



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

Tesis doctoral

---

**Diferencias de grupo y sexo en la cognición  
social en el trastorno bipolar, la  
esquizofrenia y las personas sanas**

---

Facultad de Medicina

Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal

**Guillem Navarra Ventura**

**2021**



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN PSIQUIATRÍA

**DIFERENCIAS DE GRUPO Y SEXO EN LA COGNICIÓN SOCIAL EN EL  
TRASTORNO BIPOLAR, LA ESQUIZOFRENIA Y LAS PERSONAS SANAS**

**Memoria presentada por Guillem Navarra Ventura para la obtención del  
título de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona**

Directores:

**Narcís Cardoner Álvarez**

**Mercè Jodar Vicente**

Tutor:

**Narcís Cardoner Álvarez**

GUILLEM NAVARRA VENTURA

2021



El **Dr. Narcís Cardoner Álvarez**, profesor agregado del Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal de la Universitat Autònoma de Barcelona, jefe del Área de Salud Mental Comunitaria de Adultos del Hospital Universitari Parc Taulí, investigador principal del grupo *Cognitive Neuroscience & Affective Disorders* (AGAUR 2017 SGR 1292) y coinvestigador principal del grupo CIBERSAM CB19/09/00029.

Y la **Dra. Mercè Jodar Vicente**, profesora asociada del Departamento de Psicología Clínica y de la Salud de la Universitat Autònoma de Barcelona, neuropsicóloga del Departamento de Neurología del Hospital Universitari Parc Taulí, e investigadora senior de los grupos *E-Mental Health, Prevención y Epidemiología en Enfermedades Neuropsiquiátricas* (AGAUR 2017 SGR 1412) y CIBERSAM CB19/09/00029.

Declaran y confirman que han supervisado el proyecto de investigación titulado: *Diferencias de grupo y sexo en la cognición social en el trastorno bipolar, la esquizofrenia y las personas sanas*, realizado por el **Sr. Guillem Navarra Ventura** en el Institut d'Investigació i Innovació I3PT entre los años 2016 y 2021.

Y en prueba de conformidad, firman el presente documento.

Sr. Guillem Navarra Ventura    Dr. Narcís Cardoner Álvarez    Dra. Mercè Jodar Vicente

En Bellaterra, a septiembre de 2021



## AGRAÏMENTS

Als directors i al tutor de la tesi, Narcís i Mercè, per la confiança i el suport que he rebut durant tots aquests anys de dur i intens treball a l'Hospital Universitari Parc Taulí i per haver-me ajudat a créixer professionalment i personal.

Als companys del grup de recerca *Cognitive Neuroscience & Affective Disorders* (AGAUR 2017 SGR 1292; CIBERSAM CB19/09/00029) de l'Institut d'Investigació i Innovació I3PT per la seva tenacitat i inestimable ajuda perquè aquest projecte d'investigació tirés endavant.

Als companys del grup d'*Investigació Traslacional en Fisiopatologia Associada al Malalt Crític* (AGAUR 2017 SGR 955; CIBERES CB06/06/1097) de l'Institut d'Investigació i Innovació I3PT per fer visible el rol del neuropsicòleg a les unitats de cures intensives i per haver confiat en mi per liderar projectes de desenvolupament i transferència tecnològica.

A tots els professionals del Departament de Salut Mental de l'Hospital Universitari Parc Taulí que directament o indirecta han contribuït a que aquesta tesi sigui una realitat.

A totes les persones que de manera desinteressada han participat en els diferents estudis d'investigació amb l'únic propòsit de contribuir al progrés científic i avançar en el coneixement mèdic i neuropsicològic del trastorn bipolar i l'esquizofrènia.

Als meus amics, per haver estat i estar sempre al meu costat, tot i la distància física que en alguns moments ens pot haver separat.

Als meus pares, Pep i Mariona, per la paciència i l'amor rebut durant tots aquests anys.

A l'Esther, per haver cregut sempre en *nosaltres*, també ens els moments més difícils; i perquè ara comença el nostre moment: per un futur junts, aquí o a on sigui.





## **I tornaré a Girona**

I tornaré a Girona  
quan bufi tramuntana  
per perdre'm en silenci  
pels vells carrers que enyoro.

I tornaré a Girona  
sense esperar que em cridin  
amb tremolor a les cames  
i els ulls oberts com llunes.

Serà un dia de somni  
quan tornaré a Girona

*Miquel Martí i Pol (Roda de Ter 1929 – Vic 2003)*



# PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

---

Esta tesis doctoral se presenta como un **compendio de publicaciones** e incluye tres trabajos de investigación originales publicados en revistas internacionales indexadas en la base de datos *Journal Citation Reports*.

## **Estudio 1**

Navarra-Ventura, G., Fernández-Gonzalo, S., Turon, M., Pousa, E., Palao, D., Cardoner, N., & Jodar, M. (2018). Gender Differences in Social Cognition: A Cross-Sectional Pilot Study of Recently Diagnosed Patients with Schizophrenia and Healthy Subjects. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 63(8), 538–546. <https://doi.org/10.1177/0706743717746661>

## **Estudio 2**

Navarra-Ventura, G., Vicent-Gil, M., Serra-Blasco, M., Massons, C., Crosas, J. M., Cobo, J., Jubert, A., Jodar, M., Fernández-Gonzalo, S., Goldberg, X., Palao, D., Lahera, G., Vieta, E., & Cardoner, N. (2021). Group and sex differences in social cognition in bipolar disorder, schizophrenia/schizoaffective disorder and healthy people. *Comprehensive Psychiatry*, 109, 152258. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2021.152258>

## **Estudio 3**

Navarra-Ventura, G., Vicent-Gil, M., Serra-Blasco, M., Cobo, J., Fernández-Gonzalo, S., Goldberg, X., Jodar, M., Crosas, J. M., Palao, D., Lahera, G., Vieta, E., & Cardoner, N. (2021). Higher order theory of mind in patients with bipolar disorder and schizophrenia/schizoaffective disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01265-9>

Estos trabajos de investigación han dado lugar a diferentes pósteres y comunicaciones orales presentadas en congresos nacionales e internacionales.

## **Pósteres**

Navarra-Ventura, G., Fernández-Gonzalo, S., Turon, M., Pousa, E., Palao, D., & Jodar, M. Social cognition in early phases of psychosis: A case-control study of gender-related differences. *68ena Jornada de Primavera de la Societat Catalana de Neuropsicologia*. Barcelona, junio 2016

Navarra-Ventura, G., Fernández-Gonzalo, S., Turon, M., Pousa, E., Palao, D., & Jodar, M. Social cognition in early phases of psychosis: A case-control study of gender-related differences. *International Neuropsychological Society 2016 Mid-Year Meeting, From Neurons to Neurorehabilitation*. Londres, julio 2016

## **Comunicaciones orales**

Navarra-Ventura, G., Fernández-Gonzalo, S., Turon, M., Pousa, E., Palao, D., Cardoner, N., & Jodar, M. Gender differences in social cognition: A cross-sectional pilot study of recently diagnosed patients with schizophrenia and healthy subjects. *II European Meeting on Women's Mental Health: Psychosis and Gender*. Barcelona, octubre 2017 (**Premio a la mejor comunicación oral**)

Navarra-Ventura, G., Fernández-Gonzalo, S., Turon, M., Pousa, E., Palao, D., Cardoner, N., & Jodar, M. Gender differences in social cognition: A cross-sectional pilot study of recently diagnosed patients with schizophrenia and healthy subjects. *72ena Jornada de Primavera de la Societat Catalana de Neuropsicologia*. Barcelona, junio 2018

Estos trabajos de investigación han sido cofinanciados por el Instituto de Salud Carlos III (Madrid, España) y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (Comisión Europea) a través de una beca del **Fondo de Investigación en Salud (FIS)**, número PI15/01478, concedida al Dr. Narcís Cardoner Álvarez por el proyecto de investigación titulado: *Eficacia de un módulo e-neurocognitivo como coadyuvante a la rehabilitación funcional para pacientes con trastorno bipolar* (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02481895>).

## RESUM

**Introducció.** L'alteració de la cognició social, inclosa la capacitat de reconèixer emocions bàsiques (processament emocional) i d'interpretar estats mentals (teoria de la ment, ToM), està documentada en el trastorn bipolar i l'esquizofrènia. Alguns estudis suggereixen que els pacients amb trastorn bipolar obtenen millors resultats que els pacients amb esquizofrènia en aquesta funció cognitiva. No obstant això, aquesta diferència no s'observa de forma consistent en tots els estudis. En persones sanes, les dones tendeixen a superar els homes en certs aspectes de la cognició social. En el trastorn bipolar i l'esquizofrènia els resultats són contradictoris.

**Objectius.** *Objectiu principal:* comparar les diferències en el processament emocional i la ToM entre el trastorn bipolar, l'esquizofrènia i les persones sanes, i investigar les diferències relacionades amb el sexe. *Objectius secundaris:* explorar la relació entre els diferents subdominis de la cognició social i la influència que les variables sociodemogràfiques, clíniques i cognitives no socials exerceixen sobre el processament emocional i la ToM.

**Mètode.** S'inclouen pacients amb trastorn bipolar I/II [estudis 2 i 3] i pacients amb esquizofrènia/trastorn esquizoafectiu [estudis 1, 2 i 3] aparellats per edat i anys d'educació amb un grup control de persones sanes [estudis 1 i 2]. El processament emocional s'examina mitjançant el Pictures of Facial Affect test (POFA), la ToM cognitiva de primer i segon ordre mitjançant històries de falsa creença, la ToM cognitiva d'ordre superior mitjançant la Hinting Task (HT) i la ToM afectiva mitjançant el Reading the Mind in the Eyes Test (RMET). Les diferències de grup i sexe s'analitzen mitjançant proves paramètriques (POFA, HT i RMET) i no paramètriques (històries de falsa creença). La relació entre els diferents subdominis de la cognició social i la influència de les variables sociodemogràfiques, clíniques i cognitives no socials s'exploren mitjançant regressions lineals/logístiques.



**Resultats.** Ambdós grups de pacients obtenen pitjors resultats que les persones sanes en el POFA, la falsa creença de segon ordre, la HT i el RMET. Els pacients amb trastorn bipolar només obtenen millors resultats que els pacients amb esquizofrènia en la HT. Les diferències de sexe únicament s'observen en les persones sanes, sent les dones les que superen els homes en el POFA i el RMET. Més enllà de la malaltia, el POFA i la falsa creença de segon ordre emergeixen com els principals predictors del RMET. Una major edat, una intel·ligència general més baixa, els símptomes depressius subclínic, una pitjor memòria verbal i una velocitat de processament més lenta es relacionen amb dèficits més greus en la cognició social.

**Limitacions.** El disseny transversal no permet fer inferències causals.

**Conclusió.** Els pacients amb trastorn bipolar i esquizofrènia mostren dèficits en el processament emocional, la ToM cognitiva de segon ordre, la ToM cognitiva d'ordre superior i la ToM afectiva però no en la ToM cognitiva de primer ordre, que roman preservada en la majoria dels pacients. No obstant això, patir depressió subclínica es relaciona amb un major risc de dèficits sobrevinguts en aquesta funció cognitiva. Els pacients amb trastorn bipolar només superen els pacients amb esquizofrènia en la ToM cognitiva d'ordre superior. Per tant, les diferències entre aquestes dues poblacions clíniques poden ser més subtils del que suggereixen les investigacions anteriors i afectar únicament a aspectes específics de la ToM. Els nostres resultats indiquen que l'avantatge de les dones sanes en els aspectes emocionals i afectius de la cognició social pot perdre's en el trastorn bipolar i l'esquizofrènia a causa de l'efecte de la malaltia. La vinculació entre el processament emocional i la ToM apunta a una possible relació jeràrquica entre els diferents subdominis de la cognició social.

## RESUMEN

**Introducción.** La alteración de la cognición social, incluida la capacidad de reconocer emociones básicas (procesamiento emocional) y de interpretar estados mentales (teoría de la mente, ToM), está documentada en el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Algunos estudios sugieren que los pacientes con trastorno bipolar obtienen mejores resultados que los pacientes con esquizofrenia en esta función cognitiva. Sin embargo, esta diferencia no se observa de forma consistente en todos los estudios. En personas sanas, las mujeres tienden a superar a los hombres en ciertos aspectos de la cognición social. En el trastorno bipolar y la esquizofrenia los resultados son contradictorios.

**Objetivos.** *Objetivo principal:* comparar las diferencias en el procesamiento emocional y la ToM entre el trastorno bipolar, la esquizofrenia y las personas sanas, e investigar las diferencias relacionadas con el sexo. *Objetivos secundarios:* explorar la relación entre los diferentes subdominios de la cognición social y la influencia que las variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas no sociales ejercen sobre el procesamiento emocional y la ToM.

**Método.** Se incluyen pacientes con trastorno bipolar I/II [estudios 2 y 3] y pacientes con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo [estudios 1, 2 y 3] emparejados por edad y años de educación con un grupo control de personas sanas [estudios 1 y 2]. El procesamiento emocional se examina mediante el Pictures of Facial Affect test (POFA), la ToM cognitiva de primer y segundo orden mediante historias de falsa creencia, la ToM cognitiva de orden superior mediante la Hinting Task (HT) y la ToM afectiva mediante el Reading the Mind in the Eyes Test (RMET). Las diferencias de grupo y sexo se analizan mediante pruebas paramétricas (POFA, HT y RMET) y no paramétricas (historias de falsa creencia). La relación entre los diferentes subdominios de la cognición social y la influencia de las variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas no sociales se exploran mediante regresiones lineales/logísticas.

