimiento de emociones en rostro y de mentiras; y el factor “Mayor nivel de procesamiento inferencial y regulatorio” que recogía pruebas que requerían habilidades más complejas de cognición social como el manejo de emociones y la comprensión del sarcasmo. De los 3 factores resultantes en el análisis factorial únicamente los factores de “Bajo nivel de detección de pistas sociales” y “Mayor nivel de procesamiento inferencial y regulatorio” se relacionaron con la capacidad funcional y el funcionamiento en el mundo real, añadiendo el primer factor un incremento en la varianza de la capacidad funcional por encima y más allá de la relación entre funcionalidad y déficits cognitivos y/o sintomatología negativa.

En el paciente de primer episodio también se ha observado que peores resultados en cognición social se relacionan con un peor funcionamiento social y laboral así como

una menor capacidad de independencia (Horan et al., 2012). Se ha sugerido que las alteraciones en el procesamiento emocional podrían contribuir a los déficits del funcionamiento social de estos pacientes (Amminger et al., 2012) y, aunque la evidencia en literatura todavía no es concluyente, ciertos resultados sugieren que la ToM podría ser el aspecto de la cognición social más relacionado con el funcionamiento social, observándose que alteraciones en la ToM se relacionan con peor funcionamiento social en las fases tempranas de la enfermedad (Achim et al., 2012; Mazza et al., 2012)

Las alteraciones en la cognición social en el paciente con esquizofrenia podrían relacionarse con aspectos de la funcionalidad diferentes a los vinculados con el déficit cognitivo. Además podrían explicar por sí solas un porcentaje de la varianza de la disfuncionalidad mayor que los déficits en la cognición básica (Fett et al., 2011; Mancuso et al., 2011). En esta línea, y atendiendo a los hallazgos que sugieren que entendidas conjuntamente las alteraciones en cognición social y cognición básica podrían explicar hasta un 25 % de la varianza de los resultados funcionales en pacientes con esquizofrenia, algunos autores han propuesto ciertos modelos explicativos donde la cognición social podría ser entendida como un mediador entre los déficits cognitivos y los resultados funcionales en los pacientes con esquizofrenia (Fett et al., 2011).

1.4. Rehabilitación cognitiva y entrenamiento de la cognición social en esquizofrenia.

1.4.1. Rehabilitación cognitiva como tratamiento basado en la evidencia.

El extenso volumen de literatura referente a la afectación neurocognitiva y su impacto en la funcionalidad en el paciente con esquizofrenia ha convertido las alteraciones cognitivas y de la cognición social en objetivos directos de tratamiento y rehabilitación. A pesar del desarrollo y evolución del tratamiento farmacológico en los síntomas clínicos de la esquizofrenia, su efecto en la mejora en los déficits cognitivos y de la

cognición social continúa siendo muy limitado (Hill, Bishop, Palumbo, & Sweeney, 2010; Kucharska-Pietura & Mortimer, 2013). Este hecho ha potenciado la aparición y el estudio de enfoques paralelos de tratamiento no farmacológico que puedan impactar de forma efectiva sobre las dificultades neuropsicológicas y de la cognición social en el paciente con esquizofrenia.

Actualmente la Rehabilitación Cognitiva (RC) es considerada un tratamiento eficaz para la intervención del déficit cognitivo, con impacto demostrado en la funcionalidad y cuyos resultados conductuales han sido asociados a cambios neuroanatómicos y funcionales (Kurtz, 2012; Penades et al., 2013) en el paciente con esquizofrenia. En el meta-análisis de McGurk, Twamley, Sitzler, McHugo, & Mueser (2007) ya se concluye que la RC en pacientes con esquizofrenia resulta efectiva tanto para la mejora de los déficits cognitivos y del funcionamiento psicosocial (tamaño de efecto medio) como para la reducción de los síntomas clínicos (tamaño del efecto pequeño). Los resultados de un meta-análisis más reciente (Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, & Czobor, 2011), basado en 39 estudios con una muestra total de 2104 pacientes, corroboraron que la RC cognitiva es efectiva para el tratamiento de las alteraciones cognitivas y funcionales, con un tamaño del efecto pequeño-medio, y el mantenimiento de sus efectos de mejora en el tiempo. Los autores añaden que, atendiendo a los elementos claves para la eficacia de la intervención, ni la duración del tratamiento ni el uso de ordenadores para su aplicación parecen influir en los resultados positivos a nivel cognitivo. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Grynszpan et al. (2011) en su meta-análisis sobre el uso de ordenadores para la RC en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, y a pesar de que el paradigma o enfoque de tratamiento empleado tampoco parece influir en el resultado cognitivo, Wykes et al. (2011) apuntaron que para potenciar la generalización de los resultados cognitivos, aquellas intervenciones de RC basadas en la adquisición de estrategias son las que resultan más beneficiosas. Además, igual que ya plantearon McGurk et al. (2007), parece obtenerse un mayor impacto a nivel funcional cuando la RC es aplicada conjuntamente con otras intervenciones psiquiátricas y psicosociales.

1.4.2. Paradigmas de RC cognitiva y programas específicos para el entrenamiento de la cognición social.

Posterior al desarrollo de los programas en RC, y estimulado por los hallazgos científicos sobre la afectación de la cognición social en el paciente con esquizofrenia, en la última década han comenzado a surgir diversas propuestas para el entrenamiento de la cognición social. Entre ellas se encuentran tanto los paradigmas de RC que ya incluían el entrenamiento de habilidades sociales o aspectos de la cognición social, como los programas desarrollados específicamente para la intervención exclusiva de uno o varios de los dominios del constructo. En las tablas 2 y 3 se describen los principales programas utilizados para el entrenamiento de la cognición social en la esquizofrenia y aquellas intervenciones de RC que incluyen tanto el entrenamiento en habilidades cognitivas como de la cognición social.

La investigación sobre la eficacia de los programas de entrenamiento en cognición social (PECS), se encuentra todavía en fases iniciales de desarrollo y, por lo tanto, la evidencia en la literatura no es tan extensa como en el ámbito de la RC. Sin embargo, y teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas previamente, comienzan a obtenerse resultados positivos y prometedores (Henderson, 2013; Kurtz & Richardson, 2012) que apoyan su administración en el paciente con esquizofrenia. La aplicación de PECS parece impactar tanto en las alteraciones de ToM (Bechi et al., 2012; Gil-Sanz, Fernandez-Modamio, Bengochea-Seco, Arrieta-Rodriguez, & Perez-Fuentes, 2014; Wolwer & Frommann, 2011) como en los déficits de procesamiento emocional (Gil-Sanz et al., 2014; Wolwer et al., 2005) y en sesgos de atribución (Penn, Roberts, Combs, & Sterne, 2007). Además, los PECS parecen tener cierto impacto en aspectos de funcionalidad (Tas, Danaci, Cubukcuoglu, & Brüne, 2012; Wolwer & Frommann, 2011), aunque los resultados no son concluyentes al respecto (Henderson, 2013).

En un meta-análisis reciente (Kurtz & Richardson, 2012) se evidencia la eficacia de los PECS para la mejora del procesamiento emocional (efecto moderado) y la teoría de la mente (efecto pequeño) aunque no así para la mejora en la sintomatología clínica. De todas modos los autores recomiendan y aconsejan la utilización de este tipo de

intervenciones tanto en poblaciones jóvenes como en pacientes más crónicos apuntando, además, que la generalización de los resultados a áreas funcionales y comunitarias puede producirse especialmente en pacientes jóvenes con tratamientos iniciados de forma temprana e intensiva.

TABLA 2

Programas de entrenamiento de la cognición social y resultados principales

Programa	Autores	Objetivo del tratamiento	Contenido/Administración	Resultados
Emotion Management Therapy (EMT)	(Hodel, Brenner, Merlo, & Teuber, 1998)	Manejo del estrés emocional	2 módulos: Técnicas de relajación Estrategias de manejo del estrés Admin: Dos veces por semana en sesiones de 45 minutos; 12 semanas.	Mejora de la percepción emocional. No mantenimiento a los 4 meses
Training of Affect Recognition (TAR)	(Frommann, Streit, & Wolwer, 2003)	Reconocimiento facial de emociones	3 módulos: 1) Identificación y discriminación de las 6 emociones básicas. 2) Integración de la expresión facial en el procesamiento global, teniendo en cuenta primeras impresiones, procesamiento no verbal y expresiones de baja intensidad y 3) Ambigüedad de las expresiones faciales e integración en el contexto: conducta social y situación. Admin: Grupo pequeño (2 personas). Dos veces por semana en sesiones de 45 minutos; 6 semanas.	Mejora cuanto a las habilidades de reconocimiento de emociones (Wolwer et al., 2005) asociada a cambios a nivel cerebral en los pacientes con esquizofrenia que recibieron el tratamiento (Habel et al., 2010). Cierta generalización sobre otras dimensiones de la cognición social (Wolwer & Frommann, 2011).
Social Cognition and Interaction Training (SCIT)	(Penn et al., 2005)	Cognición Social (procesamiento emocional y estilo atribucional)	3 fases: 1) Comprensión de emociones: definición de las emociones básicas, su diferenciación, identificación y significado y su reconocimiento facial. Sesiones 1-6. 2) Estilo de cognición social: sesgos cognitivos como el salto a conclusiones, la flexibilidad cognitiva en situaciones sociales y los estilos atribucionales. Sesiones 7-13. 3) Integración en situaciones vida diaria: de todas las habilidades aprendidas en las sesiones previas y la generalización a los problemas de la vida diaria. Sesiones 14-18. Admin: Grupal; sesiones de 50 minutos; 24 semanas.	Mejora de la percepción emocional, la teoría de la mente y a una tendencia a la disminución de atribuciones hostiles hacia los otros, con un tamaño del efecto medio-grande (Penn et al., 2007).
Micro-Expressions Training Tool (METT)	(Russell, Green, Simpson, & Coltheart, 2008)	Reconocimiento de emociones	3 subsecciones: 1) Visualización de una secuencia de vídeo en slow-motion donde se trabaja el reconocimiento de pares de emociones que pueden producir confusión (enfado/asco, miedo/sorpresa...) 2) Etiquetado de emociones. Reconocer emoción en rostros neutros en pantalla que, durante un cuarto de segundo, expresa una emoción concreta. 3) Análisis de errores con el vídeo inicial Admin: 1 sesión.	Mejora del reconocimiento emocional tras la sesión y una semana después

Programa	Autores	Objetivo del tratamiento	Contenido/Administración	Resultados
Social Cognition Training Program (SCTP)	(Gil Sanz et al., 2009)	Procesamiento emocional y la percepción social	2 fases: 1) Reconocimiento y expresión de emociones en rostro. 2) Subprograma Percepción Social del IPT. Admin: Dos veces por semana en sesiones de 45 minutos; 10 semanas.	Mejora en la percepción social (Gil Sanz et al., 2009), reconocimiento facial emocional y ToM (Gil-Sanz et al., 2014)
Emotion and ToM Imitation Training (ETIT)	(Mazza et al., 2010)	Procesamiento emocional y ToM	4 fases: 1) Observar los ojos de los demás 2) Imitar emociones con en el rostro 3) Inferir estados mentales en los otros 4) Realizar atribuciones basadas en la observación de las acciones de los otros Admin: 12 sesiones de 1 hora.	Mejora de la ToM, el reconocimiento de emociones, la empatía, el funcionamiento social y los síntomas positivos
Social Cognitive Skills Training (SCST)	(Horan et al., 2009)	Habilidades sociales complejas	4 módulos en jerarquía de dificultad: 1) Procesamiento emocional: reconocimiento facial y en voz de las emociones básicas 2) Percepción social: pistas sociales no verbales y contexto social 3) Sesgo de atribución: material y dinámicas del SCIT 4) Mentalización: Uso de habilidades aprendidas para entender las creencias e intenciones de los otros Utilizan fotos, audios y clips de películas en inglés. Admin: Dos veces por semana en sesiones de 45 minutos; 6 semanas.	Mejora del procesamiento emocional (percepción y manejo de emociones). No mejora cognitiva o clínica.
Visualización vídeos de películas	(Bechi et al., 2012)	Procesamiento emocional y ToM	Visualización de 2-3 clips por sesión de 36 películas internacionales (24 clips representaban emociones básicas; 12 clips situaciones de ToM). Debate tras la visualización de cada clip. Admin: Una vez por semana en sesiones de 60 minutos; 12 semanas.	Mejora de la ToM sin cambios en el procesamiento emocional.
Metacognitive and Social Cognition Training (MSCT)	(Rocha & Queiros, 2013)	Sesgos cognitivos Procesamiento emocional, ToM y percepción social	Ocho sesiones del Metacognitive training (MCT) (Moritz & Woodward, 2007) • Atribución • Saltar a conclusiones I y II • Cambiar creencias • Empatizar I y II • Memoria • Autoestima y estado de ánimo Ocho sesiones de ejercicios en cognición social Admin: 1 vez a la semana (semana 1 y 10) dos veces por semana (semana 2 a 9) en sesiones de 45-60 minutos.	Mejora de la ToM, procesamiento emocional, percepción social y funcionamiento social. Tendencia a la reducción del sesgo JTC.

TABLA 3

Intervenciones de RC que incluyen aspectos de la cognición social

Programa	Autores	Objetivo del tratamiento	Contenido/Administración	Resultados
Integrated Psychological Therapy (IPT)	(Brenner, Hodel, Roder, & Corrigan, 1992)	Entrenamiento integrado para la mejora cognitiva y de las habilidades sociales	5 subprogramas: 1) Diferenciación cognitiva 2) Percepción social 3) Comunicación verbal, 4) habilidades sociales 5) Resolución de problemas interpersonales Admin: Grupal. Sesiones de una hora, 2-3 veces por semana.	Mejora la percepción e interpretación de situaciones sociales (García, Fuentes, Ruíz, Gallach, & Roder, 2003)
Cognitive Enhancement Therapy (CET)	(Hogarty & Flesher, 1999)	Entrenamiento en funciones cognitivas, habilidades sociales y cognición social	Ejercicios de ordenador para el trabajo de las funciones cognitivas (atención, memoria y FFEE). Sesiones grupales de habilidades sociales y cognición social (manejo de emociones, la perspectiva de los otros, pistas no verbales y evaluación del contexto social) Admin: Individual + Grupal. 60 horas de RC cognitiva + 45 sesiones grupales	Mejora el reconocimiento y manejo de emociones (Eack et al., 2009)

1.4.3. Experiencias en el paciente de primer episodio psicótico.

La investigación sobre la eficacia RC en el paciente con esquizofrenia de primer episodio es un campo de estudio reciente y aún poco desarrollado. A pesar de esto, los hallazgos obtenidos hasta el momento han generado nuevas expectativas de tratamiento muy prometedoras. La tabla 4 recoge las características de los paradigmas de RC o PECS, validados previamente en el paciente general de esquizofrenia, que han sido utilizados en pacientes de primer episodio. A continuación se describen los resultados principales de la eficacia de dichas intervenciones.

TABLA 4

Programas de RC y PECS aplicados en pacientes psicóticos en fases tempranas de la enfermedad

INTERVENCIÓN	AUTORES	MODALIDAD/ ADMINISTRACIÓN	DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN UTILIZADA EN PRIMER EPISODIO
Integrated Psychological Therapy (IPT)	(Ueland & Rund, 2004, 2005)	Individual 2,5h x semana; 12 semanas	Sesiones individualizadas para mejora cognitiva y las habilidades sociales. 4 módulos: atención, memoria diferenciación cognitiva (IPT) y percepción social(IPT)
Cognitive Remediation Therapy (CRT)	(Wykes et al., 2007)	Individual (40 h) 2-3h x semana; 12 semanas	Sesiones de lápiz y papel con ejercicios jerarquizados en nivel de dificultad para la mejora cognitiva. Módulos : flexibilidad, memoria y planificación
Cognitive Enhancement Therapy (CET)	(Eack et al., 2007, 2009)	Individual + Grupal 60 h de CR + 45 sesiones grupales; 1-2 años	Sesiones de ordenador para el trabajo de las funciones cognitivas (atención, memoria y FFEE). Sesiones grupales de habilidades sociales y cognición social
Neuropsychological Educational Approach to Remediation (NEAR)	(Lee et al., 2013)	Individual 2h x semana; 10 semanas	Basado en los procesos de aprendizaje. Cada sesión se inicia con psicoeducación. Ejercicios educativos informatizados adaptados a cada paciente.
Social Cognition and Interaction Trining (SCIT)	(Bartholomeusz et al., 2013)	Grupo pequeño 20 sesiones 2 h x semana; 10 semanas	Sesiones estructuradas con ejercicios y dinámicas de debate. 3 fases: Comprensión de emociones; Estilo de cognición social; Integración en situaciones de la vida diaria

Ueland & Rund (2004) fueron los primeros autores que estudiaron la eficacia de la RC en una muestra específica de pacientes en su primer episodio psicótico. En su primer ensayo clínico se administró una intervención de RC que incluyó los módulos de Diferenciación cognitiva y Percepción Social de la IPT. El grupo control recibió únicamente sesiones de psicoeducación. Aunque no se encontraron mejoras significativas, el análisis intra-sujeto mostró un patrón de mejora cognitiva y funcional en ambos grupos. Sin embargo, en su siguiente estudio (Ueland & Rund, 2005) se observó una mejoría en 8 de los 10 tests neuropsicológicos administrados, con mejora significativa del procesamiento visual de la información a favor del grupo experimental. Así mismo se observó mejora en el funcionamiento psicosocial y en la reducción de la sintomatología psicótica. A pesar de reconocer su valor como pioneros en el campo de la RC cognitiva en el primer episodio psicótico, los estudios presentan ciertas limitaciones entre las que destacan la muestra reducida y la falta de control de la medicación.

En el ensayo clínico de Wykes et al. (2007) se encontraron diferencias significativas entre los grupos en medidas del Wisconsin Card Sorting Test (WCST) demostrando que la RC podía ser efectiva sobre el rendimiento de las FFEE en población de primer episodio psicótico. A pesar de no obtener evidencia sobre el efecto directo del tratamiento en ninguna de las medidas clínicas y funcionales, los autores observaron que la mejora en los tres dominios cognitivos valorados (flexibilidad cognitiva, memoria y planificación) se asoció con una mejora significativa en el comportamiento social, mientras que la mejora en el WCST correlacionó significativamente con la reducción de la sintomatología psicótica. Estos resultados llevaron a los autores a plantear el efecto moderador de la CRT como vínculo entre la mejora cognitiva y funcional de los pacientes, sugiriendo que la RC en pacientes jóvenes en fases tempranas de la enfermedad podría prevenir dificultades secundarias, como la interrupción de la escolarización o la pérdida de relaciones sociales, observadas en los pacientes con esquizofrenia.

El grupo de investigación de la universidad de Pittsburgh es el equipo que más ampliamente ha estudiado el efecto de la RC, utilizando el paradigma de la CET, en el paciente de primer episodio de esquizofrenia. En el primer ensayo clínico de este equipo se observó que los pacientes que recibieron la CET, en comparación con un grupo de pacientes en los cuales se

administró la Enriched Supportive Therapy (EST), presentaron una mejora significativa, con un tamaño del efecto medio-grande, en 3 de los 4 subtests de la MSCEIT (Mayer et al., 2003). Estos resultados plantearon la eficacia del tratamiento en los pacientes psicóticos en fases tempranas de la enfermedad a la hora de mejorar la habilidad para entender y manejar emociones así como en el uso de emociones para la toma de decisiones. Los hallazgos del primer estudio llevaron a plantear un segundo ensayo clínico (Eack et al., 2009) donde se valoró de forma más extensa la eficacia de la CET aplicada durante dos años en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de primer episodio. Los resultados al año evidenciaron una mejora significativa, con tamaño del efecto medio-grande, a favor del grupo experimental en Estilo Cognitivo Disfuncional, Cognición Social, Ajuste Social y sintomatología clínica. A los dos años de tratamiento se mantuvieron estas mejoras y, además, se observó una mejora significativa en Neurocognición. Un análisis más exhaustivo del índice compuesto Neurocognición demostró la mejora específica en memoria, FFEE y signos neurológicos leves. Además los pacientes del grupo CET, comparados con los del grupo EST, presentaron mejoras concretas en el mantenimiento de un trabajo competitivo, funcionamiento social y ajuste global, así como una reducción de la sintomatología negativa. Según los autores uno de los resultados más llamativos de este estudio fue el gran impacto de la intervención utilizada sobre la cognición social, considerando, de todas formas, una serie de limitaciones como el tamaño de la muestra, la condición no ciega de los evaluadores y la mayor exposición de horas con terapeuta del grupo CET frente al grupo EST.

En cuanto a la durabilidad del efecto de la intervención, los pacientes que recibieron la CET obtuvieron resultados significativamente superiores en ajuste social al año de haber finalizado el tratamiento, resultando la mejora neurocognitiva observada a los dos años de tratamiento como único predictor de dichos resultados funcionales (Eack, Greenwald, Hogarty, & Keshavan, 2010a). A pesar de que los autores no pudieron recoger datos cognitivos y de cognición social al año, impidiendo el análisis en profundidad de los factores que potenciaron el mantenimiento de la mejora funcional en los pacientes psicóticos en fases tempranas, sí que pudieron demostrar los beneficios funcionales de la RC a largo plazo.

Con el fin de profundizar en el estudio del posible carácter mediador de los diferentes índices cognitivos y de la cognición social en la mejora funcional asociada a la CET (Eack,

Pogue-Geile, Greenwald, Hogarty, & Keshavan, 2011), los autores utilizaron un complejo sistema de análisis estadístico cuyos resultados sugirieron la especificidad de los dominios de rendimiento ejecutivo y cognición social como mecanismos mediadores parciales de la mejora funcional en los pacientes psicóticos de primer episodio. Este estudio permitió reconocer la neurocognición y la cognición social como mediadores parciales del rendimiento funcional aunque, como indican los propios autores, se ha de considerar la presencia de otros posibles mecanismos activos como, por ejemplo, una mayor socialización, la reducción de la ansiedad y la disminución de los síntomas negativos.

Finalmente, el estudio con neuroimagen al inicio, final y seguimiento al año del tratamiento (Eack et al., 2010b) en los participantes de esta serie de trabajos, demostró cambios morfológicos en sustancia gris asociados a la intervención CET en 3 grandes áreas cerebrales: 1) lóbulo temporal medial izquierdo, amígdala, giro parahipocampal, hipocampo y giro fusiforme 2) corteza cingular bilateral 3) e ínsula derecha. Los participantes que habían recibido CET presentaron preservación de la sustancia gris en regiones temporales mediales así como un aumento significativo de la sustancia gris en la amígdala izquierda. Estos resultados se relacionaron con la mejora en cognición y cognición social a los 2 años de tratamiento, sugiriendo un efecto neuroprotector de la RC.