**Resultados.** Ambos grupos de pacientes obtienen peores resultados que las personas sanas en el POFA, la falsa creencia de segundo orden, la HT y el RMET. Los pacientes con trastorno bipolar sólo obtienen mejores resultados que los pacientes con esquizofrenia en la HT. Las diferencias de sexo únicamente se observan en las personas sanas, siendo las mujeres las que superan a los hombres en el POFA y el RMET. Más allá de la enfermedad, el POFA y la falsa creencia de segundo orden emergen como los principales predictores del RMET. Una mayor edad, una menor inteligencia general, los síntomas depresivos subclínicos, una peor memoria verbal y una velocidad de procesamiento más lenta se relacionan con déficits más graves en la cognición social.

**Limitaciones.** El diseño transversal no permite hacer inferencias causales.

**Conclusión.** Los pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia muestran déficits en el procesamiento emocional, la ToM cognitiva de segundo orden, la ToM cognitiva de orden superior y la ToM afectiva pero no en la ToM cognitiva de primer orden, que permanece preservada en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, sufrir depresión subclínica se relaciona con un mayor riesgo de déficits sobrevenidos en esta función cognitiva. Los pacientes con trastorno bipolar sólo superan a los pacientes con esquizofrenia en la ToM cognitiva de orden superior. Por lo tanto, las diferencias entre estas dos poblaciones clínicas pueden ser más sutiles de lo que sugieren las investigaciones anteriores y afectar únicamente a aspectos específicos de la ToM. Nuestros resultados indican que la ventaja de las mujeres sanas en los aspectos emocionales y afectivos de la cognición social puede perderse en el trastorno bipolar y la esquizofrenia debido al efecto de la enfermedad. La vinculación entre el procesamiento emocional y la ToM apunta a una posible relación jerárquica entre los diferentes subdominios de la cognición social.

## ABSTRACT

**Introduction.** Impaired social cognition, including the ability to recognize basic emotions (emotional processing) and to interpret mental states (theory of mind, ToM), is documented in bipolar disorder and schizophrenia. Some studies suggest that patients with bipolar disorder perform better than patients with schizophrenia in this cognitive function. However, this difference is not consistently reported across studies. In healthy people, women tend to outperform men on certain aspects of social cognition. In bipolar disorder and schizophrenia, the results are contradictory.

**Objectives.** *Primary objective:* to compare differences in emotional processing and ToM between bipolar disorder, schizophrenia and healthy people, and to investigate sex-related differences. *Secondary aims:* to explore the relationship between the different subdomains of social cognition and the influence that sociodemographic, clinical and non-social cognitive variables exert on emotional processing and ToM.

**Method.** Included are patients with bipolar disorder I/II [studies 2 and 3] and patients with schizophrenia/schizoaffective disorder [studies 1, 2 and 3] matched for age and years of education with a control group of healthy people [studies 1 and 2]. Emotional processing is examined using the Pictures of Facial Affect test (POFA), first- and second-order cognitive ToM using false belief stories, higher-order cognitive ToM using the Hinting Task (HT) and affective ToM using the Reading the Mind in the Eyes Test (RMET). Group and sex differences are analyzed using parametric (POFA, HT and RMET) and non-parametric (false belief stories) tests. The relationship between the different subdomains of social cognition and the influence of sociodemographic, clinical, and non-social cognitive variables are explored using linear/logistic regressions.

**Results.** Both groups of patients perform worse than healthy people on the POFA, the second-order false belief, the HT and the RMET. Patients with bipolar disorder only perform better than patients with schizophrenia on the HT. Sex differences are only found

in healthy people, with women outperforming men on the POFA and the RMET. Beyond illness, the POFA and the second-order false belief emerge as the main predictors of the RMET. Older age, lower general intelligence, subclinical depressive symptoms, worse verbal memory, and slower processing speed are related to more severe deficits in social cognition.

**Limitations.** The cross-sectional design does not allow for causal inferences.

**Conclusion.** Patients with bipolar disorder and schizophrenia show deficits in emotional processing, second-order cognitive ToM, higher-order cognitive ToM and affective ToM but not in first-order cognitive ToM, which remains preserved in most patients. However, suffering from subclinical depression is associated with an increased risk of supervening deficits in this cognitive function. Patients with bipolar disorder only outperform patients with schizophrenia in higher-order cognitive ToM. Thus, the differences between these two clinical populations may be subtler than previous research suggests and affect only specific aspects of ToM. Our results indicate that the advantage of healthy women in emotional and affective aspects of social cognition may be lost in bipolar disorder and schizophrenia due to the effect of the illness. The link between emotional processing and ToM points to a possible hierarchical relationship between different subdomains of social cognition.

## LISTADO DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

<b>AD</b>	Antidepressants
<b>ANOVA</b>	Analysis of variance
<b>ANCOVA</b>	Analysis of covariance
<b>AP</b>	Antipsychotics
<b>APA</b>	American Psychiatric Association
<b>BD</b>	Bipolar disorder I/II
<b>BZD</b>	Benzodiazepines
<b>CDSS</b>	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
<b>CPT-II</b>	Continuous Performance Test-II
<b>DSM-IV-TR</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision
<b>FAS</b>	Phonemic verbal fluency
<b>HAM-D</b>	Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)
<b>HT</b>	Hinting Task
<b>IQ</b>	Intelligence quotient
<b>ISBD-BANC</b>	International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition
<b>MCCB</b>	MATRICES Consensus Cognitive Battery
<b>N/A</b>	Not applicable
<b>ns</b>	Not significant
<b>PANSS</b>	Positive and Negative Syndrome Scale
<b>POFA</b>	Pictures of Facial Affect
<b>RMET</b>	Reading the Mind in the Eyes Test
<b>SABV</b>	Sex as biological variable
<b>SCH</b>	Schizophrenia/Schizoaffective disorder

<b>SCOPE</b>	Social Cognition Psychometric Evaluation study
<b>SD</b>	Standard deviation
<b>SE</b>	Standard error
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>TMT</b>	Trail Making Test
<b>ToM</b>	Theory of mind
<b>VIF</b>	Variance inflation factor
<b>WAIS-III</b>	Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition
<b>WCST</b>	Wisconsin Card Sorting Test
<b>WMS-III</b>	Wechsler Memory Scale, Third Edition
<b>YMRS</b>	Young Mania Rating Scale

# ÍNDICE

<b>Capítulo 1. Introducción .....</b>	<b>1</b>
1.1. El sexo como variable biológica .....	2
1.2. El trastorno bipolar .....	3
1.3. La esquizofrenia .....	4
1.4. La cognición social .....	5
1.4.1. El procesamiento emocional .....	6
1.4.2. La teoría de la mente (ToM) cognitiva y afectiva .....	6
1.4.3. La relación entre el procesamiento emocional y la ToM .....	7
1.5. Baterías neuropsicológicas para evaluar la cognición social .....	9
1.5.1. Pruebas para evaluar el procesamiento emocional .....	9
1.5.2. Pruebas para evaluar la ToM cognitiva y afectiva .....	10
1.6. Déficits en el procesamiento emocional .....	12
1.6.1. Pacientes con trastorno bipolar .....	13
1.6.2. Pacientes con esquizofrenia .....	19
1.6.3. Diferencias entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia .....	29
1.7. Déficits en la ToM cognitiva y afectiva .....	33
1.7.1. Pacientes con trastorno bipolar .....	33
1.7.2. Pacientes con esquizofrenia .....	37
1.7.3. Diferencias entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia .....	46
1.8. La influencia del sexo en el procesamiento emocional y la ToM .....	50
1.8.1. Personas sanas .....	50
1.8.2. Pacientes con trastorno bipolar .....	51
1.8.3. Pacientes con esquizofrenia .....	52
<b>Capítulo 2. Justificación de la tesis .....</b>	<b>57</b>
2.1. Cuestiones de investigación pendientes de resolver .....	58



2.2. Limitaciones metodológicas de la literatura anterior .....	58
2.3. Aportaciones metodológicas de esta tesis doctoral .....	59
<b>Capítulo 3. Hipótesis y objetivos .....</b>	<b>60</b>
3.1. Hipótesis principales .....	61
3.2. Hipótesis secundarias .....	61
3.3. Objetivos principales .....	62
3.4. Objetivos secundarios .....	62
<b>Capítulo 4. Método y resultados .....</b>	<b>63</b>
4.1. Estudio 1 .....	64
4.2. Estudio 2 .....	67
4.3. Estudio 3 .....	70
<b>Capítulo 5. Discusión general .....</b>	<b>73</b>
5.1. La relación entre el procesamiento emocional y la ToM .....	74
5.2. Diferencias de grupo en el procesamiento emocional y la ToM .....	76
5.3. Influencia del sexo en el procesamiento emocional y la ToM .....	82
5.4. Implicaciones clínicas y líneas de investigación futuras .....	85
5.5. Fortalezas y limitaciones .....	86
<b>Capítulo 6. Conclusión .....</b>	<b>89</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>92</b>
<b>Anexo I. Estudio 1: análisis adicionales .....</b>	<b>127</b>
<b>Anexo II. Otras publicaciones, pósteres y comunicaciones orales .....</b>	<b>130</b>

# Capítulo 1

---

## INTRODUCCIÓN

## 1.1. El sexo como variable biológica

El “sexo como variable biológica” (SABV) es una política de investigación que reconoce el sexo como una variable importante a la hora de diseñar estudios, recoger datos, evaluar resultados y comunicar hallazgos. Instituciones públicas como la Comisión Europea, los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. y los Institutos Canadienses de Investigación Sanitaria han puesto en marcha políticas de SABV para reforzar el rigor y la representatividad de los resultados de las investigaciones. Asimismo, cada vez son más las revistas científicas que establecen políticas editoriales que reconocen su importancia y exigen que la investigación la tenga en cuenta (Lee, 2018).

Además del sexo también hay que tener en cuenta el género. Mientras que el *sexo* se refiere a las diferencias biológicas entre hombres y mujeres, incluidos los cromosomas, los órganos sexuales y los perfiles hormonales endógenos; el *género* se refiere a los roles, normas, identidades y relaciones de poder construidos y promovidos socialmente, que se reproducen en un contexto histórico y cultural determinado, y que varían entre las distintas sociedades del mundo. Podemos concluir entonces que el sexo depende única y exclusivamente de factores biológicos, mientras que el género se ve modulado por factores culturales que a su vez repercuten en la biología (Arnegard et al., 2020; Lee, 2018).

Así, es evidente que los conceptos “sexo” y “género” tienen significados distintos pero que su influencia en la biología humana está intrínsecamente relacionada. Por ello, en este proyecto de investigación a veces los utilizamos de forma intercambiable [estudio 1 vs. estudios 2 y 3]. Sin embargo, nos referimos siempre a la versión biológica del sexo, definida como el hecho de ser hombre o mujer según consta en la partida de nacimiento o, en su defecto, en el documento nacional de identidad (Danaher et al., 2018).

## 1.2. El trastorno bipolar

El trastorno bipolar es una enfermedad mental crónica grave que afecta a unos 45 millones de personas en todo el mundo (James et al., 2018). Esta enfermedad se caracteriza por la alternancia de episodios depresivos mayores, maníacos, mixtos o hipomaníacos, separados por periodos de estado de ánimo normal (o eutimia). La edad de inicio del trastorno se sitúa entre el final de la adolescencia y el principio de la edad adulta, es decir, entre los 18 y los 30 años. Aunque los síntomas pueden cambiar de una persona a otra, se han descrito dos tipos principales de trastorno bipolar: *tipo I*, caracterizado por la presencia de episodios maníacos o mixtos, y *tipo II*, caracterizado por la presencia de episodios hipomaníacos. Las personas que sufren un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco suelen ser diagnosticadas de trastorno bipolar, hayan sufrido o no un episodio depresivo mayor previo. Aproximadamente la mitad de estos pacientes experimentarán síntomas psicóticos que pueden ser o no congruentes con el estado de ánimo (Vieta et al., 2018). Para una descripción más detallada de los criterios diagnósticos del trastorno bipolar I y el trastorno bipolar II, véase el “Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta Edición, Texto Revisado” (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association [APA], 2000).

El trastorno bipolar afecta a hombres y mujeres por igual (ratio 1:1). No obstante, las mujeres tienden a presentar un inicio más tardío y son más propensas que los hombres a experimentar trastorno bipolar II, ciclación rápida y episodios mixtos (DiFlorio & Jones, 2010). Aunque la literatura es controvertida, se ha sugerido que los episodios depresivos mayores también podrían ser más frecuentes en las mujeres. Por el contrario, los episodios maníacos serían más frecuentes en los hombres (Vega et al., 2011). Los fármacos estabilizadores del estado de ánimo (o eutimizantes) y ciertos medicamentos anticonvulsivos pueden ayudar a reducir la frecuencia e intensidad de los episodios agudos. Sin embargo, es común que algunos pacientes experimenten síntomas residuales, especialmente de tipo depresivo, durante la eutimia (Vieta et al., 2018).

### 1.3. La esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico grave que afecta a unos 20 millones de personas en todo el mundo (James et al., 2018). Esta enfermedad es más frecuente en los hombres que en las mujeres (ratio 1.4:1) (Abel et al., 2010) y se caracteriza por afectar la forma en la que las personas piensan, sienten y actúan. La edad de inicio del trastorno en los hombres se sitúa entre los 18 y los 25 años y en la mujeres entre los 25 y los 35 años, con un segundo pico alrededor de la menopausia (Ochoa et al., 2012). Además, hay indicios de que los hombres se caracterizan por un peor pronóstico que las mujeres, ya que tienden a presentar una peor adaptación premórbida, menores tasas de "remisión", mayores tasas de exacerbación o reingreso hospitalario y un peor funcionamiento social en comparación con las mujeres (Grossman et al., 2006; Usall et al., 2003).

Los síntomas de la esquizofrenia pueden cambiar de una persona a otra y generalmente se dividen en tres categorías: síntomas positivos (alucinaciones, delirios y trastornos del movimiento); síntomas negativos (apatoabulia, anhedonia, embotamiento afectivo y retraimiento social); y síntomas cognitivos (alteraciones en la cognición social y no social). En la mayoría de los pacientes, estos síntomas aparecen y desaparecen en forma de brotes a lo largo de la enfermedad. En otros, se estabilizan con el tiempo. Los fármacos antipsicóticos pueden ayudar a que estos síntomas, especialmente los positivos, sean menos frecuentes e intensos. Sin embargo, es habitual que experimenten síntomas residuales, especialmente de tipo negativo, durante las fases de estabilidad clínica (McCutcheon et al., 2020). Algunos pacientes también pueden presentar, simultáneamente al episodio psicótico agudo, un episodio depresivo mayor, maníaco o mixto. Estos pacientes suelen ser diagnosticados de trastorno esquizoafectivo. Para una descripción más detallada de los criterios diagnósticos de la *esquizofrenia* y el *trastorno esquizoafectivo*, véase el DSM-IV-TR (APA, 2000).

## 1.4. La cognición social

La cognición social ha sido ampliamente estudiada durante las últimas cinco décadas. Debido al gran número de investigaciones y publicaciones relacionadas con el tema se han propuesto múltiples definiciones (Mitchell & Phillips, 2015). Una de las más aceptadas la define como un conjunto de operaciones mentales que subyacen a la interacción social y que incluyen tanto la capacidad de reconocer e interpretar las emociones, los pensamientos, las creencias y los sentimientos de uno mismo y de los demás, como la capacidad de responder de la manera más adaptativa posible a las intenciones –reales– de nuestro interlocutor (Christov-Moore et al., 2014).

En el trastorno bipolar y la esquizofrenia la cognición social está alterada en todas las fases y episodios de la enfermedad (Green et al., 2012; Horan et al., 2012; Samamé, 2013), lo que hace que esta función cognitiva sea un objetivo de tratamiento prioritario en ambas poblaciones clínicas (Green et al., 2015; Miskowiak et al., 2019). Sin embargo, no es una función unitaria. Por el contrario, se compone de distintos subdominios: 1) *percepción social*, definida como la capacidad de identificar los roles y las normas que caracterizan un contexto social determinado; 2) *conocimiento social*, definido como la capacidad de comprender a nivel teórico los roles, las normas y los objetivos que guían una interacción social concreta; 3) *estilo atribucional*, definido como la forma en que damos sentido a las causas (internas o externas) que explican los acontecimientos (positivos y negativos) que ocurren en el día a día; 4) *procesamiento emocional*, definido como la capacidad de percibir y reconocer las “emociones básicas” de uno mismo y de los demás; y 5) *teoría de la mente*, definida como la capacidad de identificar e interpretar los “estados mentales” de uno mismo y de los demás (Green et al., 2008). De ellos, el procesamiento emocional y la teoría de la mente son los que más se relacionan con el funcionamiento social en el trastorno bipolar (Vlad et al., 2018) y la esquizofrenia (Fett et al., 2011), por lo que se describen más ampliamente a continuación.

### **1.4.1. El procesamiento emocional**

Una de las primeras referencias al carácter innato y universal de las emociones básicas se incluye en el libro *The Expression of the Emotions in Man and Animals*, publicado por Charles Darwin en 1872. Un siglo más tarde se describe la existencia de múltiples similitudes en la forma en la que las personas de distintas culturas en el mundo producen y reconocen las expresiones faciales de al menos *seis emociones básicas*: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco (Ekman & Friesen, 1971). En la actualidad sabemos que la capacidad de reconocer estas emociones depende de circuitos cerebrales filogenéticamente antiguos que se procesan en su mayoría a un nivel no consciente (Mitchell & Phillips, 2015). Esto nos permite identificar con gran rapidez el estado emocional de nuestro interlocutor y producir de forma automática la respuesta social más adaptativa (p. ej., reacción de lucha o huida, etc.) (Christov-Moore et al., 2014).

### **1.4.2. La teoría de la mente (ToM) cognitiva y afectiva**

El término “teoría de la mente” (ToM) fue introducido por Premack y Woodruff en 1978 en la publicación *Does the chimpanzee have a theory of mind?* Existen dos tipos de representaciones mentales: *ToM cognitiva*, definida como la capacidad de razonar sobre pensamientos y creencias, y *ToM afectiva*, definida como la capacidad de descodificar sentimientos o emociones complejas (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). A su vez, la ToM cognitiva puede dividirse en varios subprocesos: *Primer orden*: inferir lo que otra persona piensa o cree; *Segundo orden*: inferir lo que otra persona piensa sobre lo que un tercero piensa o cree; y *Orden superior*: comprender metáforas, ironías, dobles sentidos o engaños, entre otros (Miller, 2009).

A diferencia del procesamiento emocional, la ToM depende de circuitos cerebrales filogenéticamente más modernos que se procesan a un nivel no automático. Esto nos permite identificar los mensajes sutiles o insinuaciones que se producen durante la

comunicación social, integrarlos con lo que sabemos sobre lo que otras personas piensan, creen o sienten, y hacer inferencias sobre las verdaderas intenciones de nuestro interlocutor para orientar de forma consciente la interacción social (Mitchell & Phillips, 2015). Hay que tener en cuenta que la representación de los estados mentales depende del contexto histórico y cultural en el que se desarrollan, por lo que puede cambiar en función de la época y de la sociedad en la que vivamos (Christov-Moore et al., 2014).

### **1.4.3. La relación entre el procesamiento emocional y la ToM**

Para entender la relación entre el procesamiento emocional y la ToM es necesario describir brevemente el sustrato neurobiológico de la cognición social, también conocido como *cerebro social*. Esto es, una compleja red de conexiones que nos permite reconocer emociones básicas, razonar sobre pensamientos y creencias y descodificar sentimientos o emociones complejas. Las regiones que más se relacionan con la cognición social son el surco temporal posterosuperior, que se activa al observar rostros y movimientos biológicos, y el córtex prefrontal y la unión temporoparietal, que participan en la representación de los estados mentales. Otras regiones importantes son la corteza cingulada anterior, la amígdala y la ínsula anterior, que se relacionan principalmente con el procesamiento emocional, y la circunvolución frontal inferior y el surco intraparietal, que se relacionan principalmente con la ToM (Blakemore, 2008). A su vez, la ToM se apoya en dos redes cerebrales disociadas, aunque estrechamente relacionadas. Por un lado, la ToM cognitiva se relaciona con una mayor activación a nivel de córtex prefrontal dorsomedial, córtex cingulado anterior dorsal y estriado dorsal. Por otro lado, la ToM afectiva se relaciona con una mayor activación a nivel de córtex ventromedial y orbitofrontal, córtex cingulado anterior ventral, estriado ventral y amígdala (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011).



En consonancia con estos hallazgos, se ha observado que la estimulación magnética transcraneal repetida sobre el córtex prefrontal dorsolateral ejerce una influencia negativa en la capacidad de realizar tareas de ToM cognitiva pero no afectiva (Kalbe et al., 2010). Además, en una serie de estudios en pacientes con daño cerebral (Shamay-Tsoory et al., 2006; Shamay-Tsoory, Aharon-Peretz, et al., 2007), esquizofrenia (Shamay-Tsoory, Shur, et al., 2007) y delincuentes con tendencias psicopáticas (Shamay-Tsoory et al., 2010), se ha encontrado que la alteración del córtex prefrontal ventromedial se relaciona con déficits específicos en las pruebas de ToM afectiva. Esto confirmaría que la ToM cognitiva y afectiva son al menos parcialmente independientes entre sí.

En los últimos treinta años se han descrito múltiples teorías sobre la relación entre el procesamiento emocional y la ToM (Mitchell & Phillips, 2015). Estudios de neuroimagen funcional han demostrado que el reconocimiento de las emociones básicas precede a la identificación de los estados mentales, especialmente los afectivos (Mier et al., 2010). Esto es coherente con el *modelo de empatía* de Shamay-Tsoory et al. (2010), según el cual la capacidad de inferir pensamientos y creencias (ToM cognitiva) es un prerrequisito para descodificar sentimientos o emociones complejas (ToM afectiva), lo que a su vez requiere del *contagio emocional*, es decir, el fenómeno por el cual las emociones y comportamientos de una persona desencadenan de forma automática emociones y comportamientos similares en otras personas (Christov-Moore et al., 2014). Este modelo asume que el concepto de “ToM afectiva” es en ciertos aspectos similar al concepto de “empatía”, ya que ambos involucran “la capacidad de entender lo que otras personas sienten” (Mitchell & Phillips, 2015). En este sentido, se ha sugerido que, aunque el procesamiento emocional no es un componente explícito de este modelo, el reconocimiento de las emociones básicas sí sería ser un proceso necesario –aunque no suficiente– para el contagio emocional, que a su vez repercutiría en la ToM afectiva (Sebastian et al., 2012). De hecho, Bora et al. (2005) demuestran en un estudio con 43

pacientes bipolares (47% mujeres) y 30 personas sanas que el reconocimiento de las emociones básicas está relacionado con el funcionamiento de la ToM afectiva. En cambio, su relación con la ToM cognitiva y cómo ésta influye en la relación entre el procesamiento emocional y la ToM afectiva es menos conocida y debe ser investigada más a fondo, especialmente en la esquizofrenia.

## **1.5. Baterías neuropsicológicas para evaluar la cognición social**

En los últimos quince años se ha intentado en varias ocasiones estandarizar los protocolos de evaluación de la cognición social. Sin embargo, todavía no existe una batería cognitiva de consenso utilizada por toda la comunidad científica, lo que dificulta la comparación entre estudios debido a la heterogeneidad de los instrumentos de evaluación utilizados (Bora & Pantelis, 2016). No obstante, cabe destacar iniciativas como la *International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC)* para pacientes con trastorno bipolar (Yatham et al., 2010), la *MATRICES Consensus Cognitive Battery (MCCB)* para pacientes con esquizofrenia (Nuechterlein et al., 2008), y el *Social COgnition Psychometric Evaluation (SCOPE) study* para pacientes con esquizofrenia y personas sanas (Pinkham et al., 2014).

### **1.5.1. Pruebas para evaluar el procesamiento emocional**

Las pruebas más utilizadas en la literatura anterior para evaluar el procesamiento emocional se basan en el reconocimiento facial de las emociones básicas (Ekman & Friesen, 1976; Kohler et al., 2003, 2004). Aunque su uso está menos extendido, también existen pruebas que utilizan el canal auditivo (Chaturvedi et al., 2020; Kerr & Neale, 1993) o visual-auditivo (Bryson et al., 1997).

Uno de los instrumentos más utilizados para evaluar el procesamiento emocional es *The Ekman 60 Faces test*, basado en imágenes del libro *Pictures of Facial Affect* (POFA) (Ekman & Friesen, 1976) y validado en una muestra de 227 personas sanas (correlación con la versión original ( $r$  de Pearson = 0.81) (Young et al., 2002). Esta prueba incluye 60 fotografías en blanco y negro de caras masculinas y femeninas presentadas consecutivamente durante un límite de tiempo preestablecido. El participante debe identificar entre 6 opciones de respuesta qué emoción expresa cada uno de los rostros mostrados en las diferentes fotografías (alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco). Esta prueba fue diseñada para evaluar el reconocimiento de las emociones básicas en personas sanas pero también ha sido utilizada en pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia (Paiva-Silva et al., 2016).

Otros instrumentos utilizados en la literatura previa pero no incluidos en el protocolo de evaluación cognitiva de este proyecto de investigación son el *Penn Emotion Recognition Test* (Kohler et al., 2003, 2004), el *Bell Lysaker Emotion Recognition Test* (Bryson et al., 1997) y el *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test* (Mayer et al., 2003). Esta última prueba fue diseñada para evaluar la "inteligencia emocional" en su conjunto y no el reconocimiento de las emociones básicas en particular, por lo que evalúa aspectos de la cognición social que van más allá del núcleo de esta tesis doctoral.

### **1.5.2. Pruebas para evaluar la ToM cognitiva y afectiva**

Las primeras investigaciones sobre la ToM se centraron en el estudio del trastorno del espectro autista. Con el paso de los años el estudio de esta función cognitiva se ha extendido a otras patologías como el trastorno bipolar y la esquizofrenia (Eddy, 2019). Las herramientas más utilizadas en la literatura previa para evaluar la ToM se basan en la identificación de lo que otras personas piensan, creen o sienten, y utilizan el canal

visual (Baron-Cohen et al., 2001), auditivo (Baron-Cohen, 1989; Baron-Cohen et al., 1985; Corcoran et al., 1995; Happé, 1994) o visual-auditivo (Lahera et al., 2014).

Algunos de los instrumentos más utilizados para evaluar la ToM cognitiva son las *historias de falsa creencia*. Por un lado, las historias de “Sally & Anne” (Baron-Cohen et al., 1985) y “The Box of Chocolate” (Happé, 1994) se utilizan para evaluar la ToM cognitiva de primer orden. Por otro lado, las historias de “The Burglar” (Happé, 1994) y “The Ice Cream Van” (Baron-Cohen, 1989) se utilizan para evaluar la ToM cognitiva de segundo orden. En estas pruebas, el examinador lee cada historia en voz alta y el participante debe responder a dos preguntas. La primera pregunta (de ToM) se refiere a la –falsa– creencia sobre la historia/situación. La segunda pregunta (de control) pretende evaluar la comprensión literal de la historia/situación para reducir la confusión causada por un posible fallo cognitivo. Estas pruebas fueron diseñadas para evaluar la capacidad de identificar e interpretar pensamientos y creencias en pacientes con trastorno del espectro autista pero también ha sido utilizada en pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia (Eddy, 2019).