El estudio más reciente de RC en pacientes de primer episodio incluyó la valoración neuropsicológica y funcional en pacientes con psicosis o depresión mayor de primer episodio antes y después de la administración de la Neuropsychological Educational Approach to Remediation (NEAR) (Lee et al., 2013). El ensayo clínico incluyó un grupo control en tratamiento habitual. Los resultados obtenidos, una vez controlados por diagnóstico, mostraron una mejora, con tamaño de efecto grande, en el aprendizaje y memoria inmediata, la cual resultó predictora de la mejora psicosocial.

Los estudios previamente mencionados, han sido recogidos en la única revisión existente hasta la fecha sobre el tema (Barlatti, De Peri, Deste, Fusar-Poli, & Vita, 2012). En ella los autores sugieren que la evidencia actual permite considerar la aplicación de la RC como tratamiento beneficioso para los pacientes jóvenes de primer episodio. Añaden que los resultados obtenidos hasta el momento confirman que el tratamiento del déficit cognitivo

en fases temprana de la enfermedad puede resultar en mejoras significativas tanto cognitivas como funcionales. Es este planteamiento el que les permite considerar que el concepto de rol protector (término propuesto inicialmente para el tratamiento farmacológico) de las intervenciones tempranas en el deterioro neurobiológico y clínico del curso de la enfermedad, puede también extenderse a las intervenciones no farmacológicas.

Hasta la fecha, sólo se ha realizado un estudio piloto con PECS en pacientes con un primer episodio de psicosis. Bartholomeusz et al., (2013) administraron el programa SCIT en una muestra de 12 sujetos para valorar la viabilidad del tratamiento en población con psicosis en fases iniciales. Todos los participantes fueron valorados antes y después del entrenamiento mediante una valoración que incluyó medidas clínicas, funcionales y de la cognición social. En el análisis pre-post tratamiento se observaron mejoras significativas en las medidas de reconocimiento emocional y funcionamiento social y ocupacional. Debido a que este estudio piloto no fue aleatorizado ni incluyó un grupo control, los autores no pudieron concluir que el SCIT resulta eficaz para la mejora de las habilidades de la cognición social. Sin embargo, su aportación sobre la viabilidad y el potencial beneficio de estas intervenciones en pacientes en fases tempranas de la psicosis es pionera y puede considerarse prometedora.

Actualmente no se ha realizado ningún meta-análisis sobre la eficacia de la RC en pacientes psicóticos de primer episodio. Sin embargo, y a pesar de las limitaciones de los estudios descritas previamente, los resultados actuales sugieren que este tipo de intervenciones potencia la mejora cognitiva y de la cognición social en las fases tempranas de la psicosis y que estas mejoras pueden considerarse mediadores parciales de la mejora funcional de estos pacientes a corto y largo plazo. En este sentido la RC y el entrenamiento de la cognición social podrían contribuir a la prevención del deterioro funcional observado en las personas con esquizofrenia.

Hasta el momento, los paradigmas de RC administrados en la esquizofrenia han sido desarrollados para un paciente adulto y crónico con características diferentes al paciente en estadios iniciales. Las personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en su primer episodio, por lo general, son más jóvenes y pueden presentar una menor afectación en ciertas funciones cognitivas. Además su estatus emocional puede verse influido por el diagnóstico reciente y estos pacientes pueden ser más reticentes a iniciar el tratamiento

psiquiátrico. El uso de las nuevas tecnologías y la inclusión de aspectos culturales identificables para los pacientes podría favorecer la motivación y adhesión al tratamiento, potenciando, mediante la mejora cognitiva y de la cognición social, la funcionalidad de las personas en fases iniciales de la enfermedad. El desarrollo de un programa de RC que incluya el entrenamiento en cognición social, específicamente diseñado para esta población, se convierte en una opción razonable y prometedora para el tratamiento de las alteraciones neurocognitivas en el paciente con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de primer episodio.

Varias **conclusiones** pueden ser extraídas del marco teórico actual sobre el tema. (1) Por un lado, y a pesar de observarse cierta heterogeneidad, el déficit cognitivo y de la cognición social está presente en la gran mayoría de pacientes con esquizofrenia en el primer episodio de la enfermedad. (2) Por otro lado, las capacidades englobadas en el constructo de la cognición social parecen ser independientes de la cognición básica, aunque ciertos dominios de la cognición social pueden verse influidos por el déficit cognitivo, destacando las dificultades en FFEE, que presentan los pacientes. En este sentido, es posible que cierta demanda cognitiva explícita sea necesaria para el rendimiento adecuado de alguna de las dimensiones más complejas de la cognición social, específicamente en el procesamiento emocional y los niveles más avanzados de ToM. (3) Las alteraciones cognitivas y de la cognición social, concretamente las dificultades de atención, memoria, FFEE y ToM, influyen en la funcionalidad de los pacientes desde las fases iniciales de la enfermedad y pueden relacionarse con los resultados clínicos y funcionales a largo plazo. (4) Las alteraciones cognitivas y de la cognición social son susceptibles al cambio mediante la RC, tanto en pacientes crónicos como de primer episodio y, (5) en las fases tempranas de la enfermedad, la RC podría suponer un rol protector para la disfunción cognitiva y funcional de los pacientes, según progresa la enfermedad. (6) Actualmente no existe ninguna intervención de RC ni de entrenamiento de la cognición social específicamente diseñada para el primer episodio de esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo. (7) Atendiendo a la heterogeneidad y características específicas de este tipo de población, una intervención individualizada y personalizada, atractiva y adaptada a la cultura del paciente, podría potenciar la adquisición de habilidades cognitivas y de la cognición social.

De estas conclusiones se derivan, a su vez, una serie de cuestionamientos:

- ¿Cómo puede resultar más apropiada y atractiva una intervención de RC para el paciente con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo de primer episodio?
- ¿Qué aspectos cognitivos y de la cognición social debe incluir la intervención para potenciar su impacto a nivel clínico, neurocognitivo y funcional y cómo deben trabajarse estos aspectos?
- ¿Puede resultar efectiva una intervención de estas características?

La necesidad de dar respuesta a estas preguntas ha sido el eje central del desarrollo y elaboración del presente trabajo.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal del presente trabajo es diseñar y validar una nueva intervención de rehabilitación cognitiva y de la cognición social para el paciente con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de primer episodio.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivo 1

Estudiar la influencia de la cognición en aspectos específicos de la cognición social en el paciente con esquizofrenia y, concretamente, en las fases tempranas de la enfermedad.

Objetivo 2

Diseñar una intervención, basada en una nueva herramienta informatizada, idónea y viable para la rehabilitación de los déficits cognitivos y de la cognición social en los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de primer episodio.

Objetivo 3

Estudiar la eficacia de la intervención en términos de mejora clínica, cognitiva, de la cognición social y funcional en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en fases tempranas de la enfermedad.

2.3. HIPÓTESIS GENERAL

La intervención para el entrenamiento de la cognición y de la cognición social será viable y bien aceptada por los pacientes con esquizofrenia y/o trastorno esquizoafectivo de primer episodio y potenciará la mejora clínica, cognitiva, de la cognición social y funcional de estos pacientes.

2.4. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS:

Hipótesis 1

Las funciones cognitivas se relacionaran con aspectos específicos de la cognición social en el paciente con esquizofrenia. Esta relación ayudará a seleccionar y a modificar las tareas que debe incluir el programa de rehabilitación, además de contribuir en la elaboración de la planificación y administración de las sesiones de la intervención para los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de diagnóstico reciente.

Hipótesis 2

La intervención basada en un programa informatizado que incluya el entrenamiento en habilidades cognitivas y de la cognición social resultará adecuada y viable para la rehabilitación de los pacientes con esquizofrenia y/o trastorno esquizoafectivo de primer episodio.

Hipótesis 3

Los paciente con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de primer episodio que reciban el tratamiento obtendrán un mejor rendimiento en términos de mejora clínica, cognitiva, de la cognición social y funcional comparados con los pacientes que reciban un tratamiento inespecífico de habilidades ofimáticas, juegos cognitivos y visualización de documentales.

PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO

3. PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO

Para la consecución de los objetivos del presente trabajo se realizó el siguiente procedimiento metodológico:

3.1. Diseño del programa NeuropersonalTrainer-Salud Mental® (NPT-SM).

Se optó por la utilización de la plataforma de rehabilitación cognitiva NeuropersonalTrainer®, del Institut Guttmann, creada originariamente para la rehabilitación cognitiva en pacientes con daño cerebral adquirido. Esta plataforma ofrece la posibilidad de crear sesiones individualizadas y personalizadas escogiendo entre una amplia variedad de ejercicios cognitivos. Cada uno de los ejercicios presenta diferentes niveles de dificultad, adaptables mediante la selección de diferentes parámetros, y cuenta con un sistema de feedback de error-acierto inmediato para el paciente, potenciando el aprendizaje sin errores. El terapeuta, a su vez, puede valorar la ejecución del paciente en tiempo real y observar la evolución en la realización de tareas a lo largo del tratamiento, gracias al sistema de grabado de datos por sesión de la plataforma. Esta información permite al terapeuta programar nuevas sesiones adaptándose a las necesidades y progresos de cada paciente.

Es en este contexto donde surge la idea de utilizar esta plataforma ya existente para crear el programa computarizado para el entrenamiento de las habilidades cognitivas y de la cognición social NeuropersonalTrainer-Salud Mental (NPT-SM).

El primer paso del proyecto consistió en seleccionar, por consenso clínico, los aspectos cognitivos y de la cognición social que debía incluir el programa con el fin de potenciar el impacto en los resultados funcionales de los pacientes. La revisión bibliográfica llevó al equipo a dos conclusiones. La primera, que las dimensiones de la cognición social más estudiadas hasta el momento eran el procesamiento emocional, la teoría de la mente y el estilo atribucional. La segunda, que existía una posible relación entre las funciones cognitivas y las diferentes dimensiones de la cognición social. Esta última conclusión planteó la necesidad de explorar con mayor profundidad la influencia que la cognición podía ejercer

sobre la ToM, uno de los aspectos de la cognición social más vinculado con la funcionalidad de los pacientes con esquizofrenia. Se diseñó un estudio en población general con esquizofrenia que incluyó una muestra de 52 pacientes con criterios para el diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-IV, con estabilidad psicopatológica durante al menos los 3 meses previos al estudio y sin cambios en la medicación durante el mes previo al estudio. Todos los participantes presentaban un CI superior a 70. En todos los pacientes se administró una extensa valoración neuropsicológica así como cuatro historias del paradigma de la falsa creencia/engaño de primer y segundo orden (Baron-Cohen, 1989; Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985; Happe, 1994). Debido a las características de la muestra se creó una nueva variable de ToM de primer orden, dos variables de ToM segundo orden: una de falsa creencia y otra de engaño. En el análisis estadístico se realizó un análisis de screening basado en una serie de regresiones logísticas para analizar independientemente las variables cognitivas y escoger los factores a incluir en el análisis final. Se plantearon tres modelos de regresión logística finales (uno por cada variable de ToM) donde se incluyeron los factores cognitivos previamente seleccionados. (ver *Anexo 1. Artículo 1*).

Dado que el NPT-SM se planteó como una herramienta para personas en su primer episodio de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, atendiendo a las características neuropsicólicas de esta población, se decidió seleccionar y modificar las tareas cognitivas con las que ya contaba la plataforma y crear un nuevo módulo para el entrenamiento de la cognición social. Los hallazgos del primer estudio de este proyecto, expuestos con mayor detalle en el apartado Discusión General, determinaron la ampliación y modificación de las tareas de atención y FFE, incluidas en el módulo cognitivo del NPT-SM.

3.1.1. Adaptación y modificación del módulo cognitivo.

Por consenso clínico y atendiendo a la bibliografía existente en el momento se seleccionaron 39 tareas divididas en las siguientes áreas cognitivas:

- *Atención*: Se incluyeron 10 tareas organizadas en atención Selectiva, Sostenida y Dividida.

- *Memoria*: Se seleccionaron 11 tareas agrupadas en memoria Verbal, Visual y Memoria de Trabajo.
- *FFEE*: Se incluyeron 16 tareas organizadas en Flexibilidad, Categorización, Secuenciación e Inhibición.

Se realizó una prueba de concepto donde todas las tareas seleccionadas fueron administradas a 5 pacientes de primer episodio de esquizofrenia para valorar la idoneidad de los ejercicios e identificar la necesidad de realizar modificaciones y adaptaciones de las mismas.

Se adaptaron las instrucciones y ayudas de cada tarea y se aumentó el nivel de complejidad de alguno de los ejercicios de FFEE. En las tareas de aprendizaje se redujeron de 10 a 5 las pantallas de presentación de estímulos y se crearon 6 tareas nuevas de memoria de trabajo de mayor dificultad a las existentes (*Orden temporal inverso, Frase oculta, Figura-color, Números y letras, Números y días, Números y meses*). Las especificaciones derivadas fueron implementadas y programadas por un equipo de técnicos informáticos del Institut Guttmann.

A continuación se ofrece un esquema resumen las de las diferentes tareas cognitivas organizadas por funciones y subfunciones que finalmente se incluyeron en el módulo cognitivo.

ATENCIÓN		
SELECTIVA	SOSTENIDA	DIVIDIDA
Apareamiento Diferencias Puzzle Sopa de Letras	Bingo Línea Recta Misma Dirección	Global vs Local Laberinto Matemático Operaciones concretas

MEMORIA		
VERBAL	VISUAL	TRABAJO
Asociación pareja de palabras*	Memory	Cubos
Recuerdo de números*	Simon	Dibujos orden inverso
Aprendizaje seriado de palabras*	Escena	Figura y color
Frases*	Dibujos*	Frase oculta
Textos*	Asociación imagen y palabra*	Misma categoría
		Números y letras días o meses
		Posición
* Tareas que incluyen diferentes modalidades de presentación o recuerdo: secuencial/simultáneo reconocimiento/recuerdo y orden temporal		

FFEE				
CATEGORIZACIÓN	FLEXIBILIDAD	INHIBICIÓN	PLANIFICACIÓN	SECUENCIACIÓN
Agrupar palabras	Círculos	Go-nogo Estímulo	Laberintos	Construir la oración
Categoría Externa	Zigurat	Go-nogo Juego	Cuatro en raya	Series
Categoría Interna		Go-nogo Posición		Fragmentos
Palabras de la misma categoría		El colgado		Serie cíclica

3.1.2. Creación del módulo de cognición social.

Este módulo se diseñó y creó específicamente para la población con esquizofrenia y/o trastorno esquizoafectivo en fases tempranas de la enfermedad. El objetivo del módulo es contribuir a la adquisición de habilidades en la cognición social, mediante la realización de diferentes tareas de procesamiento emocional, teoría de la mente y sesgos cognitivos. Durante, aproximadamente un año y medio, se trabajó conjuntamente con los técnicos informáticos en la realización e implantación del módulo.

Fase 1. Planteamiento y desarrollo de la estructura del módulo.

El módulo de Cognición Social consta de cuatro submódulos (Procesamiento Emocional, Teoría de la Mente, Sesgos Cognitivos y Submódulo Final), donde se trabajan los aspectos más importantes de la cognición social. Cada submódulo consta, a su vez, de diferentes

niveles atendiendo a la complejidad de los ejercicios que se incluyen. El submódulo Final consta de un único vídeo donde se plantean al paciente preguntas sobre la interacción de los personajes. Para la correcta ejecución de este último ejercicio el paciente tiene que poner en práctica todos los aspectos trabajados y superados en los tres submódulos previos. Los tres primeros submódulos son independientes el uno del otro, de forma que se pueden trabajar paralelamente. Pero dentro de cada submódulo se escogió una organización jerárquica atendiendo al grado de dificultad de cada uno de los niveles. De esta manera es obligatorio que el paciente complete satisfactoriamente todas las tareas de un nivel para poder realizar los ejercicios del siguiente nivel. El desarrollo jerárquico de las tareas del módulo de Cognición Social implica que siempre se comenzará trabajando las tareas más sencillas y se continuará, progresivamente, hacia las tareas de mayor complejidad. Esto asegurará el aprendizaje de las competencias requeridas en cada apartado por parte del paciente.

Fase 2. Planteamiento de las tareas y de los contenidos

Se diseñaron y desarrollaron un total de 43 tareas, repartidas en los cuatro submódulos (15 tareas para el submódulo de Procesamiento Emocional, 14 tareas para Teoría de la Mente, 13 tareas para Sesgos Cognitivos, y 1 tarea para el submódulo Final). Todas las tareas y sus contenidos, incluyendo la redacción de los guiones de las historias y vídeos y la selección de fotografías, fueron desarrollados por un grupo de expertos formado por neuropsicólogos y un psicólogo clínico.

En la Figura 1. se resumen los submódulos, niveles y tareas, estos últimos ordenados por nivel de dificultad, del módulo de cognición social.

SUBMÓDULO PROCESAMIENTO EMOCIONAL			SUBMÓDULO TEORÍA DE LA MENTE			SUBMÓDULO SESGOS COGNITIVOS		
Nivel		Tareas	Nivel		Tareas	Nivel		Tareas
1	Reconocimiento de emociones I	Ojos y bocas Descubre la emoción Puzle de cara I Misma emoción	1	Relación estado mental y conducta	¿Qué pensó antes de...?	1	Estilo Atribucional	Causa-efecto
2	Reconocimiento de emociones II	Caras y Gestos Agradable vs. Desagradable La caja Emoción en voz	2	Estrategias Aplicadas	Pistas en contexto Viñetas Consejo en cafetería ¿Qué está pasando?	2	Probabilidad	¿Tú que harías?
3	Niveles de emociones	Ordena las emociones Puzle de cara II	3	¿Qué piensa una persona de otra persona?	Videos 2º orden Viñetas cómic	3	Saltar a conclusiones y BADE I	Dibujos incompletos Viñetas BADE Caras progresivas ¿Qué es más probable?
4	Ambigüedad	Pide más información I Pide más información II	4	Dobles Sentidos	Videos Faux Pas Cómo no ser directo ¿Qué quiere decir realmente?	4	Saltar a conclusiones y BADE II	Consecuencias del estilo atribucional Estereotipos Historias imposibles
5	Emociones en contexto	Fin de la Historia ¿Cómo responderá el personaje? ¿Qué siente el personaje	5	Indirectas, ironía y sarcasmo	Ironía en viñetas Videos con ironía y sarcasmo El amigo sarcástico La amiga metepatas	5	Saltar a conclusiones y BADE III	Videos de atribución ¿Quién ha hecho algo inadecuado? Malentendidos Preguntas SI-NO

SUBMÓDULO FINAL

FIGURA 1

Estructura del módulo de Cognición Social: submódulos, niveles y tareas.

Fase 3. Diseño de las tareas

Todas las tareas siguen una estructura que pretende potenciar los aprendizajes de los contenidos en el paciente psicótico. Para favorecer esto, cada nivel se inicia con un *tutorial*, donde se ofrecen al paciente las estrategias necesarias para realizar las tareas y acercamiento a los contenidos a trabajar. En cada tarea, se ofrece un feedback inmediato a las respuestas dadas por el paciente.



FIGURA 2

Ejemplo de un apartado de tutorial

En caso de que el programa detecte una ejecución errónea continuada por parte del paciente, automáticamente se ofrece un *warning* como recordatorio de las estrategias explicadas en el tutorial inicial de la tarea. Igualmente, el paciente puede acceder a estos tutoriales y/o ayuda en todo momento durante la ejecución de las tareas.

El paciente tiene que alcanzar en cada tarea un mínimo del 80% de aciertos. En caso de no superar este porcentaje la tarea vuelve a repetirse antes de pasar al siguiente ejercicio.



FIGURA 3
Ejemplo de warning

Para finalizar la fase de diseño de las tareas se crearon diferentes PowerPoints simulando la programación definitiva de las tareas incluyendo instrucciones, tutoriales, warnings y contenido audiovisual no definitivo. Con el fin de evaluar la idoneidad de las tareas se realizó una sesión conjunta con 8 pacientes de primer episodio donde se valoró el interés de los contenidos, la comprensión de las instrucciones y feedbacks y la presentación/distribución de los estímulos en pantallas. Los comentarios y sugerencias de la sesión fueron considerados en las modificaciones finales de los ejercicios.

Fase 4. Producción de los contenidos.

Con el fin de potenciar la generalización de las estrategias y de los conocimientos planteados en las tareas, se utilizó material multimedia (fotografías, vídeos, audios) para la elaboración de los contenidos. El desarrollo del material audiovisual se realizó desde una productora (Perla28) con la colaboración de 6 actores profesionales. Además, se contó con la colaboración de un fotógrafo y un diseñador gráfico. La elaboración y producción de los contenidos fue constantemente supervisada por el equipo clínico.