Otra de las pruebas más utilizadas para evaluar la ToM cognitiva, en este caso de orden superior, es la *Hinting Task* (HT) (Corcoran et al., 1995), validada en una muestra de 218 pacientes con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo (35% mujeres) y 154 personas sanas con una consistencia interna (alfa de Cronbach,  $\alpha$ ) de 0.68 y 0.64 puntos, respectivamente (Pinkham et al., 2018). En lengua española existen dos versiones, una que incluye las 10 historias de la prueba original y otra reducida que incluye 5 historias (número 2, 3, 6, 7 y 9). La consistencia interna de la versión reducida (pacientes:  $\alpha = 0.78$ , personas sanas:  $\alpha = 0.73$ ) es mayor que la consistencia interna de la versión completa (pacientes:  $\alpha = 0.69$ , personas sanas:  $\alpha = 0.64$ ) (Gil et al., 2012). En esta prueba el participante debe responder a una o dos preguntas complejas de ToM. Primero, el examinador lee cada historia en voz alta. A continuación, formula la primera pregunta. Si la respuesta es correcta, el participante recibe la máxima puntuación; en

caso contrario, se añade información para hacer más evidente la insinuación. Si la respuesta es correcta en esta segunda ocasión, el participante recibe la mitad de los puntos. En caso contrario, la prueba se considera fallida. Esta prueba fue diseñada para evaluar la comprensión del discurso indirecto en pacientes con esquizofrenia pero también ha sido utilizada en pacientes con trastorno bipolar (Eddy, 2019).

Por último, uno de los instrumentos más utilizados para evaluar la ToM afectiva es el *Reading the Mind in the Eyes Test* (RMET) (Baron-Cohen et al., 2001), validado en una muestra de 218 pacientes con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo (35% mujeres) y 154 personas sanas con una consistencia interna de 0.75 y 0.64 puntos, respectivamente (Pinkham et al., 2018). Esta prueba incluye 36 fotografías en blanco y negro de miradas masculinas y femeninas presentadas consecutivamente sin un límite de tiempo preestablecido. El participante debe identificar entre 4 opciones de respuesta lo que la persona está pensando o sintiendo (p. ej., ítem 1: entusiasmado, reconfortante, irritado o aburrido). Esta prueba fue diseñada para evaluar la capacidad de descodificar emociones complejas en pacientes con trastorno del espectro autista pero también ha sido utilizada en pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia (Eddy, 2019).

Otros instrumentos utilizados en la literatura previa pero no incluidos en el protocolo de evaluación cognitiva de este proyecto de investigación son el *Faux Pas Test* (Stone et al., 1998), las *Strange Stories* (Happé, 1994) y la *Movie for the Assessment of Social Cognition* (Lahera et al., 2014). Estas pruebas se descartaron ya que no están incluidas como medida de evaluación recomendadas en el estudio SCOPE (Pinkham et al., 2018).

## **1.6. Déficits en el procesamiento emocional**

En el trastorno bipolar y la esquizofrenia se han identificado alteraciones en distintas áreas y redes del cerebro social (Cusi et al., 2012; Mendrek & Mancini-Marie, 2016), que están relacionadas con los déficits observados en el procesamiento emocional.

### **1.6.1. Pacientes con trastorno bipolar**

Los pacientes con trastorno bipolar sufren déficits en la capacidad de reconocer las emociones básicas de los demás en todas las fases de la enfermedad: eutimia, manía, hipomanía y depresión (Samamé, 2013). Estos déficits suelen mantenerse estables a lo largo del tiempo en la mayoría de los pacientes (Martino et al., 2016) y pueden afectar también a familiares sanos de primer grado, lo que los convierte en un posible marcador de riesgo de la enfermedad (Bora & Özerdem, 2017).

Kohler et al. (2011) observan en un metaanálisis de 51 estudios que, en comparación con las personas sanas, los pacientes con trastorno bipolar sufren alteraciones de intensidad moderada en esta función cognitiva ( $d$  de Cohen = 0.49). En otro metaanálisis de 20 estudios, Samamé et al. (2012) describen que estas alteraciones son más leves durante la eutimia que durante los episodios agudos ( $d = 0.35$ ). La mayoría de los estudios coinciden en que estos déficits son de naturaleza global. Por el contrario, otras investigaciones sugieren que sólo afectan a emociones específicas (Samamé, 2013). A este respecto, cabe señalar que los sesgos en el reconocimiento emocional suelen ser congruentes con el estado de ánimo, especialmente en pacientes con depresión (Gray et al., 2006).

Algunas de las variables más relacionadas con el rendimiento en esta función cognitiva son la edad, el sexo, la educación, los síntomas residuales, especialmente los depresivos (Kohler et al., 2011), y la medicación psicotrópica, especialmente los antipsicóticos (Samamé et al., 2012). Otras variables como la inteligencia general, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento también se han relacionado con la capacidad de reconocer emociones básicas. Sin embargo, las alteraciones en esta función cognitiva son una característica en gran medida independiente de los déficits en la cognición no social (David et al., 2014; Robinson et al., 2015).

La Tabla 1 resume los estudios más relevantes para este proyecto de investigación, no incluidos en los metaanálisis ya citados (Kohler et al., 2011; Samamé et al., 2012), que han evaluado la capacidad de reconocer emociones básicas mediante pruebas de identificación y discriminación de expresiones faciales en pacientes con trastorno bipolar y en personas sanas.

**Tabla 1** Estudios que han evaluado la capacidad de reconocer emociones básicas mediante pruebas de identificación y discriminación de expresiones faciales en pacientes con trastorno bipolar y en personas sanas. Búsqueda en PubMed entre 2011 y 2020: (bipolar disorder) AND (emotion recognition).

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Ulusoy et al. (2020)	38 pacientes bipolares tipo I (21 eutimia, 4 manía, 11 depresión, 2 manía subclínica) y 30 sujetos sanos. Edad: 28. Mujeres (%): 61	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y vergüenza. Discriminación: misma vs. diferente emoción	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en la puntuación total (identificación y discriminación) y en la identificación de alegría, tristeza, ira, miedo y vergüenza
Lee & Van Meter (2020)	30 pacientes bipolares tipo I y II (sin especificar) y 31 sujetos sanos. Edad: 35. Mujeres (%): 83	Identificación: alegría, tristeza, ira y miedo	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en la puntuación total. La identificación de emociones específicas no se vio afectada
Szmulewicz et al. (2019)	26 pacientes bipolares maníacos y 26 sujetos sanos. Edad: 23. Mujeres (%): 31	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en la identificación de miedo
Branco et al. (2018)	30 pacientes bipolares tipo I y II (10 depresión leve, 6 depresión moderada, 4 depresión grave) y 45 sujetos sanos. Edad: 35. Mujeres (%): 80	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en la identificación de asco y tristeza

(cont.)



**Tabla 1** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
de Brito Ferreira Fernandes et al. (2016)	23 pacientes bipolares eutímicos tipo I y 27 sujetos sanos. Edad: 34. Mujeres (%): 30	Identificación: alegría, tristeza, ira y miedo. Discriminación: alegría vs. tristeza	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en la identificación de alegría y miedo y en la discriminación de alegría
Vierck et al. (2015)	36 pacientes bipolares tipo I y II (19 eutimia, 11 depresión leve, 5 depresión moderada, 1 síntomas mixtos) y 40 sujetos sanos. Edad: 39. Mujeres (%): 75	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo y asco	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de alegría, tristeza, miedo y asco
Robinson et al. (2015)	<i>Estudio 1:</i> 38 pacientes bipolares eutímicos tipo I y 28 sujetos sanos. Edad: 46. Mujeres (%): 55. <i>Estudio 2:</i> 53 pacientes bipolares deprimidos y 47 sujetos sanos. Edad: 46. Mujeres (%): 38	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Trastorno bipolar = Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de todas las emociones
Lawlor-Savage et al. (2014)	17 pacientes bipolares tipo I (10 depresión leve o no depresión, 4 depresión moderada, 1 depresión grave; 13 elevación del estado de ánimo) y 50 sujetos sanos. Edad: 46. Mujeres (%): 18	Identificación: alegría, tristeza, ira y miedo	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en la identificación de alegría

(cont.)

**Tabla 1** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Van Rheenen & Rossell (2014)	50 pacientes bipolares tipo I y II (17 eutimia, 17 depresión, 12 síntomas mixtos, 4 manía subclínica) y 52 sujetos sanos. Edad: 36. Mujeres (%): 68	Identificación: alegría, tristeza, ira y miedo. Discriminación: misma vs. diferente emoción	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en la puntuación total (identificación y discriminación) y en la identificación de todas las emociones
David et al. (2014)	110 pacientes bipolares tipo I (38 eutimia, 41 manía, 31 depresión) y 96 sujetos sanos. Edad: 29. Mujeres (%): 68	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Eutimia < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de miedo. Manía < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de alegría, miedo y sorpresa. Depresión < Sujetos sanos en la identificación de sorpresa
Benito et al. (2013)	44 pacientes bipolares tipo I y II (27 eutimia) y 48 sujetos sanos. Edad: 44. Mujeres (%): 64	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa, asco y vergüenza. Discriminación: misma vs. diferente emoción	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en la puntuación total (identificación y discriminación). No hay datos sobre emociones específicas
Lahera et al. (2012)	39 pacientes bipolares eutímicos tipo I y II y 39 sujetos sanos. Edad: 47. Mujeres (%): 44	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en la puntuación total. No hay datos sobre emociones específicas

(cont.)

**Tabla 1** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Martino et al. (2011)	81 pacientes bipolares tipo I y II (sin especificar) y 34 sujetos sanos. Edad: 37. Mujeres (%): 56	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en la identificación de miedo
Hoernagl et al. (2011)	47 pacientes bipolares eutímicos tipo I y 45 sujetos sanos. Edad: 42. Mujeres (%): 38	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en la puntuación y en la identificación de alegría y asco
No se incluyen metaanálisis, estudios de revisión y estudios observaciones/ensayos clínicos sin grupo control. Muestra: pacientes > 18 años; la edad y el sexo (% de mujeres) sólo se indican para el grupo de pacientes.			

### 1.6.2. Pacientes con esquizofrenia

Los pacientes con esquizofrenia sufren déficits en la capacidad de reconocer las emociones básicas de los demás desde el primer episodio psicótico (Green et al., 2012). Estos déficits tienden a permanecer estables a lo largo del tiempo en la mayoría de los pacientes (Horan et al., 2012) y también se observan en familiares sanos de primer grado, por lo que son un probable marcador de riesgo de la enfermedad (Lavoie et al., 2013).

Chan et al. (2010) observan en un metaanálisis de 28 estudios que, en comparación con las personas sanas, los pacientes con esquizofrenia sufren alteraciones de intensidad grave en esta función cognitiva ( $d = 0.85 - 0.91$ ). En otro metaanálisis de 86 estudios, Kohler et al. (2010) describen que estas alteraciones son más pronunciadas durante los episodios agudos que durante las fases de estabilidad clínica (pacientes hospitalizados vs. ambulatorios,  $d = 1.20$  vs.  $0.70$ ). La mayoría de los estudios coinciden en que estas alteraciones son de naturaleza global. En cambio, otras investigaciones sugieren que el reconocimiento de las emociones negativas se ve más afectado que el reconocimiento de las emociones positivas (Barkhof et al., 2015).

Algunas de las variables más relacionadas con el rendimiento en esta función cognitiva son la edad, la edad de inicio del trastorno, estar hospitalizado, los síntomas residuales, especialmente los negativos, y la medicación psicotrópica, especialmente los antipsicóticos (Chan et al., 2010; Kohler et al., 2010). Otras variables como la inteligencia general, la atención y las funciones ejecutivas también se han relacionado con la capacidad de reconocer emociones básicas. Sin embargo, de forma similar a lo que ocurre en el trastorno bipolar, hay que señalar que los déficits en esta función cognitiva son un rasgo en gran medida independiente de las alteraciones en la cognición no social (Hargreaves et al., 2016; Larøi et al., 2010; Lee et al., 2009; Leung et al., 2011; Yang et al., 2015).

La Tabla 2 resume los estudios más relevantes para este proyecto de investigación, no incluidos en los metaanálisis ya citados (Chan et al., 2010; Kohler et al., 2010), que han evaluado la capacidad de reconocer emociones básicas mediante pruebas de identificación y discriminación de expresiones faciales en pacientes con esquizofrenia y en personas sanas.

**Tabla 2** Estudios que han evaluado la capacidad de reconocer emociones básicas mediante pruebas de identificación y discriminación de expresiones faciales en pacientes con esquizofrenia y en personas sanas. Búsqueda en PubMed entre 2007 y 2020: (schizophrenia) AND (emotion recognition).

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Tikka et al. (2020)	50 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 50 sujetos sanos. Edad: 23. Mujeres (%): 40	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total. No hay datos sobre emociones específicas
Mitrovic et al. (2020)	30 pacientes esquizofrénicos subtipo paranoide (mixtos, sin especificar) y 30 sujetos sanos. Edad: 32. Mujeres (%): 47	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa, asco y desprecio	Esquizofrenia paranoide < Sujetos sanos en la identificación de tristeza, sorpresa, asco y desprecio. No hay datos sobre la puntuación total
Kitoko et al. (2019)	30 pacientes esquizofrénicos (mixtos; 22 ambulatorios, 8 hospitalizados) y 30 sujetos sanos. Edad: 29. Mujeres (%): 30	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, asco y desprecio	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de las emociones negativas
Bosnjak Kuharic et al. (2019)	160 pacientes psicóticos (mixtos; 80 primer episodio psicótico, 80 esquizofrenia) y 80 sujetos sanos. Mujeres (%): 36	Identificación: alegría, tristeza, ira y miedo	Primer episodio psicótico < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de tristeza, ira y miedo. Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de miedo

(cont.)