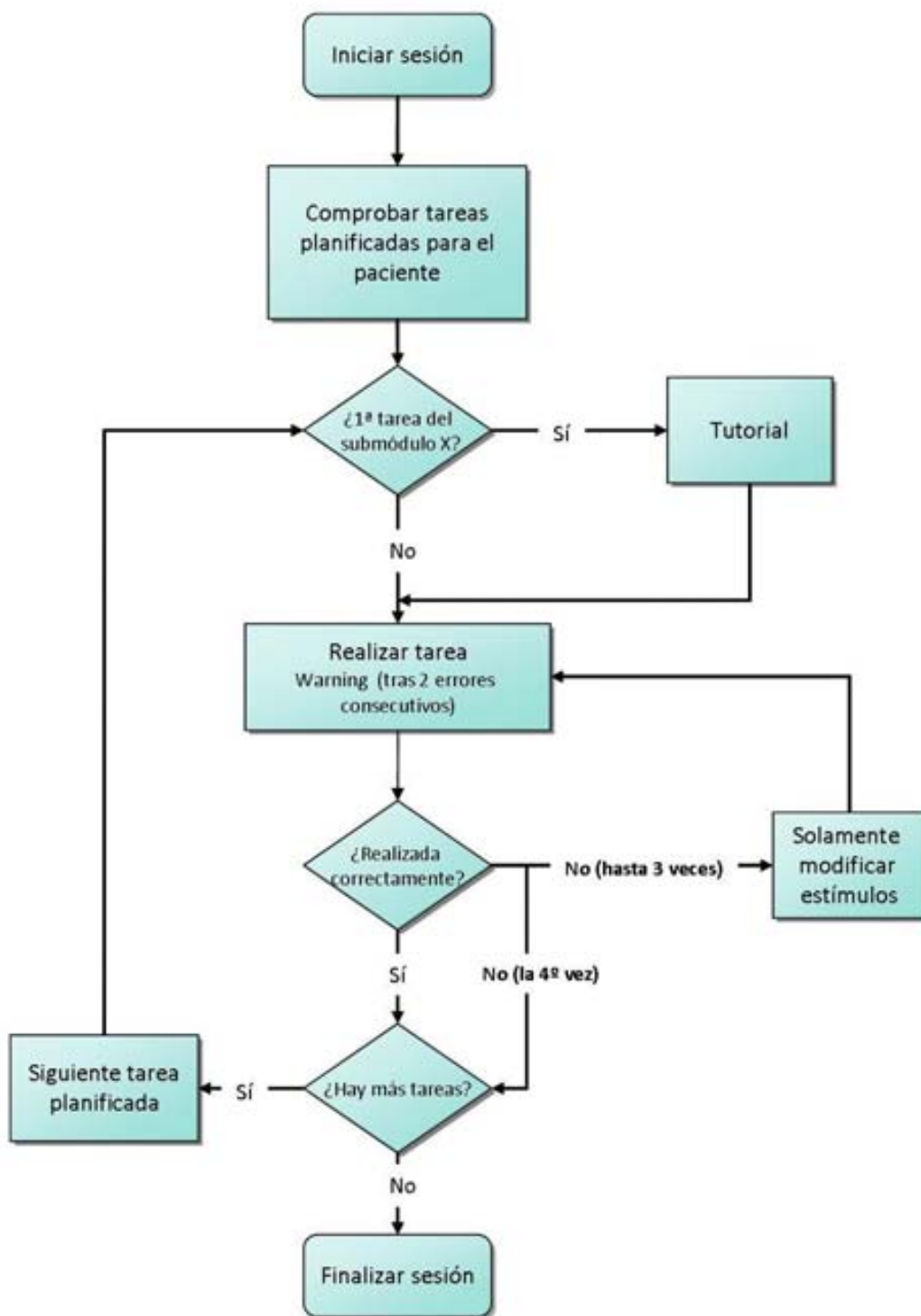


FIGURA 4

Algoritmo de planificación de las tareas. (Caballero-Hernández, R. y Vila-Forcén, A. *GBT, Madrid.*)

Una vez desarrollado todo el material, el equipo técnico-informático del proyecto se encargó de la programación de las tareas del módulo de Cognición Social. El equipo técnico-informático estuvo formado por ingenieros del Instituto Guttmann, de GBT (Grupo de Bioingeniería y Telemedicina de la Universidad Politécnica de Madrid), de Tecnocampus Mataró-Maresme y del grupo ICA (Informática y comunicación avanzadas, S.L.).

Fase 5. Validación técnica y clínica.

Una vez finalizada la programación e implementación de las tareas en la plataforma NeuroPersonalTrainer, se llevó a cabo la validación técnica del módulo de Cognición Social por parte del equipo clínico. En esta fase se reportaron y corrigieron los errores de funcionamiento técnico.

En el *Anexo II* se facilita un link en el cual se puede observar un ejemplo del programa.

3.2. Elaboración de las sesiones de intervención.

La posible relación entre cognición y cognición social seguía suscitando el interés investigador ante la hipótesis de que el trabajo de ciertas funciones cognitivas específicas podría potenciar un resultado positivo en la adquisición de habilidades de la cognición social como la ToM. Esto llevó a la réplica del estudio realizado en pacientes con esquizofrenia, diseñando un nuevo estudio para profundizar en la relación entre cognición y ToM en el paciente de primer episodio. El estudio incluyó una muestra de 60 pacientes con criterios para el diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo según el DSM-IV, sin presencia de un segundo episodio psicótico y con menos de 5 años de evolución. Todos los pacientes se encontraban clínicamente estables, sin cambios en la medicación antipsicótica durante el mes previo al estudio. La estabilidad clínica se definió como a) ser paciente ambulatorio durante al menos, las 4 semanas previas al estudio, b) puntuar menos de 4 en los ítems P1, P2 y P3 de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS)(Andreasen et al., 2005) y c) puntuar menos de 4 en la escala Calgary de Depresión (Addington, Addington, & Schissel, 1990). Todos los participantes presentaron un CI mayor a 70, sin historia de daño cerebral previo ni abuso de sustancias tóxicas (a excepción de nicotina o cafeína) durante al

menos los 12 meses previos al estudio. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado aprobado por el comité ético del hospital Taulí. Se les administró una extensa valoración neuropsicológica y tres medidas de ToM, dos de ToM cognitiva: las cuatro historias del primer y segundo orden del paradigma falsa creencia/engaño (Baron-Cohen et al., 1985; Baron-Cohen, 1989; Happe, 1994) y la Hinting task (Corcoran et al., 1995); y una de ToM emocional: The Reading the Mind in the Eyes Test (RMET) (Baron-Cohen et al., 2001). De las puntuaciones de las historias de falsa creencia/engaño se crearon dos variables dicotómicas una de ToM primer orden y otra de ToM segundo orden. Se realizó un análisis de screening mediante una serie de regresiones logísticas y lineales (dependiendo de la naturaleza de las variables) para seleccionar los factores cognitivos a incluir en los tres modelos de regresión finales. (ver *Anexo 1. Artículo 2*).

En base a los resultados de este segundo estudio, expuestos con mayor detalle en el apartado Discusión General, se decidió que en todas las sesiones de RC con el NPT-SM se debían incluir tareas de FFEE junto con diferentes tareas de cognición social. El entrenamiento de la memoria vendría determinado por el perfil cognitivo del paciente, obtenido mediante la valoración neuropsicológica previa al tratamiento.

Se decidió, por consenso clínico, que la programación y administración de la intervención sería llevada a cabo por un neuropsicólogo. El profesional programaría diariamente las sesiones teniendo en cuenta tanto los aspectos previamente mencionados como la ejecución del paciente en las tareas de la sesión anterior. Atendiendo a los hallazgos en literatura, la intervención se realizaría de 2 a 3 veces a la semana (dependiendo de la disposición del paciente) en sesiones de una hora y, siguiendo las recomendaciones de Wykes et al. (2011), el neuropsicólogo interaccionaría activamente con el paciente durante toda la sesión administrando estrategias para la realización de todas las tareas, potenciando así el entendimiento de los contenidos y la adquisición de las habilidades trabajadas.

3.3. Validación del programa NPT-SM.

Una vez finalizada la validación técnica y clínica de los módulos de cognición y de cognición social del programa, la última fase de este trabajo concluyó con el diseño y elaboración de un ensayo clínico para validar la eficacia del programa NPT-SM en términos de mejora clínica, cognitiva, de la cognición social y funcional, tras el tratamiento y en el seguimiento a los 3 meses, en pacientes con primer episodio de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

El análisis de la muestra total, así como los resultados del mantenimiento de la mejora esperada están todavía en desarrollo. Sin embargo, se ha realizado un estudio piloto para explorar la viabilidad (ver Discusión General, apartado 4.2. *Idoneidad y viabilidad del programa NPT-SM*) y los resultados preliminares de la eficacia de la intervención (ver *Anexo 1. Artículo 3*). Este ensayo clínico se ha realizado sobre una muestra de 53 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo según los criterios del DSM-V, presencia de un único episodio psicótico con menos de 5 años de evolución, sin cambios en la medicación antipsicótica durante el mes previo al estudio y con estabilidad clínica definida por a) ser paciente ambulatorio durante al menos las 4 semanas previas al estudio, b) puntuar menos de 4 en los ítems P1, P2 y P3 de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) (Andreasen et al., 2005) y c) puntuar menos de 4 en la escala Calgary de Depresión (Addington et al., 1990). Fueron excluidos los participantes con un CI menor a 70, con historia de daño cerebral previo o abuso de sustancias tóxicas (a excepción de nicotina o cafeína) durante al menos los 12 meses previos al estudio. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado aprobado por el comité ético del hospital Taulí. Los participantes fueron aleatorizados entre el grupo de tratamiento NPT-SM y un grupo control activo. Se administró una extensa valoración neuropsicológica y de la cognición social que incluyó, además de las medidas cognitivas, pruebas de procesamiento emocional, teoría de la mente y estilo atribucional. Además se incluyó una valoración clínica y funcional de todos los participantes.

Los participantes del grupo NPT-SM recibieron sesiones de forma individual en una sala con seis ordenadores específicamente habilitada para el proyecto. Las sesiones de tratamiento fueron individualizadas y personalizadas siguiendo los criterios previamente explicados (ver

apartado 3.2. *Elaboración de las sesiones de intervención*). Por consenso clínico, y considerando que el número de horas de tratamiento no parece ser un factor determinante para la efectividad del tratamiento (Wykes et al., 2011) se determinó una realización mínima de 15 horas de intervención con un máximo de 45 horas por paciente.

Para evitar el efecto en las variables cognitivas y de cognición social de la asistencia al tratamiento en el hospital y del uso del ordenador, el grupo control realizó, en la misma sala habilitada y durante las mismas horas que el grupo experimental, diferentes actividades con ordenador de forma individual. Las sesiones del grupo control se estructuraron en tres bloques: taller de ofimática, donde los pacientes aprendían el manejo de los principales programas de ofimática, juegos inespecíficos de Internet, que incluían juegos de lógica, razonamiento y tiempo de reacción, y visualización de vídeos educativos sobre el cuerpo humano y las relaciones humanas. Tanto el grupo NPT-SM como el grupo control recibieron sesiones de una hora, dos veces por semana durante, aproximadamente 4 o 5 meses.

Para el análisis estadístico se utilizó un modelo general lineal de medidas repetidas. Todos los modelos fueron controlados por la sintomatología psicótica inicial (Puntuación total de la PANNS), la dosis de medicación antipsicótica (transformada en dosis de Clorpromazina) y el nivel funcional premórbido (Puntuación total de la PAS). Se creó una variable para medir el cambio en la sintomatología psicótica (PANSS post tratamiento – PANSS pre-tratamiento) con el fin de descartar la influencia de la posible mejora sintomatológica sobre el efecto de la intervención. Este último análisis se realizó mediante modelos de regresión lineal.

DISCUSIÓN GENERAL

4. DISCUSIÓN GENERAL

La propuesta de este proyecto se centró en la creación de una nueva intervención viable y eficaz para el entrenamiento de las habilidades cognitivas y de la cognición social en el paciente con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en fases tempranas de la enfermedad, mediante el desarrollo de un programa informatizado que permita la administración de sesiones individualizadas y personalizadas según las necesidades de cada paciente. Para la consecución de este objetivo se han realizado dos estudios que han permitido profundizar en la influencia que las funciones cognitivas ejercen sobre la cognición social en el paciente con esquizofrenia y, concretamente, en el paciente con diagnóstico reciente. Además se ha llevado a cabo un análisis de la viabilidad del tratamiento y un estudio piloto de la eficacia de la intervención. Estos estudios han dado lugar a tres artículos científicos publicados, o en vías de publicación, en revistas internacionales (ver *Anexo 1.*) Los resultados generales de la investigación se exponen y debaten a continuación.

4.1. La influencia de la cognición en la cognición social: resultados en población general con esquizofrenia y en sujetos de primer episodio.

El objetivo del primer estudio de este proyecto (ver *Anexo 1. Artículo 1.*) consistió en explorar la influencia de la cognición en las habilidades de ToM en el paciente con esquizofrenia, utilizando el paradigma de falsa creencia/engaño.

Los resultados del estudio mostraron que un 80% de los pacientes realizaron correctamente las tareas de primer orden, por lo que el análisis de la influencia de la cognición en las habilidades de ToM de primer orden sólo pudo realizarse sobre el 20% de la muestra. En estos últimos pacientes, se observó una tendencia de la atención verbal como único factor a explicar el fallo en la ToM de primer orden. Se ha sugerido que la ToM de primer orden incluye habilidades menos sofisticadas que la de segundo orden y, por tanto, puede permanecer preservadas en el paciente con esquizofrenia (Janssen, Krabbendam, Jolles, & van Os, 2003; Pickup & Frith, 2001). Sin embargo, algunos autores han descrito la posible

relación entre la memoria de trabajo y la atención con la ejecución de las tareas de ToM de primer orden en el paciente con esquizofrenia (Bora et al., 2007). Atendiendo a las características del análisis realizado, los resultados del estudio nos llevaron a sugerir con precariedad que, probablemente, la alteración de las habilidades de ToM de primer orden esté presente en un bajo porcentaje de pacientes con esquizofrenia y que, es en este tipo de pacientes, donde la atención puede ejercer cierta influencia sobre los resultados en las tareas de ToM.

En cuanto al fallo en la ToM de segundo orden, se observó cierta influencia de la cognición en la habilidad para detectar el engaño pero no así en la capacidad para entender la falsa creencia. De forma más específica, los subtests de información y de cubos del WAIS-II resultaron ser los mejores predictores de la ejecución de la tarea de ToM de segundo orden que valora el engaño. Ambos subtests se han relacionado con la capacidad de inteligencia general y diversos autores han sugerido la influencia del CI sobre las habilidades de ToM de segundo orden (Brüne, 2003; Shryane et al., 2008). Sin embargo, Brüne, Abdel-Hamid, Lehmkamper & Sonntag (2007) observaron que, en los pacientes con esquizofrenia, el fallo en la interpretación del engaño, a pesar de relacionarse con el nivel de inteligencia general, se asociaba concretamente con las FFEE de flexibilidad y planificación. El subtest de cubos es una prueba utilizada para valorar aspectos de la visuoconstrucción pero su correcta ejecución requiere de un alto nivel de organización y planificación. En este sentido, los resultados del estudio sugirieron que, a pesar de la posible influencia del CI en la capacidad de los pacientes con esquizofrenia para detectar el engaño en los otros, las FFEE podrían influir específicamente en esta habilidad.

Los hallazgos de este primer estudio, a pesar de sus limitaciones, nos llevaron a plantear la probable influencia que la alteración de las FFEE en los pacientes con esquizofrenia podía ejercer sobre su habilidad para interpretar aspectos más complejos de la ToM.

Atendiendo a la propuesta inicial de desarrollar una herramienta para el entrenamiento cognitivo y de la cognición social específica para los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de diagnóstico reciente, se realizó el segundo estudio de este proyecto (ver

Anexo 1. Artículo 2) en el cual se replicó el trabajo realizado en esquizofrenia en general con pacientes tras su primer episodio. El objetivo principal fue determinar la influencia de la cognición en diferentes aspectos cognitivos y afectivos de la ToM en las fases tempranas de la enfermedad. En esta segunda investigación todos los modelos explicativos generados fueron controlados por los síntomas clínicos y la dosis de medicación antipsicótica. Igual que en el primer estudio con población general de esquizofrenia, la mayoría de los pacientes de primer episodio realizaron correctamente las tareas de ToM de primer orden. Estos resultados apoyaron la idea de que las habilidades menos complejas de esta dimensión de la cognición social pueden estar más preservadas en las personas con esquizofrenia (Janssen et al., 2003), aunque es importante mencionar, que un porcentaje de esta población ya puede presentar dificultades en las fases iniciales de la enfermedad. Respecto a las habilidades de ToM de segundo orden, la memoria de trabajo, así como la capacidad de organización y recuperación de la información verbal, fueron los mejores predictores del fallo a la hora de interpretar historias de ToM de segundo orden, apoyando los resultados encontrados previamente en literatura tanto en pacientes con esquizofrenia en general (Bora et al., 2007) como en pacientes de primer episodio (Koelkebeck et al., 2010).

La capacidad para entender el lenguaje indirecto, valorada con la Hinting task, se relacionó significativamente con la flexibilidad cognitiva y con los síntomas negativos. Además se observó una tendencia hacia la significación en la capacidad de inhibición. Este modelo explicó más del 50% de la varianza de las puntuaciones en la Hinting task, sugiriendo un efecto moderado de la influencia de las variables clínicas y cognitivas en esta habilidad de ToM. Algunos autores han relacionado la ejecución en esta tarea de ToM con la fluencia verbal (Woodward et al., 2009), la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva (Bora et al., 2006), sugiriendo, como en nuestro caso, la posible influencia de las FFEE en la capacidad de interpretar el lenguaje indirecto en los pacientes con esquizofrenia. Los hallazgos en literatura también han descrito la influencia de la sintomatología negativa en la ejecución de la Hinting task (Bora et al., 2006; Fett et al., 2011), llegando a sugerir que, respecto a otras capacidades de ToM, ésta es la habilidad más relacionada con los síntomas negativos de la enfermedad (Bell, Corbera, Johannesen, Fiszdon, & Wexler, 2013).

En el análisis de la prueba de ToM afectiva, RMET, únicamente el subtest de Cubos del WAIS-III resultó predictor de la ejecución en esta tarea. Como en el primer estudio, y debido a la relación que este subtest puede presentar con el CI, se planteó la posible influencia de la capacidad de inteligencia general sobre la habilidad para atribuir sentimientos a través de la mirada. Sin embargo, diversos hallazgos en literatura han negado esta relación (Bora et al., 2006; Bora et al., 2007; Hirao et al., 2008; Scherzer, Leveille, Achim, Boisseau, & Stip, 2012), lo que sugirió que la capacidad de organización y planificación implícita en el subtest de Cubos, podría influir relativamente en esta habilidad de ToM. A pesar de que las FFEE se han relacionado previamente con RMET (Bora et al., 2006; Bora et al., 2007), en el modelo predictivo generado en nuestro caso el subtest de Cubos sólo explicó un pequeño porcentaje de la varianza de RMET. Estos resultados sugieren la presencia de otros factores, como el procesamiento emocional, que podrían estar influyendo en la capacidad para atribuir sentimientos a través de la mirada en el paciente con esquizofrenia.

Como conclusión, se planteó que este segundo estudio había contribuido a esclarecer la relación entre cognición y ToM en los pacientes de primer episodio de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, definiendo un posible patrón selectivo de la influencia de las FFEE en las habilidades de cognición social. Esta idea sugirió la necesidad de incluir y ampliar los aspectos del entrenamiento en FFEE en el programa NPT-SM.

4.2. Idoneidad y viabilidad del programa NPT-SM.

La aplicación del programa NPT en 5 pacientes de primer episodio de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, así como la sesión realizada con las tareas de ejemplo del módulo de cognición social, permitió modificar aspectos técnicos y de contenido del NPT-SM. Estas pruebas de concepto consiguieron una mayor adaptación del programa a las necesidades de los pacientes, aumentando la idoneidad del mismo como tratamiento de RC y entrenamiento de la cognición social.

Diferentes meta-análisis han reconocido como factible el uso de los ordenadores para la RC en pacientes con esquizofrenia, tanto para el entrenamiento de las funciones cognitivas (Wykes et al., 2011) como para el de la cognición social (Grynszpan et al., 2011)

En el presente proyecto, la creación de una herramienta informatizada para el entrenamiento cognitivo y de la cognición social en pacientes con diagnóstico reciente de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, no vino determinada exclusivamente por el componente motivador que el formato informatizado puede aportar a la adhesión al tratamiento de los pacientes, sino también por la necesidades actuales de los centros clínicos a la hora de aplicar intervenciones de RC dentro de la rutina asistencial. El NPT-SM ofrece una amplia gama de ejercicios cognitivos y de la cognición social, permitiendo, una vez realizada la valoración neuropsicológica del paciente, una programación intuitiva y ágil de las sesiones de tratamiento por parte del terapeuta. Además el NPT-SM no sólo permite realizar un seguimiento directo de la ejecución de las tareas, sino que facilita la valoración global del tratamiento al registrar en detalle los resultados obtenidos por el paciente en cada tarea durante todas las sesiones. En este sentido, la viabilidad de administrar el programa hace que el NPT-SM pueda también aplicarse en centros clínicos con recursos más limitados.

Finalmente, la realización del estudio piloto de eficacia (ver *Anexo 1. Artículo 3.*) ha permitido también explorar la aceptación y viabilidad del tratamiento en una muestra de pacientes en fases tempranas de la enfermedad. En la Figura 5. se puede observar la evolución de la muestra durante la realización del estudio.

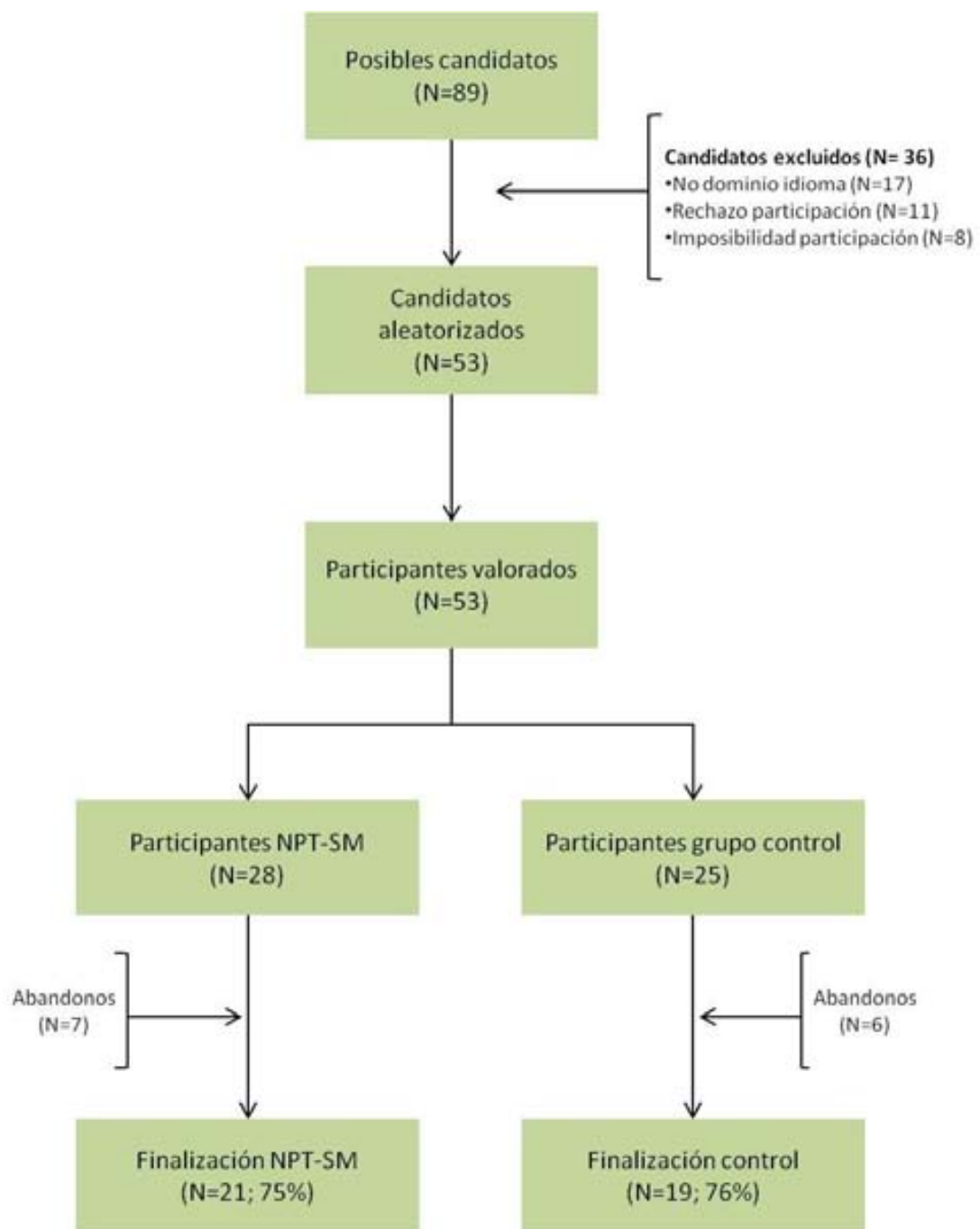


FIGURA 5

Flujo de la evolución de la muestra durante la realización del estudio piloto

De los 53 participantes incluidos en el estudio, la tasa total de abandono alcanzó el 24,5%. Del grupo experimental (n=28), 7 participantes no finalizaron la intervención frente a 6 participantes del grupo control (n=25). En la tabla 5 se describe de forma desglosada las causas de los abandonos en cada uno de los grupos.

TABLA 5

Tasas de abandono del tratamiento por grupos

	Grupo NPT-SM N (%)	Grupo control N (%)
Inestabilidad sintomatológica	1 (3,6)	2 (8)
Realización de < 15 horas	2 (7,1)	0 (0)
Abandono voluntario	3 (10,7)	4 (16)
Otros (traslado, trabajo, estudios...)	1 (3,6)	0 (0)
TOTAL	7 (25)	6 (24)

En cuanto a las horas de intervención realizadas, el 81,1% de participantes del grupo NPT-SM alcanzaron o superaron el criterio mínimo de completar 15 horas de tratamiento. Pero más destacable es que el 71,4% de los participantes de este grupo realizaron más de 20 horas de intervención, alcanzando, el 50% de la muestra, más de 30 horas realizadas

La dificultad de los pacientes con esquizofrenia para adherirse al tratamiento es un aspecto conocido y preocupante, presente tanto en intervenciones farmacológicas como no farmacológicas. Las tasas de abandono son, por lo general, muy superiores a las observadas en otros tipos de poblaciones clínicas. Características asociadas a la enfermedad, como los posibles cambios en la sintomatología clínica, los efectos secundarios del tratamiento farmacológico o aspectos motivacionales pueden explicar, en parte, la retirada de los pacientes de muchas de las intervenciones no farmacológicas. Eack et al. (2009) en su estudio de eficacia de la CET en una muestra de 58 pacientes con primer episodio de esquizofrenia obtuvieron unas tasas de abandono generales del 13,7%. Un 16% del grupo experimental no finalizó el tratamiento frente al 11% del grupo control. Sin embargo, en un

estudio piloto reciente realizado en una muestra de 20 pacientes para observar el efecto de la RC mediante el uso de dispositivos tablet (Dang et al., 2014), los autores obtuvieron una tasa de abandono en el grupo experimental del 37,5%. Resultados muy similares fueron observados en el estudio de eficacia de un entrenamiento auditivo con el uso de ordenadores donde las tasas de abandono del grupo experimental alcanzaron el 31,7% frente al 25,8% en el grupo control (Fisher et al., 2014)

En nuestro caso las tasas de abandono obtenidas se situaron en un punto intermedio de los resultados descritos anteriormente. El número de pacientes que no finalizaron las horas de entrenamiento fue muy similar en ambos grupos situándose, aproximadamente, en el 25% del total de la muestra. Es posible que ciertas características específicas de los pacientes de primer episodio, como el retorno a los estudios o a su situación laboral previa, aumenten las tasas de abandono de ciertas intervenciones al compararse con muestras de pacientes más crónicos. En estos casos no debería considerarse la no finalización del tratamiento como un fracaso de la intervención, ya que la priorización del estatus funcional de los pacientes debe ser prioritaria en cualquier enfoque de rehabilitación. En el estudio piloto realizado para este proyecto, al retirar los abandonos asociados al retorno a la vida diaria del paciente, el porcentaje de no finalización del estudio se reduciría al 21,4% en el grupo experimental, resultados superiores pero más cercanos a los obtenidos por el equipo de Eack et al. (2009).

En el único estudio realizado con PECS en población con un primer episodio de psicosis (Bartholomeusz et al. 2013), los autores consideraron como criterio de viabilidad y aceptación del tratamiento una tasa de asistencia completa del 69% y una tasa de asistencia parcial (asistencia mínima de 50% de las sesiones) del 75%. En nuestro estudio piloto, y considerando que nuestra intervención no contempla un número cerrado de sesiones, el 82% de los participantes del grupo experimental realizaron el mínimo de 15 horas requerido y un 71% superó la mitad de las horas máximas (40 horas) propuestas.

En resumen, un 75% de participantes completó con éxito la administración de la intervención, de los cuales, más del 70% superó las 20 horas de tratamiento. Teniendo en cuenta las características preliminares de nuestros resultados, podemos concluir que la

administración del NPT-SM como intervención para la RC y el entrenamiento de la cognición social en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de primer episodio es aceptado y viable en esta población.

4.3. Validez del programa NPT-SM: resultados preliminares.

En el último estudio de este proyecto se pretendía explorar la validez de la intervención con el NPT-SM en términos de mejora clínica, cognitiva, de la cognición social y funcional en la muestra de pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de diagnóstico reciente (ver *Anexo 1. Artículo 3.*).

Referente a las capacidades cognitivas, se observó un efecto significativo del NPT-SM en las funciones de atención visual y memoria lógica, así como un potencial beneficio en la memoria de trabajo verbal y en el procesamiento de la información. El aprendizaje y la memoria han sido alguna de las funciones descritas en la literatura que parecen ser susceptibles a la RC en pacientes de primer episodio (Eack et al., 2009; Lee et al., 2012). En nuestro estudio, únicamente se encontraron mejoras significativas en la memoria lógica inmediata, con cierta tendencia a la mejora de la memoria lógica diferida y sin observarse efecto de interacción en otras pruebas de memoria declarativa. Debe considerarse que la memoria inmediata puede verse influida por funciones atencionales y que la memoria lógica requiere un mayor componente ejecutivo que otros tipos de memoria. Esto nos llevó a plantear que, probablemente, el NPT-SM no presente un efecto directo en los procesos de aprendizaje y almacenamiento de la información, pero sí en los aspectos más ejecutivos de la memoria. Por otro lado, la intervención con el NPT-SM demostró ser efectiva en la mejora de la atención visual, con un posible beneficio sobre la memoria de trabajo verbal. En esta línea, las FFE (Wykes et al., 2007; Eack et al., 2009) y la atención (Lee et al., 2013) también han demostrado su susceptibilidad al cambio tras la administración de la RC. Estos resultados sugieren que la RC en pacientes de primer episodio de esquizofrenia, puede resultar efectiva para la mejora de las alteraciones cognitivas relacionadas con la disfunción de los lóbulos frontales. Desde esta perspectiva, la intervención con el NPT-SM resultó eficaz al impactar en funciones cognitivas directamente relacionadas con dichas áreas cerebrales.

Por último, los participantes del grupo NPT-MH mostraron una reducción del tiempo de reacción en el CPT-II frente a un aumento de estas puntuaciones en el grupo control. El análisis post-hoc de esta mejora resultó no significativa y, debido a que la intervención no mostró efecto en otras medidas de procesamiento de la información, no podemos concluir que el programa resulte eficaz en la mejora de la velocidad del procesamiento de la información, aunque, por el momento, tampoco podemos descartar esta posibilidad.

Sorprendentemente, en el grupo control se observó una mejora significativa en la flexibilidad cognitiva. Estos resultados podrían estar influidos por la tendencia hacia la significación de las puntuaciones pre-tratamiento encontrada entre los dos grupos en la prueba utilizada para valorar esta función (Trail Making Test, parte B). Sin embargo, no podemos ignorar que el grupo control de este estudio piloto fue activo y realizó diferentes actividades de estimulación y educación. Los talleres y, concretamente, los juegos inespecíficos de ordenador propuestos, pudieron influir en la mejora cognitiva tal y como han sugerido otros autores (Dang et al., 2014). De todos modos, de todas las medidas clínicas, cognitivas, de cognición social y funcionales, la flexibilidad cognitiva fue la única función cognitiva donde se observó un cambio positivo del grupo control en comparación con el experimental.

Uno de los resultados más destacables del estudio fue el impacto que la intervención con el NPT-SM tuvo sobre las medidas del procesamiento emocional. Los participantes del grupo experimental mejoraron significativamente su puntuación total a la hora de reconocer emociones en el rostro. Un análisis más detallado demostró que esta mejoría general se debía, específicamente, a la mejora en el reconocimiento de la emoción del miedo. En la literatura se ha descrito también el posible impacto de la RC o de los PECS en el procesamiento emocional en pacientes con esquizofrenia en fases tempranas (Bartholomeusz, et al., 2013; Eack et al., 2009; Gil-Sanz et al., 2014). Considerando que tanto los pacientes más crónicos como los de primer episodio presentan déficits en el procesamiento emocional (Daros et al., 2014; Kohler et al., 2010;), concretamente en el reconocimiento de emociones negativas (Daros et al., 2014; Goghari & Sponheim, 2013), y que estas dificultades han sido relacionadas con la funcionalidad de los pacientes (Fett et al.,

2011), la mejoras obtenidas en esta dimensión de la cognición social tras la intervención con el NPT-SM resultan muy prometedoras.

Inesperadamente, no se observaron diferencias significativas en estilo atribucional ni en ToM. En el último metanálisis realizado sobre los programas de entrenamiento de la cognición social (Kurtz & Richardson, 2011) se afirmó que, hasta la fecha, no existe evidencia concluyente del impacto de estas intervenciones sobre el estilo atribucional. El estilo atribucional forma parte de los denominados sesgos cognitivos y, a pesar de que algunos autores han descrito la relación del sesgo de atribución externalizante con ciertas funciones cognitivas (Donohoe et al., 2008), en general los sesgos cognitivos podrían estar más asociados con la distorsión del pensamiento y no tanto con las alteraciones cognitivas (Moritz et al., 2007). En este sentido, podríamos plantearnos que el estilo atribucional, tal vez, no es susceptible al cambio mediante la RC o PECS y que probablemente otro tipo de intervenciones puedan resultar más adecuadas para la mejora de este dominio de la cognición social.

En el estudio piloto de Bartholomeusz, et al. (2013), los autores tampoco encontraron efecto del programa de entrenamiento SCIT sobre ninguna de las medidas de ToM valoradas. Al ser el único estudio realizado en el ámbito del entrenamiento de la cognición social en el primer episodio de psicosis y al no tratarse de un ensayo clínico con un adecuado tamaño de la muestra, estos resultados no son suficientes para avalar, pero tampoco descartar, la eficacia de los programas de RC o de entrenamiento en cognición social sobre las habilidades de ToM en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en fases tempranas de la enfermedad. Sin embargo, los estudios realizados en pacientes crónicos o generales sí demuestran una mayor evidencia de la eficacia de estas intervenciones en las habilidades de ToM (Mazza et al., 2010; Kurtz et al., 2011; Bechi et al., 2012; Rocha et al., 2013). De hecho se ha referido que, actualmente, la ToM es la dimensión de la cognición social de la cual existe mayor evidencia de mejora tras un tratamiento específico en el entrenamiento en cognición social (Henderson, 2013). En nuestro caso, a pesar de no haber obtenido un efecto de interacción significativo en ninguna de las variables de ToM, es importante destacar dos aspectos descriptivos del comportamiento de los grupos en dos tareas de ToM. Por un lado,

las puntuaciones medias de las historias de ToM de segundo orden tiende a disminuir en el grupo control mientras que permanece estable en el grupo NPT-SM. Por otro lado, se observa una ligera mejora de la ejecución en el RMET en el grupo NPT-SM frente a una disminución de las puntuaciones medias en esa tarea en el grupo control. Es cierto que algunas limitaciones del estudio podrían estar influyendo en los resultados cognitivos y de la cognición social, específicamente de la ToM. En primer lugar, el estudio general para valorar la eficacia del NPT-SM se planteó inicialmente para una muestra de 80 participantes. Los análisis de este estudio piloto se han realizado en la mitad de los sujetos aconsejados, por lo que habrá que esperar hasta alcanzar la muestra definida inicialmente para obtener resultados concluyentes. En segundo lugar, podrían existir ciertos problemas metodológicos con la forma de administración de una de las pruebas de ToM. Con el fin de evitar que el efecto de aprendizaje repercutiera en los resultados, de las diez historias que constituyen la Hinting Task se seleccionaron 6 historias de dificultad similar, de modo que 3 historias fueron administradas para la valoración de la interpretación del lenguaje indirecto previo al tratamiento y las otras 3 historias fueron administradas al final de la intervención. Este hecho ha reducido la puntuación de la tarea a un rango de 0 a 6 puntos en cada valoración, lo que ha podido dificultar la obtención de cambios estadísticos significativos.

En cuanto a las variables clínicas, la intervención con el programa NPT-SM no mostró efectos significativos sobre la sintomatología psicótica. Sin embargo sí se observó una tendencia a la reducción de los niveles de ansiedad en los participantes del grupo experimental. Resultados similares se han obtenido con la administración de la CET en pacientes con un primer episodio psicótico (Eack et al., 2009). Estos mismos autores sugirieron que, debido a las características de los pacientes en fases tempranas de la enfermedad, la reducción de los niveles de ansiedad podría ser un posible mediador entre la RC y la mejora funcional (Eack et al., 2011).

Finalmente no se observó ningún efecto de la intervención en las variables de funcionalidad utilizadas. En la literatura se ha descrito tanto el impacto directo de los programas de RC en la funcionalidad del paciente de primer episodio (Eack et al., 2009; Lee et al., 2013) como el efecto mediador del cambio asociado a la RC en algunas variables cognitivas. De hecho, las

mejoras atribuidas al tratamiento en FFEE, (Wykes et al., 2007), memoria (Lee et al., 2013) y cognición social (Eack et al., 2011) han sido relacionadas con la mejora funcional en las fases iniciales de la esquizofrenia. La intervención con el NPT-SM no mostró ningún impacto directo sobre las medidas funcionales, pero sí mejoró aspectos de la cognición y de la cognición social muy similares a los propuestos por otros autores como potenciales factores mediadores de la mejora funcional. Hay que tener en cuenta que las variaciones en la sintomatología y el estado emocional de los pacientes en su primer episodio psicótico podrían influir en los resultados funcionales a corto plazo en mayor medida que los déficits cognitivos y de la cognición social. En este sentido, es posible que el verdadero impacto en la funcionalidad de los cambios cognitivos y de la cognición social asociados al tratamiento se produzca, en este tipo de paciente, a largo plazo y no inmediatamente después de la intervención.

En resumen, y teniendo en cuenta que la interpretación de los resultados de esta tercera investigación debe hacerse en el contexto de un estudio piloto, podríamos destacar que la intervención con el NPT-SM en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo obtuvo efectos significativamente positivos en la atención visual, la memoria lógica inmediata y el procesamiento emocional, específicamente en el reconocimiento de emociones negativas. Además el tratamiento podría resultar potencialmente beneficioso para la mejora de la memoria de trabajo verbal y en el procesamiento de la información. La memoria inmediata es uno de los dominios más afectados en el paciente con esquizofrenia en fases tempranas (Mesholam-Gately et al., 2009) y aspectos como la memoria de trabajo y la cognición social podrían encontrarse más preservados en las fases iniciales de la enfermedad (McCleery et al., 2014). En este sentido, una intervención como la realizada con el programa NPT-SM, capaz de impactar en aspectos cognitivos y de la cognición social relevantes en las fases iniciales de la esquizofrenia, podría mejorar e incluso prevenir, los déficits cognitivos y de la cognición social asociados a la enfermedad. Sabiendo que estas alteraciones han sido relacionadas con la disfuncionalidad social de los pacientes con diagnóstico reciente de esquizofrenia (Vesterager et al., 2012), no podemos descartar que las mejoras asociadas a la intervención resulten, a largo plazo, mediadoras del cambio funcional en estos pacientes.

4.4. Limitaciones.

En el presente trabajo debemos considerar una serie de limitaciones. En primer lugar, la cantidad de ejemplos en algunos de los ejercicios del NPT-SM pueden no ser suficientes para el entrenamiento de algunas habilidades de la cognición social, pudiendo producir un efecto de aprendizaje en las respuestas de algunas tareas. Aunque se desarrollaron múltiples ejemplos para cada una de las tareas del módulo de cognición social, los recursos con los que contaba el proyecto no permitieron generar todo el material multimedia diseñado inicialmente. Esto conllevó una reducción de los ejemplos en las tareas de vídeo, aunque se realizó una selección de los guiones e historias que, desde el punto de vista clínico, se consideraron más adecuados para su desarrollo por parte de la productora.

En segundo lugar, los dos estudios iniciales del proyecto tenían como objetivo explorar la relación entre las funciones cognitivas y la ToM tanto en pacientes con esquizofrenia general como en pacientes de primer episodio. La elección de la ToM como dimensión de la cognición social a estudiar, vino determinada por la importancia de este dominio como posible marcador de la enfermedad (Bora & Pantelis, 2013) y por ser el aspecto de la cognición social más relacionado con los resultados funcionales de los pacientes (Fett et al., 2011). Los hallazgos encontrados en estas investigaciones contribuyeron a definir el programa de rehabilitación y a establecer el planteamiento de las sesiones terapéuticas. Sin embargo, el estudio de la relación entre las funciones cognitivas y el procesamiento emocional y/o el estilo atribucional en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia podrían haber aportado, igualmente, información valiosa para la configuración de las sesiones de tratamiento en la población de estudio.

En tercer lugar, el tamaño de la muestra del tercer estudio de este proyecto no es lo suficientemente grande como para obtener datos concluyentes de la eficacia del tratamiento. Debido a que el diseño de este estudio se planteó para una muestra de 80 pacientes, los resultados actuales sobre la validez de la intervención han de ser interpretados con cautela. Además, aspectos como la administración de 3 historias en la Hinting Task en cada valoración podría estar limitando los resultados obtenidos en la habilidad de los pacientes para interpretar el lenguaje indirecto. De todas formas, haber

controlado el efecto de aprendizaje en la medida de lo posible en todas las pruebas de valoración cognitivas y de cognición social, así como la aleatorización de los pacientes y la incorporación de un grupo control activo, contribuyen a la fiabilidad de los hallazgos obtenidos.

Por último, al tratarse de pacientes en fases tempranas de la enfermedad, la incorporación de un grupo control con tratamiento habitual habría permitido un mayor control de la evolución de los síntomas clínicos y del efecto específico del tratamiento. Aunque este aspecto fue planteado inicialmente, los recursos disponibles en el momento del inicio del proyecto no permitieron considerar un tercer grupo en el diseño del estudio.

4.5. Líneas de investigación futuras.

La RC es actualmente considerada una técnica eficaz para el tratamiento de las alteraciones cognitivas en el paciente con esquizofrenia. Sin embargo, y a pesar de resultados muy positivos, hoy en día no existe suficiente evidencia científica sobre su eficacia en las fases tempranas de la enfermedad. La investigación sobre los beneficios de los PECS, tanto en pacientes crónicos como de primer episodio, se encuentra en estadios aún más iniciales. Por lo tanto, continúan siendo necesarios futuros estudios que confirmen y avalen la eficacia de RC y de los PECS en las fases tempranas de la enfermedad.

Los estudios presentados en este proyecto se engloban dentro de una de las líneas de investigación promovidas por el grupo de Neurociencias del hospital Parc Taulí de Sabadell centrada en el uso de las nuevas Tecnologías de la Información y de la Comunicación (TICs) para la rehabilitación y el tratamiento de diversas poblaciones clínicas con alteraciones cognitivas y de la cognición social. Actualmente, el proyecto para validar la eficacia del NPT-SM en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de primer episodio continua en desarrollo. El análisis y difusión de los resultados post tratamiento de la muestra total, así como el seguimiento a los tres meses está previsto realizarse a lo largo del próximo año. Además, continuando la línea de investigación, la creación de esta nueva herramienta

informatizada ha permitido plantear la realización de un nuevo estudio multicéntrico para la validación del NPT-SM en pacientes con trastorno bipolar.

De forma específica, el desarrollo de este proyecto ha generado una serie de preguntas que no han podido llegar a responderse, bien por cuestiones metodológicas, bien por no estar contenidas en los objetivos iniciales del proyecto. Debido a que el objetivo general del proyecto se centró en el desarrollo y la validez de la intervención con el NPT-SM, el diseño del estudio piloto no ha permitido explorar cual de los componentes del entrenamiento (ejercicios cognitivos o de la cognición social) han generado un mayor impacto en la mejora cognitiva y/o de la cognición social observada en los pacientes. Además, la valoración de la eficacia de la intervención se estableció en términos de mejora clínica, cognitiva, de la cognición social y funcional, por lo que no se analizó el posible impacto del tratamiento sobre algunos sesgos cognitivos no incluidos específicamente en el constructo cognición social. Nuevos estudios con esta herramienta permitirán conocer el impacto de la intervención en el JTC y BADE y podrán contribuir a determinar los elementos activos de este tipo de intervenciones, así como su efecto específico en la mejora cognitiva y/o de cognición social.