**Tabla 2** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Pinkham et al. (2018)	218 pacientes esquizofrénicos/ esquizoafectivos (ambulatorios) y 154 sujetos sanos. Edad: 42. Mujeres (%): 35	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Sujetos sanos en la puntuación total. No hay datos sobre emociones específicas
AY et al. (2016)	30 pacientes esquizofrénicos (mixtos, sin especificar) y 30 sujetos sanos. Edad: 33. Mujeres (%): 50	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco. Discriminación: misma vs. diferente emoción	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total (identificación y discriminación). No hay datos sobre emociones específicas
Hargreaves et al. (2016)	47 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 51 sujetos sanos. Edad: 32. Ratio = 2.9:1	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de alegría, tristeza, ira, miedo y asco
Romero-Ferreiro et al. (2016)	39 pacientes psicóticos (mixtos; 20 primer episodio psicótico, 19 esquizofrenia) y 40 sujetos sanos. Mujeres (%): 33	Identificación: alegría, tristeza, ira y miedo	Primer episodio psicótico < Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total. Primer episodio psicótico < Sujetos sanos en la identificación de ira. Esquizofrenia < Sujetos sanos en la identificación de tristeza, ira y miedo

(cont.)

**Tabla 2** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Yang et al. (2015)	30 pacientes esquizofrénicos (hospitalizados) y 30 sujetos sanos. Edad: 27. Mujeres (%): 50	Identificación: alegría, miedo y asco	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de todas las emociones
Maat et al. (2015)	521 pacientes esquizofrénicos (mixtos, sin especificar) y 312 sujetos sanos. Edad: 27. Mujeres (%): 22	Identificación: alegría, ira y asco	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total. No hay datos sobre emociones específicas
Behere (2015)	25 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 30 sujetos sanos. Edad: 29. Ratio = 1:0.7	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de todas las emociones
Barkhof et al. (2015)	42 pacientes esquizofrénicos/ esquizoafectivos (mixtos; 27 ambulatorios, 15 hospitalizados) y 42 sujetos sanos. Edad: 40. Mujeres (%): 71	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa, asco, vergüenza y desprecio	Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de las emociones negativas
Song et al. (2015)	44 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 41 sujetos sanos. Edad: 34. Mujeres (%): 55	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo y desprecio	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de tristeza, ira y miedo

(cont.)



**Tabla 2** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Okada et al. (2015)	26 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 24 sujetos sanos. Edad: 34. Mujeres (%): 50	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de ira y asco
Sachse et al. (2014)	19 pacientes esquizofrénicos (mixtos, sin especificar) y 20 sujetos sanos. Edad: 23. Mujeres (%): 26	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia = Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de todas las emociones
Mehta et al. (2013)	60 pacientes esquizofrénicos/esquizoafectivos (ambulatorios) y 60 sujetos sanos. Edad: 33. Mujeres (%): 30	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Sujetos en la puntuación total. No hay datos sobre emociones específicas
Comparelli et al. (2013)	94 pacientes psicóticos (mixtos; 50 primer episodio psicótico, 44 esquizofrenia) y 86 sujetos sanos. Mujeres (%): 30	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Primer episodio psicótico < Sujetos sanos en la identificación de tristeza, ira, miedo y asco. Esquizofrenia < Sujetos sanos en la identificación de alegría, tristeza, ira, miedo y asco
Kucharska-Pietura et al. (2012)	100 pacientes esquizofrénicos/esquizoafectivos (hospitalizados) y 50 sujetos sanos. Edad: 31. Mujeres (%): ?	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Sujetos sanos en la puntuación total. No hay datos sobre emociones específicas

(cont.)

**Tabla 2** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Chen et al. (2012)	34 pacientes psicóticos (ambulatorios; 19 esquizofrenia, 15 esquizoafectivo) y 30 sujetos sanos. Edad: 41. Mujeres (%): 47	Discriminación: alegría vs. miedo	Esquizofrenia < Trastorno esquizoafectivo = Sujetos sanos en discriminación de alegría y miedo
Soria Bauser et al. (2012)	17 pacientes esquizofrénicos (hospitalizados) y 17 sujetos sanos. Edad: 36. Mujeres (%): 35	Identificación: no hay datos sobre emociones específicas. Discriminación: misma vs. diferente emoción y emoción positiva vs. negativa	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total (identificación y discriminación de emoción positiva vs. negativa)
Leung et al. (2011)	101 pacientes psicóticos (ambulatorios; 50 primer episodio psicótico, 51 esquizofrenia) y 54 sujetos sanos. Mujeres (%): 45	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Total pacientes < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de miedo, sorpresa y asco
Mendoza et al. (2011)	93 pacientes esquizofrénicos (mixtos, sin especificar) y 109 sujetos sanos. Edad: 34. Mujeres (%): 33	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de tristeza, miedo, sorpresa y asco
Larøi et al. (2010)	20 pacientes esquizofrénicos (hospitalizados) y 20 sujetos sanos. Edad: 32. Mujeres (%): 45	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de alegría y sorpresa

(cont.)

**Tabla 2** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Lee et al. (2010)	55 pacientes esquizofrénicos (mixtos, sin especificar) y 62 sujetos sanos. Edad: 32. Mujeres (%): 56	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de tristeza, ira y miedo
Erol et al. (2010)	57 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 58 sujetos sanos. Edad: 33. Mujeres (%): 39	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y vergüenza. Discriminación: misma vs. diferente emoción	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total (identificación y discriminación). No hay datos sobre emociones específicas
de Achával et al. (2010)	20 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 20 sujetos sanos. Edad: 31. Mujeres (%): 35	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia = Sujetos sanos en la puntuación total. No hay datos sobre emociones específicas
Pomarol-Clotet et al. (2010)	22 pacientes esquizofrénicos (mixtos; 19 ambulatorios, 3 hospitalizados) y 20 sujetos sanos. Edad: 38. Mujeres (%): 27	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia = Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de todas las emociones
Sparks et al. (2010)	30 pacientes esquizofrénicos/esquizoafectivos (ambulatorios) y 25 sujetos sanos. Edad: 46. Mujeres (%): 57	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Sujetos sanos en la puntuación total (emociones negativas < positivas)

(cont.)

**Tabla 2** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Li et al. (2010)	69 pacientes esquizofrénicos (sin especificar) y 67 sujetos sanos. Edad: 26. Mujeres (%): 32	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco. Discriminación: misma vs. diferente emoción	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total (identificación y discriminación). No hay datos sobre emociones específicas
Strauss et al. (2010)	41 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios; 15 deficitarios, 26 no deficitarios) y 22 sujetos sanos. Edad: 41. Mujeres (%): 31	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco. Discriminación: misma vs. diferente emoción	Pacientes deficitarios < Pacientes no deficitarios < Sujetos sanos en la puntuación total (identificación y discriminación) y en la identificación de todas las emociones
Lee et al. (2009)	39 pacientes esquizofrénicos (hospitalizados) y 33 sujetos sanos. Edad: 32. Mujeres (%): 49	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total. No hay datos sobre emociones específicas
Addington et al. (2008)	103 pacientes psicóticos (mixtos; 50 primer episodio psicótico, 53 esquizofrenia) y 55 sujetos sanos. Mujeres (%): 34	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y vergüenza. Discriminación: misma vs. diferente emoción	Total pacientes < Sujetos sanos en la puntuación total (identificación y discriminación). No hay datos sobre emociones específicas
Pinkham et al. (2008)	270 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 270 sujetos sanos. Edad: 38. Mujeres (%): 37	Identificación: alegría, tristeza, ira y miedo.	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total. No hay datos sobre emociones específicas

(cont.)

**Tabla 2** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Chan et al. (2008)	43 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios; 19 paranoides, 24 no paranoides) y 43 sujetos sanos. Edad: 37. Mujeres (%): 49	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco. Discriminación: misma vs. diferente emoción	Esquizofrenia paranoide = Sujetos sanos en la puntuación total (identificación y discriminación). Esquizofrenia no paranoide < Sujetos sanos en la puntuación total (identificación). No hay datos sobre emociones específicas
Leppänen et al. (2008)	36 pacientes esquizofrénicos (mixtos, sin especificar) y 22 sujetos sanos. Edad: 42. Mujeres (%): 28	Discriminación: emoción positiva vs. negativa	Esquizofrenia < Sujetos sanos en discriminación de la emoción negativa
Bediou et al. (2007)	36 pacientes esquizofrénicos (hospitalizados) y 22 sujetos sanos. Edad: 27. Mujeres (%): 0	Identificación: alegría, ira, miedo y asco	Esquizofrenia < Sujetos sanos en la puntuación total y en la identificación de todas las emociones
Kosmidis et al. (2007)	37 pacientes esquizofrénicos (hospitalizados) y 22 sujetos sanos. Edad: 34. Mujeres (%): 38	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco. Discriminación: emoción positiva vs. negativa	Esquizofrenia < Sujetos sanos en discriminación de emoción positiva vs. negativa
No se incluyen metaanálisis, estudios de revisión y estudios observaciones/ensayos clínicos sin grupo control.			
Muestra: pacientes > 18 años; la edad y el sexo (% de mujeres) sólo se indican para el grupo de pacientes. En los estudios que comparan pacientes con un primer episodio de psicosis con pacientes con esquizofrenia, no se informa la edad.			

### 1.6.3. Diferencias entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia

Bora & Pantelis (2016) encuentran en un metaanálisis de 26 estudios (13 evalúan procesamiento emocional) que los pacientes con trastorno bipolar sufren déficits más leves que los pacientes con esquizofrenia en la capacidad de reconocer las emociones básicas de los demás ( $d = 0.39$ ). Estas diferencias se observan tanto en pacientes bipolares en un episodio activo de la enfermedad ( $d = 0.44$ ) como en pacientes bipolares eutímicos o subsindrómicos ( $d = 0.46$ ) y son más pronunciadas para el reconocimiento de las emociones negativas ( $d = 0.33$ ) que para el reconocimiento de las emociones positivas ( $d = 0.40$ ). Sin embargo, en este estudio sólo se analizan 4 de las seis emociones básicas (alegría, tristeza, ira y miedo, pero no sorpresa y asco).

En cualquier caso, las diferencias entre estos dos trastornos no parecen depender del subtipo de diagnóstico. Así, se ha descrito un rendimiento similar entre el trastorno bipolar I y el trastorno bipolar II (Burton et al., 2018; Kohler et al., 2011; Samamé et al., 2012) y entre la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo (Chan et al., 2010; Kohler et al., 2010) en esta función cognitiva. Sin embargo, estos hallazgos no están exentos de controversia. Por ejemplo, Simonsen et al. (2011) observan en un estudio con 265 pacientes (56% mujeres) y 280 personas sanas que la alteración de la cognición no social está más fuertemente relacionada con los *antecedentes de psicosis* que con las categorías de diagnóstico del DSM-IV-TR. De manera similar, Ruocco et al. (2014) describen en un estudio en 675 pacientes (52% mujeres) y 380 personas sanas que los déficits en el procesamiento emocional aumentan progresivamente desde el trastorno bipolar con rasgos psicóticos, pasando por el trastorno esquizoafectivo, hasta la esquizofrenia; apoyando un enfoque dimensional en la investigación. En cambio, otros estudios no encuentran diferencias entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia en esta función cognitiva (Bellack et al., 1996; Lahera et al., 2015; Vaskinn et al., 2007), por lo que el conocimiento actual sobre esta cuestión no puede considerarse definitivo.

La Tabla 3 resume los estudios más relevantes para este proyecto de investigación, no incluidos en el metaanálisis ya citado (Bora & Pantelis, 2016), que han evaluado la capacidad de reconocer emociones básicas mediante pruebas de identificación y discriminación de expresiones faciales en pacientes con trastorno bipolar y en pacientes con esquizofrenia.

**Tabla 3** Estudios que han evaluado la capacidad de reconocer emociones básicas mediante pruebas de identificación y discriminación de expresiones faciales en pacientes con trastorno bipolar y en pacientes con esquizofrenia. Búsqueda en PubMed entre 2016 y 2020: ((bipolar disorder) AND (schizophrenia)) AND (emotion recognition).

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Hwang et al. (2021) Epub: 27/V/2020	53 pacientes bipolares (sin especificar), 52 pacientes esquizofrénicos (sin especificar) y 50 sujetos sanos. Edad: 26. Mujeres (%): 51 y 48, respectivamente	Discriminación: misma vs. diferente emoción	Esquizofrenia < Trastorno bipolar < Sujetos sanos en discriminación misma vs. diferente emoción
Frøyhaug et al. (2019)	60 pacientes bipolares tipo I y II (sin especificar), 30 pacientes esquizofrénicos/esquizoafectivos (ambulatorios) y 183 sujetos sanos. Edad: 29. Mujeres (%): 58 y 40, respectivamente	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Trastorno bipolar = Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo en la puntuación total. Trastorno bipolar = Sujetos sanos en la puntuación total. Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Sujetos sanos en la puntuación total. No hay datos sobre emociones específicas

(cont.)



**Tabla 3** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Villa et al. (2018)	26 pacientes bipolares tipo I (sin especificar) y 75 pacientes esquizofrénicos/esquizoafectivos (sin especificar). Edad: 50. Mujeres (%): 55 (datos no disociados)	Identificación: alegría, tristeza, ira y miedo	Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Trastorno bipolar en la identificación de alegría
Thonse et al. (2018)	71 pacientes bipolares eutímicos y 91 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios). Edad: 37. Mujeres (%): 48 y 35, respectivamente	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco	Trastorno bipolar = Esquizofrenia en la puntuación total. No hay datos sobre emociones específicas
Van Rheenen et al. (2017)	28 pacientes bipolares tipo I (12 depresión), 28 pacientes esquizofrénicos (16 síntomas psicóticos activos, 14 depresión) y 28 sujetos sanos. Edad: 41. Mujeres (%): 68 y 25, respectivamente	Identificación: alegría, tristeza, ira y miedo (rostro entero vs. parcial)	Esquizofrenia < Trastorno bipolar < Sujetos sanos en la condición "rostro entero". Esquizofrenia < Sujetos sanos en la condición "rostro parcial". Trastorno bipolar = Esquizofrenia en la condición "rostro parcial". No hay datos sobre emociones específicas

No se incluyen metaanálisis ni estudios de revisión. Se incluyen estudios observacionales y ensayos clínicos sin grupo control.

Muestra: pacientes > 18 años; la edad sólo se indica para el total de pacientes; el sexo (% de mujeres) se indica para cada grupo de pacientes.

## 1.7. Déficit en la ToM cognitiva y afectiva

En el trastorno bipolar y la esquizofrenia se han identificado alteraciones en distintas áreas y redes del cerebro social (Cusi et al., 2012; Mendrek & Mancini-Marie, 2016). Estas alteraciones están relacionadas con los déficits observados en la ToM.

### 1.7.1. Pacientes con trastorno bipolar

Los pacientes con trastorno bipolar sufren déficits en la capacidad de interpretar los estados mentales de los demás en todas las fases de la enfermedad, incluida la eutimia (Samamé, 2013). Estos déficits también pueden afectar a familiares sanos de primer grado, lo que los convierte en un posible endofenotipo de la enfermedad (Bora & Özerdem, 2017). Por el contrario, no conocemos ningún estudio longitudinal que haya explorado de forma específica cómo evolucionan estos déficits a lo largo del tiempo.

Bora et al. (2016) observan en un metaanálisis de 34 estudios que, en comparación con las personas sanas, los pacientes con trastorno bipolar sufren alteraciones de intensidad moderada en esta función cognitiva ( $d = 0.63$ ) que son más graves durante los episodios agudos ( $d = 1.23$ ) que durante las fases de remisión (pacientes eutímicos o subsindrómicos) ( $d = 0.50 - 0.72$ ). Estas alteraciones afectan tanto a la capacidad de razonar sobre pensamientos y creencias (ToM cognitiva,  $d = 0.68$ ) como a la capacidad de descodificar sentimientos o emociones complejas (ToM afectiva,  $d = 0.46$ ). Sin embargo, muy pocos estudios han utilizado pruebas de ToM cognitiva de segundo orden, especialmente en pacientes "remitidos" (Samamé et al., 2012), por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela.

Algunas de las variables más relacionadas con el rendimiento en esta función cognitiva son la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, los síntomas residuales, especialmente los depresivos, y la medicación psicotrópica, especialmente los

antipsicóticos (Haag et al., 2016; Montag et al., 2010; Santos et al., 2017; Varo et al., 2020). Otras variables como la inteligencia general, la atención, la memoria y las funciones ejecutivas también se han relacionado con la capacidad de interpretar estados mentales en estos pacientes (Bodnar & Rybakowski, 2017; Bora et al., 2005; Dalkner et al., 2019; Lahera et al., 2008; Varo et al., 2019).

La Tabla 4 resume los estudios más relevantes para este proyecto de investigación, no incluidos en los metaanálisis ya citados (Bora et al., 2016; Samamé et al., 2012), que han evaluado la capacidad de interpretar estados mentales mediante pruebas de falsa creencia (verbal), la HT y el RMET en pacientes con trastorno bipolar y en personas sanas.

**Tabla 4** Estudios que han evaluado la capacidad de interpretar estados mentales mediante pruebas de falsa creencia (verbal), la HT y el RMET en pacientes con trastorno bipolar y en personas sanas. Búsqueda en PubMed entre 2015 y 2020: (bipolar disorder) AND (theory of mind).

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Popolo et al. (2020)	45 pacientes bipolares (sin especificar) y 45 sujetos sanos. Edad: 47. Mujeres (%): 56	HT	Trastorno bipolar = Sujetos sanos en ToM cognitiva de orden superior
Varo et al. (2020)	71 pacientes bipolares tipo I y II (23 rendimiento bajo, 48 rendimiento normal) y 60 sujetos sanos. Edad: 45. Mujeres (%): 55	HT y RMET (índice compuesto)	Trastorno bipolar (rendimiento bajo) < Sujetos sanos en ToM cognitiva/afectiva
Nehra et al. (2020)	20 pacientes bipolares eutímicos y 20 sujetos sanos. Edad: 36. Mujeres (%): 35	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en ToM cognitiva de primer y segundo orden
Dalkner et al. (2019)	116 pacientes bipolares eutímicos tipo I y II y 79 sujetos sanos. Edad: 42. Mujeres (%): 52	RMET	Trastorno bipolar = Sujetos sanos en ToM afectiva
Szmulewicz et al. (2019)	26 pacientes bipolares maníacos y 26 sujetos sanos. Edad: 23. Mujeres (%): 31	Historias de ToM cognitiva y afectiva. RMET	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en ToM cognitiva
Espinós et al. (2018)	112 pacientes bipolares tipo I y II (sin especificar) y 112 sujetos sanos. Edad: 47. Mujeres (%): 57	RMET	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en ToM afectiva

(cont.)

**Tabla 4** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Ospina et al. (2018)	200 pacientes bipolares tipo I y II (sin especificar) y 49 sujetos sanos. Edad: 44. Mujeres (%): 47	RMET	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en ToM afectiva
Marotta et al. (2018)	21 pacientes bipolares eutímicos tipo I y 21 sujetos sanos. Edad: 41. Mujeres (%): 71	RMET	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en ToM afectiva
Santos et al. (2017)	31 pacientes bipolares eutímicos tipo I y 31 sujetos sanos. Edad: 42. Mujeres (%): 55	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden. HT	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en ToM cognitiva de segundo orden
Bodnar & Rybakowski (2017)	50 pacientes bipolares tipo I (25 manía, 25 depresión) y 25 sujetos sanos. Edad: 35. Mujeres (%): 60	Historias de ToM cognitiva y afectiva. RMET	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en ToM cognitiva y afectiva (incluyendo el RMET)
Haag et al. (2016)	29 pacientes bipolares eutímicos tipo I y II y 29 sujetos sanos. Edad: 49. Mujeres (%): 45	RMET	Trastorno bipolar = Sujetos sanos en ToM afectiva
Ioannidi et al. (2015)	29 pacientes bipolares tipo I (sin especificar) y 29 sujetos sanos. Edad: ? Mujeres (%): ?	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden. HT	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en ToM cognitiva de primer orden y de orden superior

HT, Hinting Task; RMET, Reading the Mind in the Eyes Test; ToM, Teoría de la mente.

No se incluyen metaanálisis, estudios de revisión y estudios observaciones/ensayos clínicos sin grupo control.

Muestra: pacientes > 18 años; la edad y el sexo (% de mujeres) se sólo se indican para el grupo de pacientes.

### 1.7.2. Pacientes con esquizofrenia

Los pacientes con esquizofrenia sufren déficits en la capacidad de interpretar los estados mentales de los demás desde el primer episodio psicótico (Green et al., 2012). Estos déficits tienden a permanecer estables a lo largo del tiempo en la mayoría de los pacientes (Horan et al., 2012) y también se han observado en familiares sanos de primer grado, por lo que constituyen un probable endofenotipo de la enfermedad (Bora & Pantelis, 2013; Lavoie et al., 2013).

Bora et al. (2009a) observan en un metaanálisis de 36 estudios que, en comparación con las personas sanas, los pacientes con esquizofrenia sufren alteraciones de intensidad grave en esta función cognitiva ( $d = 1.10$ ) que son más pronunciadas durante los episodios agudos ( $d = 1.21$ ) que durante las fases de estabilidad clínica ( $d = 0.80$ ). Estas alteraciones afectan a los siguientes subprocesos (pacientes clínicamente estables vs. total de pacientes): ToM cognitiva de primer y segundo orden ( $d = 0.70$  vs.  $1.06$ ), ToM cognitiva de orden superior ( $d = 0.69$  vs.  $1.06$ ) y ToM afectiva ( $d = 0.72$  vs.  $0.90$ ); evaluadas mediante historias de falsa creencia, la HT y el RMET, respectivamente. Los autores sugieren que estas diferencias pueden ser más marcadas para la ToM cognitiva de segundo orden que para la ToM cognitiva de primer orden ( $d = 0.87$  vs.  $1.09$ ). Sin embargo, esta diferencia no alcanza la significación estadística ( $p = 0.75$ ).

Algunas de las variables más relacionadas con el rendimiento en esta función cognitiva son la edad, los síntomas residuales, especialmente los negativos (Bora et al., 2016), y estar hospitalizado (Bora et al., 2009a; Pinkham et al., 2017). Otras variables como el cociente intelectual, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento también se han relacionado con la capacidad de interpretar estados mentales en estos pacientes (Bora et al., 2009a; Deckler et al., 2018; Essizoglu et al., 2017).

La Tabla 5 resume los estudios más relevantes para este proyecto de investigación, no incluidos en los metaanálisis ya citados (Bora et al., 2009a; Bora & Pantelis, 2013), que han evaluado la capacidad de interpretar estados mentales mediante pruebas de falsa creencia (verbal), la HT y el RMET en pacientes con esquizofrenia y en personas sanas.

**Tabla 5** Estudios que han evaluado la capacidad de interpretar estados mentales mediante pruebas de falsa creencia (verbal), la HT y el RMET en pacientes con esquizofrenia y en personas sanas. Búsqueda en PubMed entre 2008 y 2020: (schizophrenia) AND (theory of mind).

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
García-Fernández et al. (2020)	87 pacientes psicóticos (ambulatorios, 43 primer episodio psicótico, 44 esquizofrenia) y 139 sujetos sanos. Mujeres (%): 33	HT y RMET	Total pacientes < Sujetos sanos en ToM afectiva. Esquizofrenia < Primer episodio psicótico < Sujetos sanos en ToM cognitiva de orden superior
Schneider et al. (2020)	46 pacientes esquizofrénicos (mixtos, sin especificar) y 42 sujetos sanos. Edad: 27. Mujeres (%): 33	HT	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de orden superior
Tikka et al. (2020)	50 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 50 sujetos sanos. Edad: 23. Mujeres (%): 40	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden. Historias de ToM cognitiva y afectiva (índice compuesto)	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de primer y segundo orden y ToM cognitiva/afectiva
Charernboon (2020)	50 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 50 sujetos sanos. Edad: 37. Mujeres (%): 56	RMET	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM afectiva (valencia negativa < positiva)

(cont.)



**Tabla 5** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Sen et al. (2020)	30 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 26 sujetos sanos. Edad: 27. Mujeres (%): 30	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden. Historias de ToM cognitiva y afectiva (índice compuesto)	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de segundo orden y ToM cognitiva/afectiva
Pinkham et al. (2018)	218 pacientes esquizofrénicos/esquizoafectivos (ambulatorios) y 154 sujetos sanos. Edad: 42. Mujeres (%): 35	HT y RMET	Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Sujetos sanos en ToM cognitiva de orden superior y ToM afectiva
Lindgren et al. (2018)	66 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 62 sujetos sanos. Edad: 27. Mujeres (%): 38	HT	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de orden superior
Okruszek et al. (2018)	24 pacientes esquizofrénicos (sin especificar) y 22 sujetos sanos. Edad: 36. Mujeres (%): 33	Historias de ToM cognitiva y afectiva	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva y afectiva (esquizofrenia: ToM cognitiva < ToM afectiva; sujetos sanos: ToM cognitiva = ToM afectiva)
Essizoglu et al. (2017)	47 pacientes esquizofrénicos (sin especificar) y 42 sujetos sanos. Edad: 39. Mujeres (%): 51	HT y RMET	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de orden superior y ToM afectiva

(cont.)

**Tabla 5** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Tadmor et al. (2016)	70 pacientes psicóticos (20 primer episodio psicótico, 9 esquizoafectivos, 41 esquizofrénicos) y 200 sujetos sanos. Mujeres (%): 19	RMET	Total pacientes (excepto trastorno esquizoafectivo) < Sujetos sanos en ToM afectiva (valencia negativa < positiva)
Ohmuro et al. (2016)	40 pacientes esquizofrénicos (mixtos, sin especificar) y 25 sujetos sanos. Edad: 23. Mujeres (%): 73	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de primer y segundo orden
AY et al. (2016)	30 pacientes esquizofrénicos (mixtos, sin especificar) y 30 sujetos sanos. Edad: 33. Mujeres (%): 50	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden. Historias de ToM cognitiva y afectiva (índice compuesto). RMET	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de primer y segundo orden y ToM cognitiva/afectiva (incluyendo el RMET)
Popolo et al. (2016)	37 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 40 sujetos sanos. Edad: 27. Mujeres (%): ?	HT	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de orden superior
Berry et al. (2015)	25 pacientes esquizofrénicos (hospitalizados) y 25 sujetos sanos. Edad: 32. Mujeres (%): 32	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden	Total pacientes < Sujetos sanos en ToM cognitiva de segundo orden
Ho et al. (2015)	41 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 42 sujetos sanos. Edad: 28. Mujeres (%): 44	Historias de ToM cognitiva y afectiva (índice compuesto)	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva/afectiva

(cont.)

**Tabla 5** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Konstantakopoulos et al. (2014)	58 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 56 sujetos sanos. Edad: 42. Mujeres (%): 41	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden. Historias de ToM cognitiva y afectiva. HT	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM (índice compuesto). No hay datos sobre pruebas individuales
Csukly et al. (2014)	58 pacientes esquizofrénicos (mixtos; 28 deficitarios, 30 no deficitarios) y 29 sujetos sanos. Edad: 38. Mujeres (%): 62	RMET	Pacientes deficitarios = Pacientes no deficitarios < Sujetos sanos en ToM afectiva
Langdon et al. (2014)	43 pacientes esquizofrénicos/esquizoafectivos (ambulatorios) y 25 sujetos sanos. Edad: 42. Mujeres (%): 44	Historias de falsa creencia de primer orden	Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Sujetos sanos en ToM cognitiva de primer orden
Bliksted et al. (2014)	36 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 36 sujetos sanos. Edad: 23. Mujeres (%): 47	HT	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de orden superior
Mehta et al. (2013)	60 pacientes esquizofrénicos/esquizoafectivos (ambulatorios) y 60 sujetos sanos. Edad: 33. Mujeres (%): 30	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden. Historias de ToM cognitiva y afectiva (índice compuesto)	Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Sujetos sanos en ToM cognitiva de primer y segundo orden y ToM cognitiva/afectiva

(cont.)