El análisis de los mediadores, tanto de la mejora de la cognición social como de la funcionalidad de los pacientes, es otro de los aspectos que merecen ser investigados en profundidad. Sin considerarse como una de las hipótesis iniciales, el planteamiento de este proyecto sugería que la mejora de la cognición podría potenciar, al menos parcialmente, la mejora en la cognición social, y que tanto los cambios en cognición como en cognición social asociados al tratamiento podrían impactar en los resultados funcionales de los pacientes con esquizofrenia en fases tempranas. El riesgo a aumentar la probabilidad de error tipo I, debido al reducido tamaño de la muestra del estudio piloto, no permitió realizar el análisis de los mediadores del cambio en la cognición social ni en la funcionalidad. Determinar los aspectos susceptibles a la mejora asociada al entrenamiento de las habilidades cognitivas y de la cognición social que puedan impactar en la funcionalidad de los pacientes de primer episodio es una cuestión esencial a resolver en futuras investigaciones.

Por último, la heterogeneidad de los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en las fases iniciales de la enfermedad, convierte en una necesidad definir qué pacientes pueden ser mejores candidatos para este tipo de rehabilitación. El estudio de factores como el género, el nivel educativo, el estado funcional previo y la gravedad del déficit cognitivo y/o de la cognición social podría ayudar a determinar qué pacientes pueden realmente beneficiarse de los tratamientos dirigidos al entrenamiento de las habilidades cognitivas y de la cognición social.

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

A continuación se exponen las conclusiones de este proyecto en relación a los objetivos inicialmente planteados.

Objetivo 1

Estudiar la influencia de la cognición en aspectos específicos de la cognición social en el paciente con esquizofrenia y, concretamente, en las fases tempranas de la enfermedad.

- En los pacientes con esquizofrenia que presenten alteración de las habilidades de primer orden en ToM, la afectación de la atención podría estar implicada en el déficit de esta dimensión de la cognición social.
- A pesar de una posible relación entre el nivel de inteligencia general y las dificultades en resolver tareas de segundo orden de ToM, la disfunción en funciones ejecutivas parecen desempeñar un papel importante en el déficit de las habilidades más complejas de ToM en los pacientes con esquizofrenia.
- En los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en fases tempranas de la enfermedad, la alteración de las funciones ejecutivas se relaciona con el déficit en las capacidades más complejas de la ToM. Esta influencia es selectiva, en cuanto a que la alteración de diversas funciones ejecutivas explica o predice, en mayor o menor grado, la afectación de diferentes habilidades de la ToM. Otros factores, como la sintomatología negativa, podrían también relacionarse con la alteración de alguno de los aspectos más complejos de la ToM.

Objetivo 2

Diseñar una intervención, basada en una nueva herramienta informatizada, idónea y viable para la rehabilitación de los déficits cognitivos y de la cognición social en los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de primer episodio.

- Atendiendo a la aceptación por parte de los pacientes y a la tasa de abandonos del tratamiento, consideramos que la administración de la intervención con el NPT-SM resultó idónea y viable en los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo de primer episodio.

Objetivo 3

Iniciar la validación de la eficacia de la intervención en términos de mejora clínica, cognitiva, de la cognición social y funcional en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en fases tempranas de la enfermedad.

- La intervención resultó eficaz para la mejora de aspectos cognitivos relacionados con la disfunción del lóbulo frontal como la atención visual y la memoria lógica inmediata. Además el tratamiento podría resultar potencialmente beneficioso para la mejora de la memoria de trabajo verbal y del procesamiento de la información en los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.
- La intervención demostró ser eficaz en mejorar aspectos de la cognición social. Específicamente, la aplicación del programa NPT-SM se relacionó con la mejora en la capacidad para reconocer emociones negativas en los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en fases iniciales de la enfermedad.

- La administración del programa NPT-SM podría tener efectos beneficiosos en la reducción de la sintomatología afectiva, concretamente en la reducción de los niveles de ansiedad en la población estudiada.
- La intervención no obtuvo efectos directos en la sintomatología psicótica ni en las medidas de funcionalidad valoradas.

REFERENCIAS

6. REFERENCIAS

- Achim, A. M., Ouellet, R., Roy, M. A., & Jackson, P. L. (2012). Mentalizing in first-episode psychosis. *Psychiatry Research, 196*(2-3), 207-213. doi: 10.1016/j.psychres.2011.10.011
- Addington, D., Addington, J., & Schissel, B. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research, 3*(4), 247-251.
- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2006). Facial affect recognition: a mediator between cognitive and social functioning in psychosis? *Schizophrenia Research, 85*(1-3), 142-150. doi: 10.1016/j.schres.2006.03.028
- Allen, D. N., Seaton, B. E., Goldstein, G., Sanders, R. D., Gurklis, J. A., Jr., Peters, J. L. (2000). Neuroanatomic differences among cognitive and symptom subtypes of schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease, 188*(6), 381-384.
- Allot, K., Liu, P., Proffitt, T.M., Killackey, E. (2011). Cognition at illness onset as a predictor of later functional outcome in early psychosis: systematic review and methodological critique. *Schizophrenia Research, 125*, 221-235.
- Amminger, G. P., Schäfer M.R., Klier, C.M., Schlögelhofer, M., Mossaheb, N., Thompson, A., Bechdolf, A., Allott, K., McGorry, P.D., Nelson, B. (2012). Facial and vocal affect perception in people at ultra-high risk of psychosis, first-episode schizophrenia and healthy controls. *Early Intervention in Psychiatry, 6*(4), 450-454.
- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Jr., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry, 162*(3), 441-449. doi: 10.1176/appi.ajp.162.3.441
- Andreasen, N. C., Nopoulos, P., Magnotta, V., Pierson, R., Ziebell, S., & Ho, B. C. (2011). Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry, 70*(7), 672-679. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.05.017
- Barbato, M., Liu, L., Penn, D. L., Keefe, R. S., Perkins, D. O., Woods, S. W. (2013). Social cognition as a mediator between neurocognition and functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research, 150*(2-3), 542-546. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.015
- Barlatti, S., De Peri, L., Deste, G., Fusar-Poli, P., & Vita, A. (2012). Cognitive remediation in the early course of schizophrenia: a critical review. *Curr Pharm Des, 18*(4), 534-541.
- Baron-Cohen, S. (1989). The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 30*(2), 285-297.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition, 21*(1), 37-46.
- 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.

- Barragan, M., Laurens, K.R., Navarro, J.B., & Obiols, J.E. (2011). 'Theory of mind', psychotic-like experiences and psychometric schizotypy in adolescents from the general population. *Psychiatry Research*, 186(2-3), 225-231. doi: 10.1016/j.psychres.2010.07.051
- Bartholomeusz, C. F., Allott, K., Killackey, E., Liu, P., Wood, S. J., & Thompson, A. (2013). Social cognition training as an intervention for improving functional outcome in first-episode psychosis: a feasibility study. *Early Interv Psychiatry*, 7(4), 421-426. doi: 10.1111/eip.12036
- Bechi, M., Riccaboni, R., Ali, S., Fresi, F., Buonocore, M., Bosia, M. (2012). Theory of mind and emotion processing training for patients with schizophrenia: preliminary findings. *Psychiatry Research*, 198(3), 371-377. doi: 10.1016/j.psychres.2012.02.004
- Bell, M. D., Corbera, S., Johannesen, J. K., Fiszdon, J. M., & Wexler, B. E. (2013). Social cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia: are there subtypes with distinct functional correlates? *Schizophrenia Bulletin*, 39(1), 186-196. doi: 10.1093/schbul/sbr125
- Bellack, A. S., Blanchard, J. J., & Mueser, K. T. (1996). Cue availability and affect perception in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22(3), 535-544.
- Bentall, R. P., Corcoran, R., Howard, R., Blackwood, N., & Kinderman, P. (2001). Persecutory delusions: a review and theoretical integration. *Clinical Psychology Review*, 21(8), 1143-1192.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*, 157(4), 549-559.
- Bliksted, V., Fagerlund, B., Weed, E., Frith, C., & Videbech, P. (2014). Social cognition and neurocognitive deficits in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 153(1-3), 9-17. doi: 10.1016/j.schres.2014.01.010
- Bodnar, M., Malla, A., Joober, R., & Lepage, M. (2008). Cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*, 193(4), 297-304. doi: 10.1192/bjp.bp.107.040410
- Bora, E., Eryavuz, A., Kayahan, B., Sungu, G., & Veznedaroglu, B. (2006). Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding may be a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Research*, 145(2-3), 95-103. doi: 10.1016/j.psychres.2005.11.003
- 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. doi: 10.1016/j.schres.2012.12.013
- Bora, E., Sehatoglu, G., Aslier, M., Atabay, I., & Veznedaroglu, B. (2007). Theory of mind and unawareness of illness in schizophrenia: is poor insight a mentalizing deficit? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 257(2), 104-111. doi: 10.1007/s00406-006-0681-3
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 109(1-3), 1-9. doi: 10.1016/j.schres.2008.12.020

- Brenner, H. D., Hodel, B., Roder, V., & Corrigan, P. (1992). Treatment of cognitive dysfunctions and behavioral deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *18*(1), 21-26.
- Bristow, E., Tabraham, P., Smedley, N., Ward, T., & Peters, E. (2014). Jumping to perceptions and to conclusions: specificity to hallucinations and delusions. *Schizophrenia Research*, *154*(1-3), 68-72. doi: 10.1016/j.schres.2014.02.004.
- Brüne, M. (2003). Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *60*(1), 57-64.
- Brüne, M., Abdel-Hamid, M., Lehmkamper, C., & Sonntag, C. (2007). Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophrenia Research*, *92*(1-3), 151-159. doi: 10.1016/j.schres.2007.01.006.
- Combs, D. R., Penn, D. L., Wicher, M., & Waldheter, E. (2007). The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cogn Neuropsychiatry*, *12*(2), 128-143. doi: 10.1080/13546800600787854.
- Corcoran, R., Mercer, G., & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *17*(1), 5-13.
- Corrigan, P. W., & Addis, I. B. (1995). Effects of extraneous stimuli on social cue perception in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *56*(2), 111-120.
- Corrigan, P. W., & Green, M. F. (1993). Schizophrenic patients' sensitivity to social cues: the role of abstraction. *Am J Psychiatry*, *150*(4), 589-594.
- Couture, S. M., Penn, D. L., & Roberts, D. L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, *32 Suppl 1*, S44-63. doi: 10.1093/schbul/sbl029.
- Dang, J., Zhang, J., Guo, Z., Lu, W., Cai, J., Shi, Z. (2014). A pilot study of iPad-assisted cognitive training for schizophrenia. *Arch Psychiatr Nurs*, *28*(3), 197-199. doi: 10.1016/j.apnu.2014.01.003.
- Daros, A. R., Ruocco, A. C., Reilly, J. L., Harris, M. S., & Sweeney, J. A. (2014). Facial emotion recognition in first-episode schizophrenia and bipolar disorder with psychosis. *Schizophrenia Research*, *153*(1-3), 32-37. doi: 10.1016/j.schres.2014.01.009.
- Delahunty, A., Morice, R., & Frost, B. (1993). Specific cognitive flexibility rehabilitation in schizophrenia. *Psychological Medicine*, *23*(1), 221-227.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(5), 532-542. doi: 10.1001/archpsyc.64.5.532.

- Donohoe, G., Spoletini, I., McGlade, N., Behan, C., Hayden, J., O'Donoghue, T. (2008). Are relational style and neuropsychological performance predictors of social attributions in chronic schizophrenia? *Psychiatry Research*, *161*(1), 19-27. doi: 10.1016/j.psychres.2007.10.001.
- Eack, S. M., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., Cooley, S. J., DiBarry, A. L., Montrose, D. M. (2009). Cognitive enhancement therapy for early-course schizophrenia: effects of a two-year randomized controlled trial. *Psychiatr Serv*, *60*(11), 1468-1476. doi: 10.1176/appi.ps.60.11.1468.
- Eack, S. M., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., & Keshavan, M. S. (2010). One-year durability of the effects of cognitive enhancement therapy on functional outcome in early schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *120*(1-3), 210-216. doi: 10.1016/j.schres.2010.03.042.
- Eack, S. M., Hogarty, G. E., Cho, R. Y., Prasad, K. M., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S. (2010). Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, *67*(7), 674-682. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.63.
- Eack, S. M., Hogarty, G. E., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., & Keshavan, M. S. (2007). Cognitive enhancement therapy improves emotional intelligence in early course schizophrenia: preliminary effects. *Schizophrenia Research*, *89*(1-3), 308-311. doi: 10.1016/j.schres.2006.08.018.
- Eack, S. M., Pogue-Geile, M. F., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., & Keshavan, M. S. (2011). Mechanisms of functional improvement in a 2-year trial of cognitive enhancement therapy for early schizophrenia. *Psychological Medicine*, *41*(6), 1253-1261.
- Edwards, J., Pattison, P. E., Jackson, H. J., & Wales, R. J. (2001). Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *48*(2-3), 235-253.
- Ekman, P., Friesen, W. (1976). *Pictures of facial affect*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press.
- Faerden, A., Friis, S., Agartz, I., Barrett, E. A., Nesvag, R., Finset, A. (2009). Apathy and functioning in first-episode psychosis. *Psychiatry Services*, *60*(11), 1495-1503. doi: 10.1176/appi.ps.60.11.1495
- Fernandez-Gonzalo, S., Pousa, E., Jodar, M., Turon, M., Duno, R., & Palao, D. (2013). Influence of the neuropsychological functions in theory of mind in schizophrenia: the false-belief/deception paradigm. *Journal of Nervous and Mental Disease*, *201*(7), 609-613. doi: 10.1097/NMD.0b013e3182982d00.
- Fett, A. K., Viechtbauer, W., Dominguez, M. D., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosciences Biobehavioral Review*, *35*(3), 573-588. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.07.001.
- Fisher, M., Loewy, R., Carter, C., Lee, A., Ragland, J. D., Niendam, T. (2014). Neuroplasticity-Based Auditory Training Via Laptop Computer Improves Cognition in Young Individuals With Recent Onset Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. doi: 10.1093/schbul/sbt232.

- Fiszdon, J. M., Fanning, J. R., Johannesen, J. K., & Bell, M. D. (2013). Social cognitive deficits in schizophrenia and their relationship to clinical and functional status. *Psychiatry Research, 205*(1-2), 25-29. doi: 10.1016/j.psychres.2012.08.041.
- Frith, C. D., & Corcoran, R. (1996). Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychological Medicine, 26*(3), 521-530.
- Frommann, N., Streit, M., & Wolwer, W. (2003). Remediation of facial affect recognition impairments in patients with schizophrenia: a new training program. *Psychiatry Research, 117*(3), 281-284.
- García, S., Fuentes, I., Ruíz, J. C., Gallach, E., & Roder, V. (2003). Application of the IPT in a Spanish sample: evaluation of the "Social Perception Programme". *Revista internacional de psicología y terapia psicológica, 3*, 11.
- Garety, P., Joyce, E., Jolley, S., Emsley, R., Waller, H., Kuipers, E. (2013). Neuropsychological functioning and jumping to conclusions in delusions. *Schizophrenia Research, 150*(2-3), 570-574. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.035.
- Garety, P. A., & Freeman, D. (1999). Cognitive approaches to delusions: a critical review of theories and evidence. *British Journal of Clinical Psychology, 38* (Pt 2), 113-154.
- Gil-Sanz, D., Fernandez-Modamio, M., Bengochea-Seco, R., Arrieta-Rodriguez, M., & Perez-Fuentes, G. (2014). Efficacy of the Social Cognition Training Program in a sample of schizophrenic outpatients. *Clinical Schizophrenia Relat Psychoses, 1*-27. doi: 10.3371/CSRP.GIFE.013114.
- Gil Sanz, D., Diego Lorenzo, M., Bengochea Seco, R., Arrieta Rodriguez, M., Lastra Martinez, I., Sanchez Calleja, R. (2009). Efficacy of a social cognition training program for schizophrenic patients: a pilot study. *The Spanish Journal of Psychology, 12*(1), 184-191.
- Gladsjo, J. A., McAdams, L. A., Palmer, B. W., Moore, D. J., Jeste, D. V., & Heaton, R. K. (2004). A six-factor model of cognition in schizophrenia and related psychotic disorders: relationships with clinical symptoms and functional capacity. *Schizophrenia Bulletin, 30*(4), 739-754.
- Gonzalez-Blanch, C., Rodriguez-Sanchez, J. M., Perez-Iglesias, R., Pardo-Garcia, G., Martinez-Garcia, O., Vazquez-Barquero, J. L. (2010). First-episode schizophrenia patients neuropsychologically within the normal limits: evidence of deterioration in speed of processing. *Schizophrenia Research, 119*(1-3), 18-26. doi: 10.1016/j.schres.2010.02.1072.
- Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (2004). The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophrenia Research, 72*(1), 1-3. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.006.
- Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C. (2008). Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia Bulletin, 34*(6), 1211-1220. doi: 10.1093/schbul/sbm145.
- Grynszpan, O., Perbal, S., Pelissolo, A., Fossati, P., Jouvent, R., Dubal, S. (2011). Efficacy and specificity of computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: a meta-analytical study. *Psychological Medicine, 41*(1), 163-173. doi: 10.1017/S0033291710000607.

- Habel, U., Koch, K., Kellermann, T., Reske, M., Frommann, N., Wolwer, W. (2010). Training of affect recognition in schizophrenia: Neurobiological correlates. *Soc Neurosciences*, 5(1), 92-104. doi: 10.1080/17470910903170269.
- Happe, F. G. (1994). An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J Autism Dev Disord*, 24(2), 129-154.
- Harrington, L., Langdon, R., Siegert, R. J., & McClure, J. (2005). Schizophrenia, theory of mind, and persecutory delusions. *Cognitive Neuropsychiatry*, 10(2), 87-104. doi: 10.1080/13546800344000327.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 19.
- Henderson, A. R. (2013). The impact of social cognition training on recovery from psychosis. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(5), 429-432. doi: 10.1097/YCO.0b013e3283642cf1.
- Hill, S. K., Bishop, J. R., Palumbo, D., & Sweeney, J. A. (2010). Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Experts Review of Neurotherapeutics*, 10(1), 43-57. doi: 10.1586/ern.09.143.
- Hirao, K., Miyata, J., Fujiwara, H., Yamada, M., Namiki, C., Shimizu, M. (2008). Theory of mind and frontal lobe pathology in schizophrenia: a voxel-based morphometry study. *Schizophrenia Research*, 105(1-3), 165-174. doi: 10.1016/j.schres.2008.07.021.
- Hodel, B., Brenner, H. D., Merlo, M. C., & Teuber, J. F. (1998). Emotional management therapy in early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*, 172(33), 128-133.
- Hoertnagl, C. M., & Hofer, A. (2014). Social cognition in serious mental illness. *Current Opinion in Psychiatry*, 27(3), 197-202. doi: 10.1097/YCO.0000000000000055.
- Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., & DeLisi, L. E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 78(1), 27-34. doi: 10.1016/j.schres.2005.05.010.
- Hogarty, G. E., & Flesher, S. (1999). Developmental theory for a cognitive enhancement therapy of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(4), 677-692.
- Holmen, A., Juuhl-Langseth, M., Thormodsen, R., Melle, I., & Rund, B. R. (2010). Neuropsychological profile in early-onset schizophrenia-spectrum disorders: measured with the MATRICS battery. *Schizophrenia Bulletin*, 36(4), 852-859. doi: 10.1093/schbul/sbn174.
- Horan, W. P., Green, M. F., DeGroot, M., Fiske, A., Helleman, G., Kee, K. (2012). Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 865-872. doi: 10.1093/schbul/sbr001.
- Horan, W. P., Kern, R. S., Shokat-Fadai, K., Sergi, M. J., Wynn, J. K., & Green, M. F. (2009). Social cognitive skills training in schizophrenia: an initial efficacy study of stabilized outpatients. *Schizophrenia Research*, 107(1), 47-54. doi: 10.1016/j.schres.2008.09.006.

- Inoue, Y., Yamada, K., Hirano, M., Shinohara, M., Tamaoki, T., Iguchi, H. (2006). Impairment of theory of mind in patients in remission following first episode of schizophrenia. *Eurean Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 256(5), 326-328. doi: 10.1007/s00406-006-0608-z.
- Irani, F., Seligman, S., Kamath, V., Kohler, C., & Gur, R. C. (2012). A meta-analysis of emotion perception and functional outcomes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 137(1-3), 203-211. doi: 10.1016/j.schres.2012.01.023.
- Jahshan, C., Heaton, R. K., Golshan, S., & Cadenhead, K. S. (2010). Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia. *Neuropsychology*, 24(1), 109-120. doi: 10.1037/a0016791.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J., & van Os, J. (2003). Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr Scand*, 108(2), 110-117.
- Keefe, R. S., Perkins, D. O., Gu, H., Zipursky, R. B., Christensen, B. K., & Lieberman, J. A. (2006). A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 88(1-3), 26-35. doi: 10.1016/j.schres.2006.06.041.
- Kerr, S. L., & Neale, J. M. (1993). Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance? *Journal of Abnormal Psychology*, 102(2), 312-318.
- Keshavan, M. S., Kulkarni, S., Bhojraj, T., Francis, A., Diwadkar, V., Montrose, D. M. (2010). Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients. *Frontiers of Human Neurosciences*, 3, 62. doi: 10.3389/neuro.09.062.2009.
- Kettle, J. W., O'Brien-Simpson, L., & Allen, N. B. (2008). Impaired theory of mind in first-episode schizophrenia: comparison with community, university and depressed controls. *Schizophrenia Research*, 99(1-3), 96-102. doi: 10.1016/j.schres.2007.11.011.
- Kinderman, P., Bentall, R.P. (1995). A new measure of causal locus: the internal, personal and situational attributions questionnaire. *Personality and Individual Differences*, 20, 261-264.
- 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. doi: 10.1016/j.schres.2009.12.015.
- Kohler, C. G., Walker, J. B., Martin, E. A., Healey, K. M., & Moberg, P. J. (2010). Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5), 1009-1019. doi: 10.1093/schbul/sbn192.
- Kucharska-Pietura, K., & Mortimer, A. (2013). Can antipsychotics improve social cognition in patients with schizophrenia? *CNS Drugs*, 27(5), 335-343. doi: 10.1007/s40263-013-0047-0.
- Kurtz, M. M. (2012). Cognitive remediation for schizophrenia: current status, biological correlates and predictors of response. *Experts Review of Neurotherapeutics*, 12(7), 813-821. doi: 10.1586/ern.12.71.