**Tabla 5** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Smeets-Janssen et al. (2013)	30 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios; 15 inicio precoz, 15 inicio tardío) y 30 sujetos sanos. Edad: 66. Mujeres (%): 60	HT	Esquizofrenia inicio precoz < Sujetos sanos en ToM cognitiva de orden superior (esquizofrenia inicio precoz < inicio tardío = sujetos sanos)
Pentaraki et al. (2012)	21 pacientes esquizofrénicos (mixtos, sin especificar) y 42 sujetos sanos. Edad: 24. Mujeres (%): 0	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden. RMET	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de primer y segundo orden y ToM afectiva
Chen et al. (2012)	34 pacientes psicóticos (ambulatorios; 19 esquizofrenia, 15 esquizoafectivo) y 30 sujetos sanos. Edad: 41. Mujeres (%): 47	RMET	Esquizofrenia < Trastorno esquizoafectivo = Sujetos sanos en ToM afectiva
Bozikas et al. (2011)	36 pacientes esquizofrénicos (hospitalizados) y 30 sujetos sanos. Edad: 37. Mujeres (%): 19	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden. HT	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de primer orden, segundo orden y orden superior
Kosmidis et al. (2011)	28 pacientes esquizofrénicos (hospitalizados) y 30 sujetos sanos. Edad: Mujeres (%): 21	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden. HT	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de primer orden, segundo orden y orden superior

(cont.)

**Tabla 5** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Stanford et al. (2011)	13 pacientes esquizofrénicos/ esquizoafectivos (sin especificar) y 14 sujetos sanos. Edad: 34. Mujeres (%): 54	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden. RMET	Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Sujetos sanos en ToM afectiva
Ozguven et al. (2010)	20 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 20 sujetos sanos. Edad: 27. Mujeres (%): 0	Historias de falsa creencia de primer y segundo orden	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de primer y segundo orden
de Achával et al. (2010)	20 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 20 sujetos sanos. Edad: 31. Mujeres (%): 35	Historias de ToM cognitiva y afectiva (índice compuesto). RMET	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva/afectiva (incluyendo el RMET)
Kettle et al. (2008)	13 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 43 sujetos sanos. Edad: 21. Mujeres (%): 15	RMET	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM afectiva (valencia positiva = negativa)
Pousa et al. (2008)	61 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 51 sujetos sanos. Edad: 33. Mujeres (%): 21	Historias de falsa creencia de segundo orden	Esquizofrenia = Sujetos sanos en ToM cognitiva de segundo orden
Bora et al. (2008)	91 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 55 sujetos sanos. Edad: 31. Mujeres (%): 34	HT y RMET	Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva de orden superior y ToM afectiva

(cont.)

**Tabla 5** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
McGlade et al. (2008)	73 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 78 sujetos sanos. Edad: 41. Mujeres (%): 33	HT y RMET	Esquizofrenia < Sujetos en ToM afectiva

HT, Hinting Task; RMET, Reading the Mind in the Eyes Test; ToM, Theory of mind.

No se incluyen metaanálisis, estudios de revisión y estudios observaciones/ensayos clínicos sin grupo control.

Muestra: pacientes > 18 años; la edad y el sexo (% de mujeres) sólo se indican para el grupo de pacientes. En los estudios que comparan pacientes con un primer episodio de psicosis con pacientes con esquizofrenia, no se informa la edad.

### 1.7.3. Diferencias entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia

Bora & Pantelis (2016) encuentran en un metaanálisis de 26 estudios (16 evalúan ToM) que los pacientes con trastorno bipolar sufren déficits más leves que los pacientes con esquizofrenia en la capacidad de interpretar los estados mentales de los demás ( $d = 0.57$ ). Estas diferencias se observan tanto en pacientes bipolares en un episodio activo de la enfermedad ( $d = 0.44$ ) como en pacientes bipolares eufímicos o subsindrómicos ( $d = 0.46$ ). Sin embargo, las diferencias entre la ToM cognitiva y afectiva han sido poco estudiadas. Además, se sabe poco sobre la relación entre los distintos subprocesos de la ToM cognitiva y cómo éstos interaccionan con la ToM afectiva (Mitchell & Young, 2016).

Los resultados de algunos estudios de neuroimagen funcional apuntan a una posible relación jerárquica entre los distintos componentes de la cognición social (Mitchell & Phillips, 2015). Por ejemplo, el “modelo de empatía” comentado anteriormente sugiere que la ToM cognitiva es un prerrequisito para la ToM afectiva (Shamay-Tsoory et al., 2010). Desde esta perspectiva, se podría extrapolar una posible relación jerárquica entre la ToM cognitiva de primer orden, la ToM cognitiva de segundo orden y la ToM cognitiva de orden superior (Miller, 2009); de tal manera que los pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia diferirían sólo en los aspectos más complejos pero no en los más básicos de la ToM (p. ej., primer y segundo orden < orden superior; primer orden < segundo orden < orden superior, etc.). Sin embargo, los resultados de la literatura previa no son concluyentes y es necesario seguir investigando.

De forma similar a lo que ocurre con el procesamiento emocional, las diferencias entre estos dos trastornos no parecen depender del subtipo de diagnóstico. Así, se ha descrito un rendimiento similar entre el trastorno bipolar I y el trastorno bipolar II (Bora et al., 2016; Samamé et al., 2012) y entre la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo (Bora et al., 2009a) en esta función cognitiva. En cuanto a la influencia de los *antecedentes de psicosis*, los resultados son contradictorios. Por un lado, Bora et al. (2016) observan

que los pacientes bipolares con antecedentes de psicosis tienden a rendir peor que los pacientes bipolares sin antecedentes de psicosis en esta función cognitiva ( $d = 0.25$ ). Sin embargo, esta diferencia no alcanza la significación estadística ( $p = 0.08$ ). Por otro lado, Lahera et al. (2008) no encuentran diferencias entre un grupo de pacientes bipolares con antecedentes de psicosis ( $n = 42$ ; 62% mujeres) y otro sin antecedentes de psicosis ( $n = 33$ ; 52% mujeres) en una prueba compleja de ToM. En cambio, Thaler et al. (2013) sólo informan de diferencias específicas en la ToM afectiva pero no cognitiva, con los pacientes esquizofrénicos ( $n = 30$ ; 34% mujeres) y los pacientes bipolares con antecedentes de psicosis ( $n = 24$ ; 75% mujeres) rindiendo peor que los pacientes bipolares sin antecedentes de psicosis ( $n = 24$ ; 58% mujeres) y las personas sanas ( $n = 24$ ).

Por último, cabe desatacar la revisión de Bora et al. (2009b). En este estudio, los autores sugieren que los déficits en la ToM pueden ser secundarios a los *déficits en la cognición no social* y, más concretamente, a la disfunción ejecutiva. En cambio, estudios más recientes describen que los déficits en esta función cognitiva se mantienen incluso después de controlar el efecto de confusión de estas variables (Bozikas et al., 2011; Wolf et al., 2010). Esto sugiere que los déficits en la ToM son al menos parcialmente independientes de las alteraciones en la cognición no social.

La Tabla 6 resume los estudios más relevantes para este proyecto de investigación, no incluidos en el metaanálisis ya citado (Bora & Pantelis, 2016), que han evaluado la capacidad de interpretar estados mentales mediante pruebas de falsa creencia (verbal), la HT y el RMET en pacientes con trastorno bipolar y en pacientes con esquizofrenia.



**Tabla 6** Estudios que han evaluado la capacidad de interpretar estados mentales mediante pruebas de falsa creencia (verbal), la HT y el RMET en pacientes con trastorno bipolar y en pacientes con esquizofrenia. Búsqueda en PubMed entre 2016 y 2020: ((bipolar disorder) AND (schizophrenia)) AND (theory of mind).

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Fekete et al. (2020)	44 pacientes bipolares (sin especificar) y 106 pacientes psicóticos (50 esquizofrénicos, 56 esquizoafectivos). Edad: ? Mujeres (%): ?	RMET	Esquizofrenia < Trastorno esquizoafectivo < Trastorno bipolar en ToM afectiva
Konstantakopoulos et al. (2020)	53 pacientes bipolares eutímicos tipo I, 54 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 53 sujetos sanos. Edad: 42. Mujeres (%): 62 y 56, respectivamente	Historias de ToM cognitiva y afectiva	Trastorno bipolar < Sujetos sanos en ToM cognitiva. Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM cognitiva y afectiva. Esquizofrenia < Trastorno bipolar en ToM afectiva
Cigliobianco et al. (2019)	18 pacientes bipolares eutímicos tipo I y II y 18 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios). Edad: 43. Mujeres (%): 47 (datos no disociados)	Historias de ToM cognitiva y afectiva (índice compuesto). RMET	Esquizofrenia < Trastorno bipolar en ToM cognitiva/afectiva (incluyendo el RMET)

(cont.)

**Tabla 6** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Frøyhaug et al. (2019)	60 pacientes bipolares tipo I y II (sin especificar), 30 pacientes esquizofrénicos/esquizoafectivos (ambulatorios) y 183 sujetos sanos. Edad: 29. Mujeres (%): 58 y 40, respectivamente	HT	Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Trastorno bipolar = Sujetos sanos en ToM cognitiva de orden superior
Bora et al. (2016)	43 pacientes bipolares eutímicos tipo I, 54 pacientes esquizofrénicos (ambulatorios) y 27 sujetos sanos. Edad: 35. Mujeres (%): 35 (datos no disociados)	HT y RMET	Esquizofrenia < Trastorno bipolar < Sujetos sanos en ToM cognitiva de orden superior y ToM afectiva

HT, Hinting Task; RMET, Reading the Mind in the Eyes Test; ToM, Teoría de la mente.

No se incluyen metaanálisis ni estudios de revisión. Se incluyen estudios observacionales y ensayos clínicos sin grupo control.

Muestra: pacientes > 18 años; la edad sólo se indica para el total de pacientes; el sexo (% de mujeres) se indica para cada grupo de pacientes.

## 1.8. Influencia del sexo en el procesamiento emocional y la ToM

### 1.8.1. Personas sanas

En personas sanas, el sexo parece desempeñar un papel importante en la cognición social y especialmente en la capacidad de reconocer las emociones básicas de los demás. Thompson & Voyer (2014) encuentran en un metaanálisis de 218 estudios que las mujeres obtienen mejores resultados que los hombres en pruebas de reconocimiento emocional facial ( $d = 0.19 - 0.27$ ). Aunque estas diferencias se observan en todas las emociones específicas, los autores informan que tienden a ser más pronunciadas para las emociones negativas que para las positivas ( $d = 0.19$  vs.  $0.24$ ). Sin embargo, esta diferencia no alcanza la significación estadística ( $p = 0.06$ ). En cuanto a la influencia del sexo en la capacidad de interpretar los estados mentales de los demás, cabe destacar que ha sido bastante estudiada. Sin embargo, mientras que algunos estudios no encuentran diferencias entre hombres y mujeres (Pinkham et al., 2017), otros describen mejores habilidades de ToM cognitiva en los hombres (Russell et al., 2007) y otros mejores habilidades de ToM afectiva en las mujeres (Baron-Cohen et al., 2001). Estos resultados están parcialmente alineados con la *teoría de la empatización-sistematización* (Greenberg et al., 2018). Según esta teoría las mujeres son mejores “empatizadoras” que los hombres y los hombres son mejores “sistematizadores” que las mujeres. Sobre la base de esta teoría, se ha propuesto que las personas que padecen trastorno del espectro autista presentan lo que podría ser un *cerebro masculino extremo*. Es decir, una capacidad de sistematización relativamente preservada y una capacidad de empatización gravemente alterada. Sin embargo, los conceptos “empatización” y “sistematización” no son equivalentes a los conceptos “ToM afectiva” y “ToM cognitiva”, respectivamente; sino que ambos forman parte de la “empatización”; la cual, a su vez, se subdivide en: *empatía cognitiva*, relacionada con el procesamiento emocional y la ToM, y *empatía afectiva*, relacionada con el contagio emocional (Sebastian et al., 2012; Shamay-Tsoory et al., 2010).

Más allá de esta teoría, se han propuesto otras explicaciones de por qué las mujeres pueden superar a los hombres en ciertos aspectos de la cognición social. Por un lado, se sabe que el cerebro femenino está menos lateralizado que el masculino y que esto permite una mayor comunicación interhemisférica (Fine et al., 2009) y una mejor integración de los aspectos emocionales-intuitivos con los cognitivos-analíticos (Ingahlalikar et al., 2014). Por otro lado, es evidente que en la mayoría de las sociedades y culturas del mundo las mujeres adoptan el rol de cuidadoras más frecuentemente que los hombres. Así, se ha sugerido que la ventaja de las mujeres también puede estar relacionada con la mayor presión social y evolutiva a la que están sometidas para ser más sensibles que los hombres a los estados emocionales y afectivos de los demás (Kret & de Gelder, 2012; Thompson & Voyer, 2014).

Aunque no hay acuerdo sobre el papel exacto que desempeñan los factores biológicos frente a los culturales, los estudios coinciden en que las diferencias entre hombres y mujeres suelen ser más pronunciadas para la ToM afectiva (descodificar sentimientos o emociones complejas) que para la ToM cognitiva (razonar sobre pensamientos y creencias) (Christov-Moore et al., 2014). Sin embargo, esta hipótesis no ha sido explorada en profundidad. De confirmarse, sería coherente con los mejores resultados que las mujeres suelen obtener en las pruebas de procesamiento emocional (Thompson & Voyer, 2014) y con aquellos estudios según los cuales la capacidad de reconocer emociones básicas se relaciona con la ToM y, especialmente, con la ToM afectiva (Bora et al., 2005; Mier et al., 2010).