- Kurtz, M. M., & Richardson, C. L. (2012). Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(5), 1092-1104. doi: sbr036 [pii]10.1093/schbul/sbr036.
- Langdon, R., & Coltheart, M. (1999). Mentalising, schizotypy, and schizophrenia. *Cognition*, *71*(1), 43-71.
- Langdon, R., Still, M., Connors, M. H., Ward, P. B., & Catts, S. V. (2013). Attributional biases, paranoia, and depression in early psychosis. *British Journal of Clinical Psychology*, *52*(4), 408-423. doi: 10.1111/bjc.12026.
- Lee, R. S., Redoblado-Hodge, M. A., Naismith, S. L., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Hickie, I. B. (2013). Cognitive remediation improves memory and psychosocial functioning in first-episode psychiatric out-patients. *Psychological Medicine*, *43*(6), 1161-1173. doi: 10.1017/S0033291712002127.
- Leeson, V. C., Robbins, T. W., Franklin, C., Harrison, M., Harrison, I., Ron, M. A. (2009). Dissociation of long-term verbal memory and fronto-executive impairment in first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, *39*(11), 1799-1808. doi: 10.1017/S0033291709005935.
- Mancuso, F., Horan, W. P., Kern, R. S., & Green, M. F. (2011). Social cognition in psychosis: multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome. *Schizophrenia Research*, *125*(2-3), 143-151. doi: 10.1016/j.schres.2010.11.007.
- Mayer, J. D., Salovey, P., Caruso, D. R., & Sitarenios, G. (2001). Emotional intelligence as a standard intelligence. *Emotion*, *1*(3), 232-242.
- Mayer, J. D., Salovey, P., Caruso, D. R., & Sitarenios, G. (2003). Measuring emotional intelligence with the MSCEIT V2.0. *Emotion*, *3*(1), 97-105.
- Mazza, M., Lucci, G., Pacitti, F., Pino, M. C., Mariano, M., Casacchia, M. (2010). Could schizophrenic subjects improve their social cognition abilities only with observation and imitation of social situations? *Neuropsychological Rehabilitation*, *20*(5), 675-703. doi: 10.1080/09602011.2010.486284.
- Mazza, M., Pollice, R., Pacitti, F., Pino, M. C., Mariano, M., Tripaldi, S. (2012). New evidence in theory of mind deficits in subjects with chronic schizophrenia and first episode: correlation with symptoms, neurocognition and social function. *Rivista di Psichiatria*, *47*(4), 327-336. doi: 10.1708/1139.12561.
- McCleery, A., Ventura, J., Kern, R. S., Subotnik, K. L., Gretchen-Doorly, D., Green, M. F. (2014). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophrenia Research*. doi: 10.1016/j.schres.2014.04.039.
- McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *164*(12), 1791-1802. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07060906.
- Medalia, A., Revheim, N., & Herlands, T. (2002). *Remediation of cognitive deficits in psychiatric outpatients: A clinician's manual*. New York: Monteforte Medical Center Press.

- Mehta, U. M., Bhagyavathi, H. D., Thirhalli, J., Kumar, K. J., & Gangadhar, B. N. (2014). Neurocognitive predictors of social cognition in remitted schizophrenia. *Psychiatry Research, 219*(2), 268-274. doi: 10.1016/j.psychres.2014.05.055.
- Mehta, U. M., Thirhalli, J., Subbakrishna, D. K., Gangadhar, B. N., Eack, S. M., & Keshavan, M. S. (2013). Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia Research, 148*(1-3), 3-11. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.009.
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology, 23*(3), 315-336. doi: 10.1037/a0014708.
- Meyer, M. B., & Kurtz, M. M. (2009). Elementary neurocognitive function, facial affect recognition and social-skills in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 110*(1-3), 173-179. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.015.
- Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'Leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry, 56*(8), 749-754.
- Moritz, S., & Woodward, T. S. (2007). Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention. *Current Opinion in Psychiatry, 20*(6), 619-625. doi: 10.1097/YCO.0b013e3282f0b8ed00001504-200711000-00018.
- Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medicine Journal (Clin Res Ed), 295*(6600), 681-682.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 72*(1), 29-39. doi:10.1016/j.schres.2004.09.007.
- Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychology Review, 19*(3), 365-384. doi: 10.1007/s11065-009-9109-y.
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology, 11*(3), 437-446.
- Penades, R., Pujol, N., Catalan, R., Massana, G., Rametti, G., Garcia-Rizo, C. (2013). Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. *Biological Psychiatry, 73*(10), 1015-1023. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.017.
- Penn, D., Roberts, D. L., Munt, E. D., Silverstein, E., Jones, N., & Sheitman, B. (2005). A pilot study of social cognition and interaction training (SCIT) for schizophrenia. *Schizophrenia Research, 80*(2-3), 357-359. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.011.
- Penn, D. L., Roberts, D. L., Combs, D., & Sterne, A. (2007). Best practices: The development of the Social Cognition and Interaction Training program for schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Services, 58*(4), 449-451. doi: 10.1176/appi.ps.58.4.449.

- Penn, D. L., Sanna, L. J., & Roberts, D. L. (2008). Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(3), 408-411. doi: 10.1093/schbul/sbn014.
- Pickup, G. J., & Frith, C. D. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychological Medicine*, *31*(2), 207-220.
- Pousa, E., Duñó, R., Brébion, G., David, A.S., Ruiz, A.I., & Obiols, J.E. (2008). Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Research*, *158*(1), 1-10. doi: 10.1016/j.psychres.2006.05.018.
- Randall, F., Corcoran, R., Day, J. C., & Bentall, R. P. (2003). Attention, theory of mind, and causal attributions in people with persecutory delusions: A preliminary investigation. *Cognitive Neuropsychiatry*, *8*(4), 287-294. doi: 10.1080/135468000057.
- Rapoport, J. L., Addington, A., & Frangou, S. (2005). The neurodevelopmental model of schizophrenia: what can very early onset cases tell us? *Current Psychiatry Report*, *7*(2), 81-82.
- Rocha, N. B., & Queiros, C. (2013). Metacognitive and social cognition training (MSCT) in schizophrenia: a preliminary efficacy study. *Schizophrenia Research*, *150*(1), 64-68. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.057.
- Rodriguez-Sanchez, J. M., Ayesa-Arriola, R., Perez-Iglesias, R., Perianez, J. A., Martinez-Garcia, O., Gomez-Ruiz, E. (2013). Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: a 3-year follow-up study. *Schizophrenia Research*, *150*(1), 121-128. doi: 10.1016/j.schres.2013.06.042.
- Roth, R. M., Flashman, L. A., Saykin, A. J., McAllister, T. W., & Vidaver, R. (2004). Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *American Journal of Psychiatry*, *161*(1), 157-159.
- Russell, T. A., Green, M. J., Simpson, I., & Coltheart, M. (2008). Remediation of facial emotion perception in schizophrenia: concomitant changes in visual attention. *Schizophrenia Research*, *103*(1-3), 248-256. doi: 10.1016/j.schres.2008.04.033.
- Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M. C., Besche, C., & Widlocher, D. (1997). Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips. *Schizophrenia Research*, *25*(3), 199-209.
- Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L., & Twamley, E. W. (2013). Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(5), 979-992. doi: 10.1093/schbul/sbs080.
- Scherzer, P., Leveille, E., Achim, A., Boisseau, E., & Stip, E. (2012). A study of theory of mind in paranoid schizophrenia: a theory or many theories? *Frontiers in Psychology*, *3*, 432. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00432.
- Shryane, N. M., Corcoran, R., Rowse, G., Moore, R., Cummins, S., Blackwood, N. (2008). Deception and false belief in paranoia: modelling theory of mind stories. *Cognitive Neuropsychiatry*, *13*(1), 8-32. doi: 10.1080/13546800701748805.

- So, S. H., Garety, P. A., Peters, E. R., & Kapur, S. (2010). Do antipsychotics improve reasoning biases? A review. *Psychosomatic Medicine*, *72*(7), 681-693. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181e7cca6.
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., & van Engeland, H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *191*, 5-13. doi: 10.1192/bjp.bp.107.035899.
- Startup, H., Freeman, D., & Garety, P. A. (2008). Jumping to conclusions and persecutory delusions. *European Psychiatry*, *23*(6), 457-459. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.04.005.
- Tas, C., Danaci, A. E., Cubukcuoglu, Z., & Brüne, M. (2012). Impact of family involvement on social cognition training in clinically stable outpatients with schizophrenia -- a randomized pilot study. *Psychiatry Research*, *195*(1-2), 32-38. doi: 10.1016/j.psychres.2011.07.031.
- Thompson, A., Papas, A., Bartholomeusz, C., Allott, K., Amminger, G. P., Nelson, B. (2012). Social cognition in clinical "at risk" for psychosis and first episode psychosis populations. *Schizophrenia Research*, *141*(2-3), 204-209. doi: 10.1016/j.schres.2012.08.007.
- Thompson, A., Papas, A., Bartholomeusz, C., Nelson, B., & Yung, A. (2013). Externalized attributional bias in the Ultra High Risk (UHR) for psychosis population. *Psychiatry Research*, *206*(2-3), 200-205. doi: 10.1016/j.psychres.2012.10.017.
- Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R. (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(20), 5.
- Torgalsboen, A. K., Mohn, C., & Rishovd Rund, B. (2014). Neurocognitive predictors of remission of symptoms and social and role functioning in the early course of first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, *216*(1), 1-5. doi: 10.1016/j.psychres.2014.01.031.
- Ueland, T., & Rund, B. R. (2004). A controlled randomized treatment study: the effects of a cognitive remediation program on adolescents with early onset psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *109*(1), 70-74.
- Ueland, T., & Rund, B. R. (2005). Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis: a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *111*(3), 193-201. doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00503.x.
- van Hooren, S., Versmissen, D., Janssen, I., Myin-Germeys, I., a Campo, J., Mengelers, R. (2008). Social cognition and neurocognition as independent domains in psychosis. *Schizophrenia Research*, *103*(1-3), 257-265. doi: 10.1016/j.schres.2008.02.022.
- Ventura, J., Wood, R. C., Jimenez, A. M., & Helleman, G. S. (2013). Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophrenia Research*, *151*(1-3), 78-84. doi: 10.1016/j.schres.2013.10.015.
- Vesterager, L., Christensen, T. O., Olsen, B. B., Krarup, G., Melau, M., Forchhammer, H. B. (2012). Cognitive and clinical predictors of functional capacity in patients with first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *141*(2-3), 251-256. doi:10.1016/j.schres.2012.08.023.

- Vohs, J. L., Lysaker, P. H., Francis, M. M., Hamm, J., Buck, K. D., Olesek, K. (2014). Metacognition, social cognition, and symptoms in patients with first episode and prolonged psychoses. *Schizophrenia Research*, *153*(1-3), 54-59. doi: 10.1016/j.schres.2014.01.012.
- Williams, L. M., Whitford, T. J., Flynn, G., Wong, W., Liddell, B. J., Silverstein, S. (2008). General and social cognition in first episode schizophrenia: identification of separable factors and prediction of functional outcome using the IntegNeuro test battery. *Schizophrenia Research*, *99*(1-3), 182-191. doi: 10.1016/j.schres.2007.10.019.
- Wittorf, A., Giel, K. E., Hautzinger, M., Rapp, A., Schonenberg, M., Wolkenstein, L. (2012). Specificity of jumping to conclusions and attributional biases: a comparison between patients with schizophrenia, depression, and anorexia nervosa. *Cognitive Neuropsychiatry*, *17*(3), 262-286. doi: 10.1080/13546805.2011.633749.
- Wolwer, W., & Frommann, N. (2011). Social-cognitive remediation in schizophrenia: generalization of effects of the Training of Affect Recognition (TAR). *Schizophrenia Bulletin*, *37 Suppl 2*, S63-70. doi: 10.1093/schbul/sbr071.
- Wolwer, W., Frommann, N., Halfmann, S., Piaszek, A., Streit, M., & Gaebel, W. (2005). Remediation of impairments in facial affect recognition in schizophrenia: efficacy and specificity of a new training program. *Schizophrenia Research*, *80*(2-3), 295-303. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.018.
- Woodward, T. S., Mizrahi, R., Menon, M., & Christensen, B. K. (2009). Correspondences between theory of mind, jumping to conclusions, neuropsychological measures and the symptoms of schizophrenia. *Psychiatry Research*, *170*(2-3), 119-123. doi: 10.1016/j.psychres.2008.10.018.
- Woodward, T. S., Moritz, S., Cuttler, C., & Whitman, J. C. (2006). The contribution of a cognitive bias against disconfirmatory evidence (BADE) to delusions in schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(4), 605-617. doi: 10.1080/13803390590949511.
- Wyatt, R. J. (1991). Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *17*(2), 325-351.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *American Journal of Psychiatry*, *168*(5), 472-485. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060855.
- Wykes, T., Newton, E., Landau, S., Rice, C., Thompson, N., & Frangou, S. (2007). Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia: an exploratory randomized controlled trial. *Schizophrenia Research*, *94*(1-3), 221-230. doi: 10.1016/j.schres.2007.03.030.
- Yong, E., Barbato, M., Penn, D. L., Keefe, R. S., Woods, S. W., Perkins, D. O. (2014). Exploratory analysis of social cognition and neurocognition in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychiatry Research*, *218*(1-2), 39-43. doi: 10.1016/j.psychres.2014.04.003.

Zaytseva, Y., Burova, V., Garakh, Z., & Gurovich, I. Y. (2013). Attributional style in first episode of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders with and without paranoid ideation. *Psychiatria Danubina*, 25 Suppl 2, S329-331.

ANEXOS

ANEXO I

Artículo 1.

Fernandez-Gonzalo, S., Pousa, E., Jodar, M., Turon, M., Duño, R., & Palao, D. (2013). Influence of the neuropsychological functions in theory of mind in schizophrenia: the false-belief/deception paradigm. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 201(7), 609-613. doi: 10.1097/NMD.0b013e3182982d00.

Artículo 2.

Fernandez-Gonzalo, S., Jodar, M., Pousa, E., Turon, M., García, R., Hernandez Rambla, C., & Palao, D. (2014). Selective effect of neurocognition on different theory of mind domains in first-episode psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(8), 576-582.
doi: 10.1097/NMD.000000000000164.

Artículo 3.

Title: A new computerized cognitive and social cognition program specifically designed for patients with schizophrenia/schizoaffective disorder in early stages of illness: a pilot study.

Article Type: Research Article

Section/Category: Neuropsychology

Keywords: Cognitive remediation therapy, first-episode psychosis, emotional processing, theory of mind.

Corresponding Author: Mrs SOL FERNANDEZ-GONZALO

First Author: SOL FERNANDEZ-GONZALO

Order of Authors: SOL FERNANDEZ-GONZALO; Marc Turon; Merce Jodar; Esther Pousa; Carla Hernandez-Rambla; Rebeca Garcia; Diego Palao

Abstract: People with schizophrenia/schizoaffective disorders at early stages of the illness present cognitive and social cognition deficits that have a great impact in functional outcomes. Cognitive Remediation Therapy (CRT) has demonstrated consistent effect in cognitive performance, symptoms and psychosocial functioning. However, any CRT intervention or social cognition training have been specifically designed for first-episode psychosis patients. The aim of this pilot study is to assess the efficacy of a new computerized cognitive and social cognition program for patients with first-episode schizophrenia/schizoaffective disorder. A comprehensive assessment of clinical, social and non-social cognitive and functional measures was carried out in 53 participants before and after the 4-months treatment. General Linear Model of repeated measures analysis showed significant results in spatial span forwards, immediate and delayed logical memory, Pictures of Facial Affect (POFA) total score and POFA fear score. A trend to significance was observed in CPT Reaction time, Digit Backwards and STAI-Trait. None of these results were explained by medication, premorbid social functioning or psychopathological symptoms. This new computerized intervention results effective ameliorating visual attention, logical memory and emotional processing of negative emotions. Furthermore the intervention may improve processing speed, working memory and anxiety levels in first-episode schizophrenia/schizoaffective disorder patients.

*3. Title Page showing full Author and Address Details

A new computerized cognitive and social cognition program specifically designed for patients with schizophrenia/schizoaffective disorder in early stages of illness: a pilot study.

Sol Fernandez-Gonzalo, ^{a,d*} Marc Turon, ^{a,d} Merce Jodar, ^{b,d} Esther Pousa, ^{c,d} Carla Hernandez Rambla ^c, Rebeca García ^c, & Diego Palao, ^{c,e}.

a) Research Department. Foundation Parc Taulí. University Institute, Universitat Autònoma de Barcelona. Parc Taulí Sabadell, University Hospital, 08208, Sabadell, Barcelona, Spain.

b) Neurology Department Parc Taulí. Sabadell. University Hospital –Universitat Autònoma de Barcelona, International Excellence Campus, 08193 Bellaterra, Spain.

c) Mental Health Department, Parc Taulí. Sabadell. University Hospital – Universitat Autònoma de Barcelona, International Excellence Campus, 08193 Bellaterra, Spain.

d) Department of Clinical and Health Psychology, Psychopathology and Neuropsychology Research Unit. Universitat Autònoma de Barcelona, International Excellence Campus, 08193, Bellaterra, Barcelona, Spain.

e) Department of Psychiatry and Forensic Medicine. Universitat Autònoma de Barcelona. International Excellence Campus, 08193, Bellaterra, Barcelona, Spain

*Corresponding author at: Research Department. Fundació Parc Taulí, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Parc Taulí 1, 08208, Sabadell, Barcelona, Spain. Telf.: + 34 93 723 10 10 ext. 29702. Fax: + 34 937 175 067. E-mail address: msfernandez@tauli.cat (Sol Fernandez-Gonzalo)

1. INTRODUCTION

Cognitive impairments are considered a core feature in schizophrenia, being presented all over the course of the illness (Jahshan et al., 2010). First-episode schizophrenia patients present a medium-to-large effect deficit across all neurocognitive domains compared to controls (Mesholam-Gately et al., 2009). Despite this widespread cognitive pattern, attention, verbal memory and executive functions (EEFF) impairments seem to play a relevant role for clinical and functional outcomes at early stages of the illness (Bodnar et al., 2008; Torgalsboen et al., 2014).

Social Cognition has been the last aspect included in the wide range of altered neurocognitive domains in schizophrenia. Social cognition refers to the mental operations underlying social behavior and it is understood as a multidimensional construct that comprises emotional processing, social perspective and knowledge, attributional bias and theory of mind (ToM) (Green et al., 2008; Penn et al., 2008)

As well as in chronic people with schizophrenia, impairments in emotional recognition (Amminger, 2012; Horan et al., 2012) and ToM (Bora, 2012) have been described in first-episode patients. Furthermore, although attributional biases have been less studied at early stages of the illness, external attributional biases have been already observed in first-episode psychosis subjects (Thompson et al., 2013).

Evidence suggests that both cognitive and social cognition impairments influence the social functioning and daily life of patients at early phases of the illness (Allot, 2011) as well as in chronic patients (Hoertnagl and Hofer, 2014). These findings highlight the importance of considering neurocognitive deficits as targets for remediation with the final objective of enhancing the improvement of functional outcomes in these patients. Due to the limited effect that pharmacological treatments have shown ameliorating cognitive and social cognition deficits,(Hill et al., 2010; Kucharska-Pietura and Mortimer, 2013) different non-pharmacological therapies have been long considered. Cognitive remedation therapy (CRT) is an evidence-based treatment that seems to positively impact on neurocognitive impairments as well as in functional outcomes in schizophrenia (Wykes et al., 2011). CRT has resulted to be effective beyond age, gender or previous cognitive

impairment of participants, type of CRT program and duration of therapy, although baseline symptoms and strategic approach CRT seem to modulate the effect of CRT in neurocognitive alterations (Wykes et al., 2011). Different authors have demonstrated that patients with an early onset of the illness may also benefit cognitively and functionally from CRT (Ueland and Rund, 2005; Wykes et al., 2007; Lee et al., 2013). The effect of CRT on social cognition has been also observed in first-episode schizophrenia patients. Applying the Cognitive Enhancement Therapy (CET), a CRT approach that includes computerized exercises of CRT and social-cognitive group sessions, Eack et al. (2007) found larger differential improvements in the ability to understand and manage emotions as well as in the ability to use emotions to facilitate thinking and decision-making in the CET group. After two years of treatment, the CET group showed improvements in neurocognition and social cognition (Eack et al., 2009), which were related with the improvement and maintenance of functional outcomes one year after treatment (Eack et al., 2010a; Eack et al., 2011). Furthermore, cognitive improvement was associated with preserving grey matter volume in different brain regions in CET group (Eack et al., 2010b). Although authors did not comprehensively explore the effect of CET in different social cognition abilities, they demonstrated the impact of a CRT program that includes cognitive and social cognition abilities training in first-episode schizophrenia patients. Taking into account these findings, the administration of CRT at early stages has been suggested to play a “protective” role in neurocognitive and functional impairments of schizophrenia patients (Barlatti et al., 2012).

In the last decade different specific social cognitive trainings (SCT) have been developed for patients with psychosis and, although further research is needed, positive results have been observed (Kurtz and Richardson, 2012; Henderson, 2013). SCT seem to impact in ToM alterations (Wolwer and Frommann, 2011; Bechi et al., 2012), emotional processing deficits, attributional biases (Penn et al., 2007) as well as functional outcomes (Wolwer and Frommann, 2011; Tas et al., 2012). Although some studies have been carried out using SCT in first episode schizophrenia, to date there have been no SCT programs specifically designed for patients at early stages of psychosis. First-episode schizophrenia/schizoaffective disorder patients present specific characteristics such as younger age, lower level of cognitive dysfunction, emotional status related to the recent diagnosis or reluctance to treatment that have to be considered. Attending to the promising results of Eack et al. (2007, 2009, 2010a), developing a specific cognitive and social cognition training for first-episode psychosis patients may improve and even prevent cognitive, social cognition and functional alteration in schizophrenia patients.

The NeuroPersonalTrainer® is a neurocognitive rehabilitation platform, initially developed for acquired brain injury patients by Guttmann Institute. This platform has been specifically modified and adapted to treat first-episode psychosis patients' neuropsychological needs, developing the NeuroPersonalTrainer-Mental Health (NPT-MH). NPT-MH incorporates multiple computer exercises of cognition, including a new social cognition module that has been specifically created by clinical professionals for this population. All exercises present different levels of complexity, allowing the design of individualized and personalized cognitive rehabilitation sessions adapted to the patient's cognitive profile. Due to the cognitive, emotional and motivational specific characteristics of first-episode schizophrenia/schizoaffective disorder patients, NPT-MH could be a suitable cognitive rehabilitation training to implement at early stages of psychosis.

The main objective of this study is to explore the efficacy of this new computerized cognitive and social cognition program (NPT-MH) specifically designed for patients with schizophrenia/schizoaffective disorder in early stages of illness in terms of cognitive, social cognition, clinical and functional improvement.

2. METHODOLOGY

2.1 Participants and Procedure

53 participants were recruited from the outpatient service of the Mental Health Department of the Parc Taulí Hospital. Patients were included if they met the following inclusion criteria: (1) lifetime history of a single episode of schizophrenia/schizoaffective disorder according to the DSM-IV criteria, with less than 5 years of evolution; (2) No changes in antipsychotic medication during the month prior to the study recruitment; (3) Clinical stability defined as being an outpatient for at least the previous 4 weeks to the study, score less than 4 in the P1, P2 and P3 items of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Andreasen et al., 2005) and score less than 4 in the Calgary Depression Scale (Addington et al., 1990). Participants were excluded if they (1) had IQ < than 70, (2) had history of brain damage or (3) were abusing substances (except nicotine or caffeine) for at least 12 months prior to study enrollment. All participants were informed about the characteristics of the study and all of them signed an informed consent prior to participation. The study was approved by the Ethical Committee of the Taulí hospital.

An expert psychiatrist interviewed each patient using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) (A.P.A., 1994) for diagnosis, reviewed the medical records, confirmed the inclusion and exclusion criteria, administered clinical scales and controlled pharmacological treatment. Two expert neuropsychologists administered and corrected the neurocognitive assessment (neuropsychological tests and social cognition tasks). Mood, social functioning and quality of life scales were administered by a clinical psychologist.

Upon recruitment participants were randomized between the NPT-MH and a non-specific computer training group (control group). Clinical, cognitive, social cognition and functional measures were assessed at baseline (along the 4 weeks prior to treatment) and post-treatment (along the 4 weeks after treatment).

2.2. Assessments

2.2.1 Neuropsychological measures

An extensive neuropsychological exploration was carried out in every patient. Attention was assessed by the Digits forward subtest from the WAIS-III (Wechsler, 1999), Spatial span forward of the Wechsler Memory Scale (WMS-III) (Wechsler, D. 2004) and the index of maintained attention from the Conners Continuous Performance Test-II (CPT-II) (Conners, 2000); the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Rey, 1964), Logical Memory and Visual Reproduction subtests (VR) of the WMS-III were used respectively for the assessment of verbal learning and memory and visual memory; processing speed was assessed by the index of reaction time from the CPT-II and Trail Making Test (TMT) part A (Reitan and Wolfson, 1985); Digits backward subtest of the WAIS-III and Spatial span backward subtest of the WMS-III were applied in order to explore working memory; EEF (flexibility, inhibition, verbal fluency and planning and problem solving) were also assessed with the TMT part B, Stroop Word and Color Test (Golden, 2001), the PMR, Spanish version of the Verbal Fluency Test (Artiola and Fortuny, 1999), and the Total Move and Problem Solving Time indexes from the Tower of London (TOL) (Shallice, 1982) respectively. All neuropsychological data was collected in raw scores. In all tests increased scores meant better performance, except for TMT and Reaction Time of CPT-II.

2.2.2 Social Cognition measures

Three different aspects of Social Cognition were assessed: emotional processing, ToM and attributional bias.

Emotional processing was measured by the Pictures of Facial Affect (POFA) (Ekman, 1976). In this task patient has to recognize six basic emotions (happiness, sadness, anger, fear, disgust, and surprise) in 60 male and female faces, scoring 0 (wrong answer) or 1 (correct answer) for each face.

Three different ToM tasks (2 cognitive and 1 affective) were administered to all participants. The first ToM task consisted of 4 classic false belief/deception stories. The "Sally & Anne" (Baron-Cohen et al., 1985) and "The Box of Chocolate" stories (Happe, 1994) were applied to assess first order ToM abilities, and "The Burglar" (Happe, 1994) and "The Ice-Cream Van" (Baron-Cohen, 1989) for the second order ToM skills. Stories were read aloud by the examiner, and subjects were asked to listen and subsequently answer a ToM question and a control question. Both questions were scored 0 (wrong answer) or 1 (correct answer). So as to avoid a possible learning effect two homologous false belief/deception first order ToM stories ["The cigarettes" (Happe, 1994) and "The piggy bank" (Frith and Corcoran, 1996)] and second order ToM stories ["The train station" and "The Coke" (Frith and Corcoran, 1996)] were administered in the post-treatment assessment. The second cognitive ToM task was the Hinting Task (Corcoran et al., 1995). In this task patients needed to understand indirect speech and infer the mental state of one character to answer the ToM question. We selected and administered 3 of the 10 stories of the Hinting task at baseline in order to reduce assessment duration. 3 homologous stories were selected for the post-treatment assessment to avoid learning effect. In both cases, total score of the task was 6. The Reading the Mind in the Eyes Test (RMET) (Baron-Cohen et al., 2001) was the third administered ToM task. This affective ToM task contains 36 male and female eyes pictures with 4 answers multiple choices for each item. Patients had to infer mental states through gaze choosing 1 of the 4 possible answers. Total score of the tasks is 36, giving 1 point to every correct answer and 0 to the fail.

Attributional biases were assessed using The Internal, Personal and Situational Attributions Questionnaire (IPSAQ) (Kinderman, 1995). This questionnaire was designed to assess the extent to which individuals attribute negative and positive events to different attributional loci. The scale consists of 32 social items describing 16 positive and 16 negative events. Patients are asked to generate the most likely cause of each event and to state whether the cause is due to self, other people or circumstances. Six subscale scores are generated (number of positive events attributed to self, other people, and circumstances; and corresponding scores for negative events) and these are used to calculate two composite scores: externalizing bias (EB) and personalizing bias (PB).

2.2.3 Clinical and Functional measures

Severity of clinical symptoms was rated with the *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)*. Anxiety levels were measured with the state part of the State-trait Anxiety Inventory (STAI-trait) (Spielberger, 1983). In both scales decreased score meant a better clinical status. As functional measures instruments Social Functioning Scale (SFS) (Birchwood, 1990), and Quality of Life Interview (QoLI) (Lehman, 1988) were administered. In both scales increased scores meant better functioning and quality of life.

2.2.4 Other measures

Socio-demographic variables (age, gender and years of education) were also collected. Furthermore, important clinical and functional data were also registered: type of diagnosis, years of illness duration, type of medication, dose of antipsychotic medication (converted to chlorpromazine equivalents), intellectual functioning, as obtained through the abbreviated form of Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) (Blyler et al., 2000), the Premorbid Adjustment Scale (PAS) (Cannon-Spoor et al., 1982) and the Global Assessment of Functioning (GAF) (Hall, 1995).

2.3. Training

The NPT-MH includes two rehabilitation modules: the Cognition module that comprises attention, memory and executive function tasks with different levels of complexity; the Social Cognition module (Caballero-Hernández, 2014), which allows working different aspects of emotional processing, theory of mind and cognitive biases through 43 multimedia-based tasks. Social cognition module includes different tutorials and warnings that constantly facilitate strategies and specific information to the patient in order to improve his/her social cognitive skills. Cognitive exercises have been adapted and modified to first-episode psychotic patients' needs. The whole Social Cognition Module, including tutorials, warnings, tasks, selection of pictures, video scripts and supervision of video recording with real actors, has been specifically designed and created for psychotic patients in early stages of the illness by experts psychologists and neuropsychologists. See figure 1.

Each rehabilitation session with NPT-MH was individualized and tailored to the needs of each patient. The selection of tasks and difficulty level in each treatment session was daily scheduled by an expert neuropsychologist based on the participant cognitive profile, obtained during the baseline neurocognitive assessment, and in his/her tasks performance in previous treatment sessions. Considering the influence of the CRT with strategic approach in neurocognitive improvements

(Wykes et al., 2011), during treatment sessions the same neuropsychologist offered individualized strategies to each patient in order to enhance the acquisition of cognitive and social cognition skills.

To avoid the potential acquisition of cognitive abilities associated with using computers, non-specific computer training was developed for the control group. Computer tasks were divided in a) an office course focused in text editing, spreadsheet management and creation of dynamic presentations, b) playing non-specific internet games previously selected by therapists and c) watching documentary videos about the functioning of the brain and human body.

Both trainings were administered in 1-hour sessions, twice per week during, approximately 4-5 months. A room was specifically set up for the study with 6 computers, allowing the administration of the trainings to 6 participants at the time. In every session of both trainings each participant worked individually in his/her own computer. A neuropsychologist was always guiding sessions in both groups.

2.4. Statistical analysis

All variables were analyzed using a General Linear Model (GLM) of repeated measures, with factors time (pre- and post-treatment) and group (NPT-MH and control). As differences in PAS were found between groups, baseline PAS as well as baseline psychotic symptoms (PANSS total score) and antipsychotic drugs doses were introduced as covariates in all models. Significant interactions ($p < 0.05$) or trend to significance (< 0.08) were further examined with Bonferroni post-hoc comparison. Effect sizes are reported with partial eta squared, where 0.009 corresponds to a small effect, 0.058 a medium effect and 0.137 a large effect (Cohen, 1988).

Since psychotic symptoms tend to wax and wane in first-episode schizophrenia/schizoaffective during the first years of evolution, a PANSS change score (PANSS post-treatment - PANSS pre-treatment) was created in order to control its effect in relation to the intervention. Lineal regression models including the PANSS change score as an independent variable were performed for every cognitive, social cognition, clinical and functional change score in which an interaction was found.

3. RESULTS

Main clinical and social characteristics of the sample are summarized in Table 1. Participants (NPT-MH group - Control group) were taking the following medication: Conventional antipsychotic (21.4% - 0%), atypical antipsychotic (96.4% - 100%), mood stabilizers (7.1% - 20%), SSRIs (18.8% - 8%), dual antidepressants (0% - 4%), tricyclic antidepressants (0% - 4%), other antidepressants (7.1% - 4%), anticholinergic drugs (3.6% - 8%), benzodiazepines (21.4% - 12%). Significant differences between groups were only found in conventional antipsychotic medication ($\chi^2=6.04$, $p=0.01$). No significant differences in doses of antipsychotic medication converted to chlorpromazine equivalents were observed between the NPT-MH group (269.73 ± 195.23) and the Control group (244.07 ± 202.58). In total, 40 participants completed the study. Participants that did not achieve a minimum of 15 hours of training were excluded from the final analysis. Mean of training hours were 30.7 (8.8) for the NPT-MH group and 27.1 (9.8) for the control group. Dropout rates (24.5%) were similar in both groups (7 participants in experimental group and 6 in control group) and were explained by clinical instability (5.6%), less than 15 hours of treatment (3.7%) voluntary withdrawal (13.2%) and return to work or school (1.9%).

3.1. Efficacy results in cognitive and social cognition outcomes.

Means, main effects and interactions of cognitive and social cognition variables are shown in Table 2. Time x group interaction was found in the following variables:

Spatial Span Forwards. The NPT-MH group, but not the Control group, increased scores from pre to post (NPT-MH; $p=0.002$, Control; $p=0.71$). Thus, the NPT-MH group showed greater Spatial Span Forwards values than the Control group at post ($p=0.013$).

Immediate Logical Memory. The NPT-MH group increased values from pre to post (NPT-MH; $p<0.0001$, Control; $p=0.11$), resulting in greater Immediate Logical Memory scores in the NPT-MH group than the Control group at post ($p=0.01$).

Delayed Logical Memory. While both groups increased from pre to post (NPT-MH; $p<0.0001$, Control; $p=0.033$), the NPT-MH group showed higher, but non-significant ($p=0.09$) Delayed Logical Memory values than the Control group at post.

TMT-B. The Control group ($p < 0.0001$), but not the NPT-MH group ($p = 0.13$), decreased values from pre to post. In addition, there was a trend towards greater values in the Control group as compared with the NPT-MHA group at pre ($p = 0.08$) but not at post ($p = 0.86$).

POFA total score. While both groups increased from pre to post (NPT-MH; $p < 0.0001$, Control; $p = 0.038$), the NPT-MH group showed great POFA total score ($p = 0.025$) than the Control group at post. Every emotion was separately analyzed. A time x group interaction was found in POFA_Fear. Thus, the NPT-MH group increased values from pre to post ($p = 0.005$) while the Control results did not change ($p = 0.75$).

A trend towards a time x group interaction was observed in the following variables:

Digits Backward. While the NPT-MH group increased values from pre to post ($p = 0.056$), the Control group showed lower values ($p = 0.43$), resulting in greater Digits Backwards in the NPT-MH group than in the control group at post ($p = 0.01$).

CPT-II Reaction time. The NPT-MH group showed non-significant decreased values ($p = 0.15$) from pre to post while the Control group increased (non-significantly; $p = 0.19$) CPT-II reaction time scores.

In all cases eta squared showed a medium-large effect size for the interaction.

Lineal regression analysis showed that PANSS change score was not associated to any of the following change scores: Digits backward ($B = -0.04$; $p = 0.1$), Spatial span forward ($B = -0.02$; $p = 0.6$), CPT-II reaction time ($B = 0.82$; $p = 0.4$), Immediate ($B = -0.2$; $p = 0.1$) and Delayed ($B < 0.01$; $p = 0.9$) Logical Memory, TMT-B ($B = 0.9$; $P = 0.1$) POFA total ($B = -0.1$; $p = 0.4$) or POFA_Fear ($B = 0.04$; $p = 0.3$).

3.2. Efficacy results in clinical and functional outcomes.

Means, main effects and interaction of clinical and functional variables are shown in Table 3. No time x group interaction was observed in psychotic symptoms or functional outcomes. However, there was a trend towards a time x group interaction in STAI-Trait. Thus, while the NPT-MH group values decreased from pre to post treatment (NPT-MH; $p = 0.001$), the Control group showed no change ($p = 0.44$). Eta squared showed a medium-large effect size for the interaction.

Lineal regression analysis showed that PANSS change score was not related to STAI-trait change score ($B = 0.3$; $p = 0.1$).

4. DICUSION

This pilot study provides initial evidence for the efficacy of a new computerized cognitive and social cognition program specifically designed for patients with schizophrenia/schizoaffective disorder at an early stage of the illness. After treatment, participants that received the NPT-MH training showed greater improvement in visual attention, logical memory, and emotional processing than those in the control group. Moreover, administration of the NPT-MH program seemed to have a beneficial impact in verbal working memory and processing speed as well as in anxiety levels in first-episode schizophrenia/schizoaffective disorder patients.

Administration of CRT to schizophrenia patients in general has been associated with enhancement of basically every cognitive domain (Wykes et al., 2011). However, although CRT efficacy in first-episode samples is a recent research field, results do not seem to be so generalized (Wykes et al., 2007). Verbal learning and memory, specifically immediate verbal memory, has been reported to be sensitive to CRT in first-episode psychosis patients (Eack et al., 2009; Lee et al., 2012). In this study the NPT-MH group significantly improved immediate logical memory with a moderate to large effect size and showed greater delayed logical memory after treatment. However, the NPT-MH group did not improve scores in immediate verbal declarative memory measures. Immediate verbal memory can be influenced by attention, encoding and retrieval processes as well as logical memory requires a higher executive component, since information has to be well organized and contextualized to be properly stored. Thus, the NPT-MH training did not have a direct effect in learning and verbal memory per se, but improved executive aspects related to memory. In the same way, CRT in first-episode psychotic patients has shown to be effective enhancing executive functions such as cognitive flexibility (Wykes et al., 2007; Eack et al., 2009) and planning (Eack et al., 2009). Lee et al (2012) initially found a positive impact of CRT in attention and working memory in first-episode patients that disappeared after controlling for diagnosis and baseline attention/working memory. In our study, even when controlling for baseline functional status, baseline psychotic symptoms and doses of antipsychotic, the NPT-MH participants significantly improved visual attention after treatment as compared with the control group and a trend towards a positive benefit was observed for verbal working memory. In Lee et al., (2012) lack of CRT efficacy in attention and working memory could be explained by the mixed psychiatric sample used, which included first-episode major depression and first-episode psychosis. Differences in cognitive profile and its course after first-episode major depression or psychosis could explain positive, but different, CRT effects in both disorders. Altogether results suggest that CRT in first-episode psychosis could have an impact in cognitive alterations related to frontal lobe dysfunction such as attention and executive function, including

working memory. NPT-MH training did not show an impact in some executive functions, but it did in frontal-lobe-related cognitive functions such as attention, immediate verbal memory and working memory. CRT effect in processing speed has been also observed in first-episode schizophrenia patients (Bowie et al., 2014). NPT-MH participants decreased time reaction values while the control group increased them, although post-hoc analysis resulted non-significant. The reaction time of the CPT-II was used in the present study as a speed processing measure, although the effect of CRT in this task in schizophrenia patients remains unclear (Wykes et al., 2011). Other speed processing measures in this study did not significantly change after treatment and, although it cannot be concluded that NPT-MH impacted in speed processing, a possible effect in this cognitive function cannot be neither excluded.

Unexpectedly, a significant improvement in TMT-B was found in the control group and this was not explained by the evolution of clinical symptoms. TMT-B is an executive task used as a measure of cognitive flexibility. These results could be influenced by the trend towards significance in the TMT-B between groups at baseline. It could also be explained by the fact that the control group in this study was an active group. Thus control participants performed different stimulating and educational activities that could, somehow, have an impact in their cognitive functions. Previous studies have shown that non-specific computerized games may have some impact in working memory and reaction time in first-episode schizophrenia patients (Dang et al., 2014) Nevertheless, in this study TMT-B was the only cognitive measure that showed a significant improvement in the control group, and no other change in cognitive, social cognition or clinical outcome were related to control group training.

One of the main findings of this study was the impact of the NPT-MH program in emotional processing. NPT-MH participants significantly improved their general ability for recognizing facial expressions. A more detailed analysis by specific emotions showed that this improvement was related to a greater performance in recognizing fear. Both, chronic and first-episode schizophrenia patients present difficulties identifying facial emotions (Kohler et al., 2010; Daros et al., 2014), specifically distinguishing negative emotions (Goghari and Sponheim, 2013; Daros et al., 2014), and this deficit has been related with functionality (Fett et al., 2011). Although more evidence is needed to conclude that emotional recognition is amenable to change after social cognition training (Henderson, 2013), our results support previous findings (Eack et al., 2009; Gil-Sanz et al., 2014) , suggesting that emotional processing could be modified by CRT, even at early stages of the illness. No other significant effect in social cognition measures were found with the NPT-MH training. ToM

and to a less degree, attributional biases have been found to improve after SCT in schizophrenia patients (Penn et al., 2007; Wolwer and Frommann, 2011; Bechi et al., 2012), but, to our knowledge, CRT or SCT effects in these social cognition domains in first-episode psychosis have not been yet studied. Our negative results, regarding the improvement of ToM or attributional biases, suggests a lack of impact of NPT-MH program in these variables, although the small sample size and the theory of mind measures that were used in this pilot study should also be considered.

In this study, the administration of the NPT-HM program did not show any effect on psychotic symptoms as it has been observed using other CRT interventions (Eack et al., 2009). However, NPT-MH training seemed to have a potential impact in affective clinical symptoms, decreasing anxiety levels of participants. Similar results were found by Eack et al. (2009) and authors suggested that, attending to the first-episode psychotic patients characteristics, decreasing anxiety levels could be a possible mediator between CRT and functional improvement (Eack et al., 2011). Not only clinical, but cognitive mediators of functional improvement have been previously described. Gains in executive functions (Wykes et al., 2007), memory (Lee et al., 2013) and social cognition (Eack et al., 2011) related to CRT have been associated with functional outcome at early stages of the illness. In fact, improvement of social functioning after CRT has been observed in these patients (Eack et al., 2009; Lee et al., 2013). NPT-MH training did not show any direct impact in functional measures, but it did in some cognitive and social cognition domains as potential mediators related to functional enhancement. Considering the symptom variations and the emotional status at first-episode psychotic stages, a longer period of time could be needed to observe a translation of cognitive and social cognition gains into a real functional improvement. Thus, studying the follow up outcomes of our sample should be needed to clarify if gains associated to NPT-MH training generalize to social functioning.

Several limitations in the present study should be considered. First, the sample size could have decreased the significance of some results. Second, both schizophrenia and schizoaffective disorder subjects were included and this aspect should be considered for results interpretation. Finally, as first-episode psychotic patients tend to show variations in clinical symptoms, a third control group with treatment as usual could clarify the effect of the NPT-MH training. However, as suggested by Wykes et al. (2011) it must be considered that an active instead of treatment as usual control group was used in this pilot study, as it has been. Considering that results of this research have to be understood in the context of a pilot study, NPT-MH seemed to have a moderate-large effect in important aspects of cognition and social cognition that could influence functional outcome at the

long term in first-episode schizophrenia/schizoaffective disorder patients. Futures studies including larger samples and long-term follow up should be carried out to further determinate the efficacy of NPT-MH training in early stages of psychosis.

Although the cognitive profile of impairment in first-episode schizophrenia patients seems to be generalized, immediate verbal memory, followed by speed processing have been suggested as the largest impaired domains (Mesholam-Gately et al., 2009). Working memory and social cognition alterations could be more preserved at early stages, deteriorating in the illness course (McCleery et al., 2014). Cognitive and social cognition alterations have been related to a decreasing social functioning in first-episode schizophrenia patients (Vesterager et al., 2012). In this line, a CRT intervention that would impact those cognitive and social cognition domains could improve and even prevent further cognitive and functional alterations in schizophrenia patients.

Acknowledgment: The support from the others NPT-MH group collaborators (Jose M^a Cañete, Ferran Aliaga, Carolina Palma y Cristina Torres from the Mataró Hospital, Josep M^a Crosas from the Taulí Hospital and Teresa Roig and Rocío Sanchez-Carrión from the Institut Guttmann) is greatly acknowledge. This study has been funded by La Fundació Marató TV3

REFERENCES

- A.P.A, 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4ed, Washington, DC.
- Achim, A.M., Ouellet, R., Roy, M.A., Jackson, P.L., 2012. Mentalizing in first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 196, 207-213.
- Addington, D., Addington, J., Schissel, B., 1990. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 3, 247-251.
- Allot, K., Liu, P., Proffitt, T.M., Killackey, E, 2011. Cognition at illness onset as a predictor of later functional outcome in early psychosis: systematic review and methodological critique. *Schizophr Res* 125, 221-235.
- Amminger, G.P., Schäfer M.R., Klier, C.M., Schlögelhofer, M., Mossaheb, N., Thompson, A., Bechdorf, A., Allott, K., McGorry, P.D., Nelson, B., 2012. Facial and vocal affect perception in people at ultra-high risk of psychosis, first-episode schizophrenia and healthy controls. *Early Intervention in Psychiatry* 6, 450-454.
- Andreasen, N.C., Carpenter, W.T., Jr., Kane, J.M., Lasser, R.A., Marder, S.R., Weinberger, D.R., 2005. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162, 441-449.
- Artiola i Fortuny, L., Hermsillo Romo, D., Heaton, R.K., Pardee III, R.E., 1999. Manual de normas y procedimientos para la batería neuropsicológica en español. m Press, Tucson, AZ.
- Barlatti, S., De Peri, L., Deste, G., Fusar-Poli, P., Vita, A., 2012. Cognitive remediation in the early course of schizophrenia: a critical review. *Curr Pharm Des* 18, 534-541.
- Baron-Cohen, S., 1989. The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *J Child Psychol Psychiatry* 30, 285-297.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A.M., Frith, U., 1985. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition* 21, 37-46.
- Baron-Cohen, S., 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. *J Child Psychol Psychiatry* 42, 241-251.
- Bechi, M., Riccaboni, R., Ali, S., Fresi, F., Buonocore, M., Bosia, M., Cocchi, F., Smeraldi, E., Cavallaro, R., 2012. Theory of mind and emotion processing training for patients with schizophrenia: preliminary findings. *Psychiatry Res* 198, 371-377.
- Birchwood, M., Smith, J., Cochrane, R., Wetton, S., Copestake, S., 1990. The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. *The British Journal of Psychiatry* 157, 853-859.
- Blyler, C.R., Gold, J.M., Iannone, V.N., Buchanan, R.W., 2000. Short form of the WAIS-III for use with patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 46, 209-215.

- Bodnar, M., Malla, A., Jooper, R., Lepage, M., 2008. Cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 193, 297-304.
- Bora, E., Pantelis, C., 2012. Theory of mind impairment 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* 144, 31-36.
- Bowie, C.R., Grossman, M., Gupta, M., Oyewumi, L.K., Harvey, P.D., 2014. Cognitive remediation in schizophrenia: efficacy and effectiveness in patients with early versus long-term course of illness. *Early Interv Psychiatry* 8, 32-38.
- Caballero-Hernández, R., Vila-Forcen, A., Fernandez-Gonzalo, S., Martínez-Moreno, J.M., Turon, M., Sánchez-Carrión, R., Gómez, E.J. , 2014. Video-Based Tasks for Emotional Processing Rehabilitation in Schizophrenia. XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013 IFMBE Proceedings 41, 1779-1782.
- Cannon-Spoor, H.E., Potkin, S.G., Wyatt, R.J., 1982. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 8, 470-484.
- Cohen, J., 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.*, 2 ed. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.
- Conners, C.K., 2000. *Conners' Continuous Performance Test II: Computer Program for Windows Technical Guide and Software Manual.* : . MHS Staff. (Eds.) Multi-Health Systems, North Tonawanda, NY.
- Corcoran, R., Mercer, G., Frith, C.D., 1995. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 17, 5-13.
- Dang, J., Zhang, J., Guo, Z., Lu, W., Cai, J., Shi, Z., Zhang, C., 2014. A pilot study of iPad-assisted cognitive training for schizophrenia. *Arch Psychiatr Nurs* 28, 197-199.
- Daros, A.R., Ruocco, A.C., Reilly, J.L., Harris, M.S., Sweeney, J.A., 2014. Facial emotion recognition in first-episode schizophrenia and bipolar disorder with psychosis. *Schizophr Res* 153, 32-37.
- Eack, S.M., Greenwald, D.P., Hogarty, S.S., Cooley, S.J., DiBarry, A.L., Montrose, D.M., Keshavan, M.S., 2009. Cognitive enhancement therapy for early-course schizophrenia: effects of a two-year randomized controlled trial. *Psychiatr Serv* 60, 1468-1476.
- Eack, S.M., Greenwald, D.P., Hogarty, S.S., Keshavan, M.S., 2010a. One-year durability of the effects of cognitive enhancement therapy on functional outcome in early schizophrenia. *Schizophr Res* 120, 210-216.
- Eack, S.M., Hogarty, G.E., Cho, R.Y., Prasad, K.M., Greenwald, D.P., Hogarty, S.S., Keshavan, M.S., 2010b. Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 67, 674-682.
- Eack, S.M., Hogarty, G.E., Greenwald, D.P., Hogarty, S.S., Keshavan, M.S., 2007. Cognitive enhancement therapy improves emotional intelligence in early course schizophrenia: preliminary effects. *Schizophr Res* 89, 308-311.

Eack, S.M., Pogue-Geile, M.F., Greenwald, D.P., Hogarty, S.S., Keshavan, M.S., 2011. Mechanisms of functional improvement in a 2-year trial of cognitive enhancement therapy for early schizophrenia. *Psychol Med* 41, 1253-1261.

Ekman, P., Friesen, W., 1976. *Pictures of facial affect*. Consulting Psychologist Press, Palo Alto, CA.

Fett, A.K., Viechtbauer, W., Dominguez, M.D., Penn, D.L., van Os, J., Krabbendam, L., 2011. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 573-588.

Frith, C.D., Corcoran, R., 1996. Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia. *Psychol Med* 26, 521-530.

Gil-Sanz, D., Fernandez-Modamio, M., Bengochea-Seco, R., Arrieta-Rodriguez, M., Perez-Fuentes, G., 2014. Efficacy of the Social Cognition Training Program in a sample of schizophrenic outpatients. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 1-27.

Goghari, V.M., Sponheim, S.R., 2013. More pronounced deficits in facial emotion recognition for schizophrenia than bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 54, 388-397.

Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R., 2008. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* 34, 1211-1220.

Hall, R.C., 1995. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics* 36, 267-275.

Happe, F.G., 1994. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J Autism Dev Disord* 24, 129-154.

Henderson, A.R., 2013. The impact of social cognition training on recovery from psychosis. *Curr Opin Psychiatry* 26, 429-432.

Hill, S.K., Bishop, J.R., Palumbo, D., Sweeney, J.A., 2010. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother* 10, 43-57.

Hoertnagl, C.M., Hofer, A., 2014. Social cognition in serious mental illness. *Curr Opin Psychiatry* 27, 197-202.

Horan, W.P., Green, M.F., DeGroot, M., Fiske, A., Helleman, G., Kee, K., Kern, R.S., Lee, J., Sergi, M.J., Subotnik, K.L., Sugar, C.A., Ventura, J., Nuechterlein, K.H., 2012. Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr Bull* 38, 865-872.

Jahshan, C., Heaton, R.K., Golshan, S., Cadenhead, K.S., 2010. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia. *Neuropsychology* 24, 109-120.

Kettle, J.W., O'Brien-Simpson, L., Allen, N.B., 2008. Impaired theory of mind in first-episode schizophrenia: comparison with community, university and depressed controls. *Schizophr Res* 99, 96-102.

- Kinderman, P., Bentall, R.P., 1995. A new measure of causal locus: the internal, personal and situational attributions questionnaire. *Personality and Individual Differences* 20, 261-264.
- 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. *Schizophr Res* 119, 115-123.
- Kohler, C.G., Walker, J.B., Martin, E.A., Healey, K.M., Moberg, P.J., 2010. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* 36, 1009-1019.
- Kucharska-Pietura, K., Mortimer, A., 2013. Can antipsychotics improve social cognition in patients with schizophrenia? *CNS Drugs* 27, 335-343.
- Kurtz, M.M., Richardson, C.L., 2012. Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophr Bull* 38, 1092-1104.
- Lee, R.S., Redoblado-Hodge, M.A., Naismith, S.L., Hermens, D.F., Porter, M.A., Hickie, I.B., 2013. Cognitive remediation improves memory and psychosocial functioning in first-episode psychiatric out-patients. *Psychol Med* 43, 1161-1173.
- Lehman, A.F., 1988. A quality of life interview for the chronically mentally ill. *Evaluation and program planning* 11, 9.
- Mazza, M., Pollice, R., Pacitti, F., Pino, M.C., Mariano, M., Tripaldi, S., Casacchia, M., Roncone, R., 2012. New evidence in theory of mind deficits in subjects with chronic schizophrenia and first episode: correlation with symptoms, neurocognition and social function. *Riv Psichiatri* 47, 327-336.
- McCleery, A., Ventura, J., Kern, R.S., Subotnik, K.L., Gretchen-Doorly, D., Green, M.F., Helleman, G.S.,
- Nuechterlein, K.H., 2014. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophr Res*.
- Mesholam-Gately, R.I., Giuliano, A.J., Goff, K.P., Faraone, S.V., Seidman, L.J., 2009. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 23, 315-336.
- Penn, D.L., Roberts, D.L., Combs, D., Sterne, A., 2007. Best practices: The development of the Social Cognition and Interaction Training program for schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatr Serv* 58, 449-451.
- Penn, D.L., Sanna, L.J., Roberts, D.L., 2008. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 34, 408-411.
- Reitan, R.M., Wolfson, D., 1985. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. Clinical Neuropsychological Press, Tucson, AZ.
- Rey, A., 1964. L'examen clinique en psychologie [The clinical psychological examination]. *Universitaire de France*, Paris.
- Shallice, T., 1982. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 298, 199-209.

Spielberger, C.D., Gorssuch, R.L., Lushene, P.R., Vagg, P.R., Jacobs, G.A., 1983. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. . Consulting Psychologists Press, Inc.

Tas, C., Danaci, A.E., Cubukcuoglu, Z., Brune, M., 2012. Impact of family involvement on social cognition training in clinically stable outpatients with schizophrenia -- a randomized pilot study. *Psychiatry Res* 195, 32-38.

Thompson, A., Papas, A., Bartholomeusz, C., Nelson, B., Yung, A., 2013. Externalized attributional bias in the Ultra High Risk (UHR) for psychosis population. *Psychiatry Res* 206, 200-205.

Torgalsboen, A.K., Mohn, C., Rishovd Rund, B., 2014. Neurocognitive predictors of remission of symptoms and social and role functioning in the early course of first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 216, 1-5.

Ueland, T., Rund, B.R., 2005. Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis: a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 111, 193-201.

Vesterager, L., Christensen, T.O., Olsen, B.B., Krarup, G., Melau, M., Forchhammer, H.B., Nordentoft, M., 2012. Cognitive and clinical predictors of functional capacity in patients with first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 141, 251-256.

Wechsler, D., 1999. Escala de inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS-III manual). TEA, Madrid.

Wechsler, D., 2004. Wechsler Memory Scale III (WMS-III manual). . TEA, Madrid.

Wolwer, W., Frommann, N., 2011. Social-cognitive remediation in schizophrenia: generalization of effects of the Training of Affect Recognition (TAR). *Schizophr Bull* 37 Suppl 2, S63-70.

Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S.R., Czobor, P., 2011. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 168, 472-485.

Wykes, T., Newton, E., Landau, S., Rice, C., Thompson, N., Frangou, S., 2007. Cognitive remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia: an exploratory randomized controlled trial. *Schizophr Res* 94, 221-230.

Table 1. Clinical and social characteristics of the sample

	NP-MH group	Control group	Differences between groups
N	28	25	
Age. M (SD)	30.9(5.9)	30.02(7.4)	$\chi^2 = 3.5$ (p=0.07)
Gender. N (%)			
Male	17(60.7)	17(68)	$\chi^2 = 0.3$ (p=0.6)
Female	11(39.3)	8(32)	
Intellectual and premorbid status M (SD)			
Years of education.	12.86(4.2)	11.3(2.4)	F=2.2 (p=0.1)
PAS *	0.3(0.12)	0.3(0.2)	F= 6.7 (p=0.01)
IQ	85.5(12.8)	82.2(11.6)	F= 0.4 (p=0.5)
Diagnosis. N (%)			
Paranoid schizophrenia	21(75)	21(84)	$\chi^2 = 5.5$ (p=0.2)
Disorganized schizophrenia	1(3.6)	0(0)	
Bipolar schizoaffective disorder	3(10.7)	4(16)	
Depressive schizoaffective disorder	3(10.7)	0(0)	
Clinical and Functional scores			
Years of illness duration. M (SD)	2.3(1.7)	3.01(1.8)	F=0.4 (p=0.5)
PANSS TOTAL.	54.8(10.9)	58.7(12.02)	F=0.4 (p=0.5)
PANSS Positive.	10.1(2.6)	10.8(3.4)	F=0.2 (p=0.6)
PANSS Negative.	17.4(5.2)	19.2(5.5)	F=0.2 (p=0.7)
PANSS General.	27.2(5.2)	28.7(5.7)	F=0.8 (p=0.4)
GAF. M(SD)	59.1(8.4)	56.8(8.6)	F=0.3 (p=0.6)

M= Mean; SD= Standard Desviation; PAS= Premorbid Adjustment Scale IQ= Intelligence Quotient; PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; GAF= Global Assessment of Functioning

* Significant differences =0.001

Table 2. Change in Cognition and Social Cognition Performance

OUTCOMES	NPT-MH		Control		TIME		GROUP		INTERACTION		
	Pre M (SD)	Post M (SD)	Pre M (SD)	Post M (SD)	F	p	F	p	F	p	η^2
<i>COGNITIVE</i>											
Digit Forwards	8.19 (2.14)	8.7 (1.9)	7.21 (1.5)	7.47 (1.9)	2.04	0.16	4.28	0.5	0.2	0.64	0.005
Digit Backwards	5.7 (1.9)	6.3 (1.8)*#	5.1 (1.8)	4.8 (1.6)	0.6	0.4	4.02	0.052	3.7	0.06	0.09
Spatial Span Forwards	8.24 (1.8)	9.3 (1.6)*#	7.72 (2.2)	7.9 (1.9)	1.12	0.3	3.12	0.09	4.1	0.05	0.09
Spatial Span Backwards	7.1 (2)	8.1 (1.9)	6.3 (1.9)	6.8 (2.4)	8.5	0.006	2.7	0.11	0.6	0.4	0.01
CPT-II Reaction Time	431.6 (70.4)	414.74 (53.8)	405.7 (51.56)	419.8 (67.4)	0.032	0.9	0.3	0.61	3.9	0.056	0.13
CPT-II Maintained Attention	0.3 (0.06)	0.04 (0.1)	-0.04(0.14)	0.05 (0.08)	2.1	0.16	0.13	0.7	1.1	0.3	0.04
Immediate Logical Memory	27.3 (9.1)	35.4 (10.2)*#	24 (9.9)	26.8 (9.7)	20.8	<0.001	4.39	0.043	4.9	0.03	0.08
Delayed Logical Memory	12.57 (5.9)	19.24 (8.6)*	12.7 (5.2)	14.6 (8.6)*	24.9	<0.0001	0.95	0.34	7.6	0.01	0.11
Learning AVLT	46.05 (10.3)	48.3 (8.1)	42.58 (10.5)	43.5 (11.6)	1.69	0.2	1.91	0.17	0.3	0.6	0.007
Delayed AVLT	7.9 (3.4)	7.9 (3.6)	7.8 (3.5)	7.4 (3.9)	0.3	0.6	0.1	0.8	0.4	0.5	0.010
Inmediated VR	87.4 (13.5)	92 (12.4)	84.7 (13.7)	85.5 (12.3)	3	0.09	1.5	0.2	1.5	0.23	0.04
Delayed VR	54.24 (24.7)	69.2 (20.8)	53.3 (29.4)	65.4 (21.6)	24.8	<0.0001	0.11	0.74	0.3	0.6	0.005
Stroop Word-Color	40.6 (3.9)	43.2 (8.1)	35.7 (9.3)	40.2 (9.7)	17.9	<0.0001	2.72	0.11	1.1	0.3	0.01
Trail Making Test-A	43 (14.9)	39 (17.5)	48.5 (16)	39.9 (13.8)	8.7	0.005	0.51	0.48	1.17	0.3	0.02
Trail Making Test-B	106.3 (32.8)	95.8 (38.6)	133.3 (58)	93.7 (34.7)*	25.2	<0.0001	1	0.32	8.5	0.006	0.12
Fluency Test (FAS)	33.3 (10.4)	35.95 (13.2)	28.7 (8.8)	32.6 (9.1)	6.3	0.02	1.66	0.21	0.3	0.6	0.006
Move ToL	37.7 (17.4)	35.4 (18.8)	38.8 (23.3)	32.6 (20.1)	1.6	0.2	0.03	0.87	0.3	0.6	0.008
Problem Solving Time ToL	331.62 (112.9)	313.1 (97.2)	389.9 (202.5)	325.2 (120.2)	3.2	0.08	0.9	0.35	0.9	0.3	0.02
<i>SOCIAL COGNITION</i>											
Reading the Mind in the Eyes	23.1 (4.5)	24.1 (5.2)	22.4 (4.7)	21.9 (4.9)	0.2	0.7	1.06	0.31	1.4	0.2	0.04
Hinting Task	4.6 (1.3)	5.6 (0.8)	4.2 (1.4)	5.5 (0.9)	22.1	<0.001	1	0.32	0.4	0.5	0.006
ToM1order	3.9 (0.5)	3.9 (0.3)	3.8 (0.6)	3.9 (0.3)	0.7	0.4	0.13	0.72	0.09	0.8	0.003
ToM2order	3.1 (0.8)	3.1 (1.1)	3.1 (0.9)	2.6 (0.8)	1.4	0.2	1.14	0.3	1.4	0.2	0.04
IPSAQ Externalizing	0.2 (3.03)	3.6 (14.5)	0 (3.4)	-0.1(2.8)	0.9	0.4	1.06	0.3	1.03	0.3	0.03
IPSAQ Personalizing	1.1 (0.6)	1.03 (0.78)	1.2 (0.5)	1.1 (0.39)	0.9	0.4	0.06	0.81	0.001	0.9	<0.001
POFA Total	45.6 (5.9)	50.24 (4.9)*#	45.1 (5)	46.8 (4.2)*	34.7	<0.0001	1.56	0.22	7.5	0.01	0.11
POFA_Happyness	9.8 (0.5)	9.9 (0.4)	9.7 (0.8)	9.8 (0.5)	0.4	0.5	0.12	0.74	0.06	0.8	0.001
POFA_Sadness	7.8 (1.8)	8.3 (1.2)	7.5 (2.3)	7.7 (1.4)	2.6	0.12	0.8	0.37	0.2	0.6	0.005
POFA_Disgust	7.1 (1.8)	8.2 (1.5)	6.7 (1.9)	7.7 (1.6)	11.1	0.002	1.11	0.3	0.1	0.8	0.002
POFA_Anger	7.3 (1.9)	8.3 (1.8)	6.6 (2.1)	7 (1.8)	4.3	0.05	4.1	0.05	0.9	0.3	0.02
POFA_Surprise	8.6 (1.5)	9.2 (1.1)	9.2 (0.9)	9.3 (0.9)	4.8	0.03	1.07	0.31	1.6	0.2	0.04
POFA_Fear	4.9 (2.5)	6.3 (2.2)*	5.4 (2.5)	5.3 (2.8)	3.4	0.07	0.15	0.7	5.3	0.03	0.128

X= Mean; SD= Standard Desviation; CPT-II= Continous Performance Test II; AVLT= Auditory Verbal Learning Test; VR= Visual Reproduction; Tol= Tower of London; ToM= Theory of Mind; IPSAQ= Internal. Personal and Situational Attributions Questionnaire; POFA= Pictures of Facial Affect.

* Significant diferences Post treatment vs Pre treatment within a group; # Significant diferences GNPT-MH vs Control for post treatment

Table 3. Change in Clinical and Functional performance

OUTCOMES	NT-MH		Control		TIME		GROUP		INTERACTION		
	Pre M (SD)	Post M (SD)	Pre M (SD)	Post M (SD)	F	p	F	p	F	p	η^2
<i>CLINICAL</i>											
PANSS Total	54.7 (11.6)	46.8 (10.5)	58.4 (12)	52.6 (10)	18.8	<0.0001	2.3	0.14	0.4	0.5	0.008
PANSS Positive	9.9 (2.56)	7.9 (1.4)	10.42 (2.73)	8.89 (2.21)	24.97	<0.001	1.4	0.24	0.45	0.5	0.007
PANSS Negative	17.65 (5.78)	14.6 (5.2)	19.42 (5.46)	16.78 (5.3)	18.5	<0.0001	1.7	0.2	0.1	0.75	0.002
PANSS General	26.9 (5.4)	24.2 (5.2)	28.57 (5.9)	26.9 (5.2)	6.77	0.013	1.94	0.17	0.44	0.51	0.01
STAI-Trait	23.9 (8.8)	16.8 (10.7)*	22.8 (10.2)	21.1 (12.4)	9.1(1)	0.005	0.27	0.6	3.4	0.07	0.08
<i>FUNCTIONAL</i>											
SFS	132.14 (21.9)	138.52(18.58)	125.7(18.33)	132.41 (20.6)	5.75	0.02	1.11	0.3	0.002	0.96	<0.0001
QoLI	3.79 (1.56)	4.12 (1.36)	4.65 (1.3)	4.74 (1.52)	1.32	0.26	2.89	0.1	0.45	0.5	0.01

PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale; STAI-Trait = State-trait Anxiety Inventory ; SFS= Social Functioning Scale; QoLI= Quality of Life Interview

* Significant differences Post treatment vs Pre treatment within a group

Figure 1. Tutorials, warnings and exercises examples of the NeuropersonalTrainer- Mental Health



ANEXO II

El siguiente link permite el acceso a un vídeo explicativo del funcionamiento del NPT-SM. El vídeo se inicia con un ejemplo del uso de la plataforma NPT para la programación de una sesión de RC y de la cognición social por parte del terapeuta. A continuación se ofrece la ejecución ficticia de diferentes tareas cognitivas y de cognición social con la presentación de uno de los tutorials y la aparición de feedback y warnings. Finalmente, el vídeo concluye con la revisión del terapeuta de los ejercicios realizados y los resultados obtenidos en la sesión.

Nota: Para la correcta visualización del vídeo se aconseja activar la opción de audio.

<https://vimeo.com/102447812>



Universitat Autònoma de Barcelona