### **1.8.2. Pacientes con trastorno bipolar**

En el trastorno bipolar, la influencia del sexo en el procesamiento emocional y, sobre todo, en la capacidad de interpretar los estados mentales de los demás ha sido poco estudiada. Kohler et al. (2011) encuentran en un metaanálisis de 51 estudios que las

investigaciones con un mayor porcentaje de pacientes masculinos tienden a asociarse con un peor rendimiento en las pruebas de reconocimiento emocional. Sin embargo, esta diferencia no alcanza la significación estadística ( $p = 0.07$ ). En las personas sanas, en cambio, los estudios con un mayor porcentaje de varones sí se relacionan con un peor rendimiento en este tipo de tareas ( $p < 0.01$ ). En otro estudio con 202 pacientes (58% mujeres) y 50 personas sanas, Varo et al. (2019) observan que el sexo masculino se relaciona con peores resultados en ambos grupos de participantes, lo que contradice en cierto modo los hallazgos del metaanálisis de Kohler et al. (2011). No obstante, hay que tener en cuenta que en este estudio los autores utilizan el test de inteligencia emocional de Mayer et al. (2003) que, como se ha mencionado anteriormente, trasciende el concepto de “procesamiento emocional” utilizado en esta tesis doctoral.

En cuanto a la influencia del sexo en la capacidad de interpretar los estados mentales de los demás, Dalkner et al. (2019) observan en un estudio con 116 pacientes (60% mujeres) y 79 personas sanas que las mujeres obtienen mejores resultados que los hombres en pruebas de ToM afectiva y que no hay diferencias entre el grupo de pacientes con trastorno bipolar y el grupo de personas sanas. Sin embargo, la interacción grupo-sexo no fue significativa, por lo que estos resultados sugieren que las diferencias entre hombres y mujeres observadas en las personas sanas pueden permanecer intactas en los pacientes con trastorno bipolar. No sabemos de ningún otro estudio que haya explorado específicamente la influencia del sexo en la ToM cognitiva y afectiva, por lo que esta hipótesis debe seguir investigándose.

### **1.8.3. Pacientes con esquizofrenia**

En la esquizofrenia, la influencia del sexo en la cognición social y, especialmente, en la capacidad de reconocer las emociones básicas de los demás ha sido bastante estudiada. En un metaanálisis de 86 estudios, Kohler et al. (2010) no encuentran

diferencias significativas entre pacientes masculinos y femeninos en esta función cognitiva. Por el contrario, en las personas sanas, las mujeres sí obtienen mejores resultados que los hombres en las pruebas de reconocimiento emocional. Los autores concluyen que el efecto de la enfermedad puede reemplazar cualquier diferencia relacionada con el sexo. De forma similar, Petrovic et al. (2019) observan en un estudio con 32 pacientes psicóticos (41% mujeres) y 30 personas sanas que la ventaja de las mujeres sanas en el reconocimiento emocional se pierde en el grupo de pacientes por efecto de la enfermedad. En cambio, en una revisión de 38 estudios, Mote & Kring (2016) informan de sólo 8 estudios que han encontrado diferencias de sexo. En seis de estos estudios ( $n = 397$ , 46% mujeres) las mujeres obtienen mejores resultados que los hombres (Alfimova et al., 2009; Erol et al., 2013; Kohler et al., 2000; Kucharska-Pietura et al., 2005; Leppänen et al., 2008; Scholten et al., 2005) y en dos estudios ( $n = 80$ , 44% mujeres) los hombres obtienen mejores resultados que las mujeres (Gessler et al., 1989; Habel et al., 2006). Por su parte, Vaskinn et al. (2007) observan en un estudio con 21 pacientes bipolares (48% mujeres), 31 pacientes esquizofrénicos (35% mujeres) y 31 personas sanas que los hombres rinden peor que las mujeres en las tareas de reconocimiento emocional en el grupo de pacientes con esquizofrenia y en el grupo de personas sanas pero no así en el grupo de pacientes con trastorno bipolar, donde no se observan diferencias entre hombres y mujeres. Esto sugiere que la influencia del sexo en esta función cognitiva podría variar según la categoría diagnóstica.

En cuanto a la capacidad de interpretar los estados mentales de los demás, muy pocos estudios han explorado las diferencias de sexo en esta función cognitiva de forma específica. Por ejemplo, Danaher et al. (2018) no encuentran diferencias entre hombres y mujeres en un estudio con 134 pacientes (33% mujeres) y 46 personas sanas. Sin embargo, en este estudio los autores utilizan una variable compuesta por pruebas de reconocimiento emocional, ToM cognitiva y ToM afectiva que no permite analizar el efecto diferencial del sexo en los distintos subdominios de la cognición social evaluados.

Por otro lado, Abu-Akel & Bo (2013) encuentran en un estudio con 42 pacientes (50% mujeres) que las mujeres obtienen mejores resultados que los hombres en pruebas de ToM afectiva pero no cognitiva. En este sentido, se ha sugerido que la posible ventaja de las mujeres con esquizofrenia en ciertos aspectos de la cognición social puede estar relacionada con el mejor pronóstico clínico y funcional asociado al sexo femenino (Brüne, 2005; Mendrek & Mancini-Marie, 2016).

La Tabla 7 resume los estudios más relevantes para este proyecto de investigación, no incluidos en los metaanálisis y revisión ya citados (Kohler et al., 2010, 2011; Mote & Kring, 2016), que han evaluado las diferencias de sexo en la cognición social utilizando pruebas de reconocimiento emocional (facial), de falsa creencia (verbal), la HT y el RMET en pacientes con trastorno bipolar y en pacientes con esquizofrenia.

**Tabla 7** Estudios que han evaluado las diferencias entre hombres y mujeres en la cognición social utilizando pruebas de reconocimiento emocional (facial), de falsa creencia (verbal), la HT y el RMET en pacientes con trastorno bipolar y en pacientes con esquizofrenia. Búsqueda en PubMed sin filtro de tiempo incluyendo los conceptos: “bipolar disorder” or “schizophrenia”; “sex differences” or “gender differences”; “emotion recognition” or “theory of mind” or “social cognition”.

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Lee et al. (2020)	1415 pacientes esquizofrénicos/ esquizoafectivos (sin especificar) y 1062 sujetos sanos. Edad: 47. Mujeres (%): 31	Identificación: alegría, tristeza, ira y miedo	Hombres = Mujeres en la puntuación total en ambos grupos. Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Sujetos sanos en la puntuación total. No hay datos sobre emociones específicas
Wójciak et al. (2020)	80 pacientes esquizofrénicos (mixtos, sin especificar). Edad: 38 mujeres: 50	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco. Historias de ToM cognitiva y afectiva. RMET	Hombres < Mujeres en ToM cognitiva y afectiva (sin incluir el RMET). Hombres = Mujeres en reconocimiento emocional. No hay datos sobre emociones específicas
Mossaheb et al. (2018)	51 pacientes esquizofrénicos/ esquizoafectivos (mixtos, sin especificar) y 79 sujetos sanos. Edad: 30. Mujeres (%): 41	Identificación: alegría, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco.	Hombres = Mujeres en la puntuación total en ambos grupos. Esquizofrenia/Trastorno esquizoafectivo < Sujetos sanos en la puntuación total. No hay datos sobre emociones específicas

(cont.)



**Tabla 7** (cont.)

<b>Estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Resultado</b>
Ayesa-Arriola et al. (2014)	161 pacientes esquizofrénicos (sin especificar) y 159 sujetos sanos. Edad: 33. Mujeres (%): 47	RMET	Hombres = Mujeres en ToM afectiva en ambos grupos. Esquizofrenia < Sujetos sanos en ToM afectiva
van't Wout et al. (2007)	64 pacientes esquizofrénicos (mixtos, sin especificar) Edad: 32. Mujeres (%): 23	Identificación: alegría, ira y miedo	Hombres < Mujeres en la identificación de miedo

HT, Hinting Task; RMET, Reading the Mind in the Eyes Test; ToM, Teoría de la mente.

No se incluyen metaanálisis ni estudios de revisión. Se incluyen estudios observacionales y ensayos clínicos sin grupo control.

Muestra: pacientes > 18 años; la edad sólo se indica para el total de pacientes; el sexo (% de mujeres) se indica para cada grupo de pacientes.

## **Capítulo 2**

---

# **JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS**

## **2.1. Cuestiones de investigación pendientes de resolver**

Esta tesis doctoral pretende profundizar en el estudio de 3 cuestiones de investigación:

1) la relación entre el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva, 2) las diferencias en el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva entre el trastorno bipolar, la esquizofrenia y las personas sanas, y 3) la influencia del sexo en el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva en el trastorno bipolar, la esquizofrenia y las personas sanas.

## **2.2. Limitaciones metodológicas de la literatura anterior**

Más allá de estas cuestiones de investigación, hay que señalar que la literatura anterior está limitada por varios aspectos metodológicos. En la actualidad las mujeres representan alrededor de la mitad de los participantes en la investigación clínica promovida por las Instituciones públicas de salud. Sin embargo, como puede observarse en las Tablas 1 a 7 [Capítulo 1. Introducción], este porcentaje no es homogéneo en todas las publicaciones y, sobre todo, en las que incluyen a pacientes con esquizofrenia. La sobrerrepresentación del sexo masculino en los estudios de investigación básica, preclínica y clínica puede limitar nuestra comprensión sobre la influencia del sexo en los procesos de salud y enfermedad, así como la generalización del conocimiento actual al sexo femenino (Arnegard et al., 2020). Además, en muchos de estos estudios se han utilizado variables compuestas para analizar los déficits en la cognición social, lo que no permite diferenciar si las posibles diferencias de grupo y sexo entre el trastorno bipolar, la esquizofrenia y las personas sanas afectan al dominio en su conjunto o si, por el contrario, sólo afectan a funciones específicas. Algunos de estos estudios también están limitados por la inclusión de pacientes con diferentes niveles de gravedad clínica, el reducido número de pacientes analizados ( $n < 30$  en uno o más de los grupos) y la ausencia de un grupo control sano con el que comparar los resultados de los pacientes.

### **2.3. Aportaciones metodológicas de esta tesis doctoral**

Este proyecto de investigación se propone superar algunas de las limitaciones de la literatura anterior: incluyendo a hombres y mujeres en una proporción de 1:1, analizando los diferentes subdominios de la cognición social por separado, y comparando los resultados de los dos grupos de pacientes con los de un grupo control de personas sanas. Para reducir el posible efecto de confusión derivado de la inclusión de pacientes con diferentes niveles de gravedad clínica, sólo hemos incluido pacientes bipolares I/II remitidos (eutímicos o subsindrómicos) y pacientes esquizofrénicos/esquizoafectivos clínicamente estables (McIntyre et al., 2006). A este respecto, cabe señalar que en lo sucesivo utilizaremos los términos “trastorno bipolar” y “esquizofrenia” para referirnos al “trastorno bipolar I/II” y a la “esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo”, respectivamente; tal y como se ha venido utilizado en estudios anteriores (Bora et al., 2016; Bora et al., 2009a; Chan et al., 2010; Kohler et al., 2010, 2011; Samamé et al., 2012).

## **Capítulo 3**

---

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **3.1. Hipótesis principales**

- Los pacientes con trastorno bipolar rendirán mejor que los pacientes con esquizofrenia y peor que las personas sanas en el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva. Estas diferencias serán más marcadas para los aspectos más complejos frente a los más básicos de la ToM.
- Las mujeres sanas rendirán mejor que los hombres sanos en el reconocimiento emocional y la ToM afectiva, mientras que no habrá diferencias de sexo en la ToM cognitiva. Estas diferencias entre hombres y mujeres se perderán en los dos grupos de pacientes por efecto de la enfermedad.

### **3.2. Hipótesis secundarias**

- Más allá del efecto de la enfermedad, el funcionamiento de la ToM afectiva se relacionará con el rendimiento en el reconocimiento emocional y la ToM cognitiva.
- En pacientes con trastorno bipolar, los antecedentes de psicosis se relacionarán con un peor rendimiento en el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva.
- En pacientes con esquizofrenia, los síntomas negativos residuales se relacionarán con un peor rendimiento en el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva.
- Los déficits en la cognición no social, y en particular la disfunción ejecutiva, se relacionarán con un peor rendimiento en la cognición social en los dos grupos de pacientes.

### **3.3. Objetivos principales**

- Estudiar las diferencias en el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva entre el trastorno bipolar, la esquizofrenia y las personas sanas.
- Estudiar la influencia del sexo en el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva en el trastorno bipolar, la esquizofrenia y las personas sanas.

### **3.4. Objetivos secundarios**

- Explorar la influencia que el reconocimiento emocional y la ToM cognitiva ejercen sobre la ToM afectiva desde una perspectiva SABV.
- Analizar el impacto que las variables clínicas y en particular los antecedentes de psicosis ejercen sobre el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva en pacientes con trastorno bipolar.
- Analizar el impacto que las variables clínicas y en particular los síntomas negativos residuales ejercen sobre el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva en pacientes con esquizofrenia.
- Analizar el impacto que los déficits en la cognición no social, y en particular la disfunción ejecutiva, ejercen sobre la cognición social en los dos grupos de pacientes.

## Capítulo 4

---

# MÉTODO Y RESULTADOS



## 4.1. Estudio 1

**Título:** Gender differences in social cognition: a cross-sectional pilot study of recently diagnosed patients with schizophrenia and healthy subjects

**Autores:** Guillem Navarra-Ventura, Sol Fernández-Gonzalo, Marc Turon, Esther Pousa, Diego Palao, Narcís Cardoner, y Mercè Jodar

**Autores de correspondencia:** Sol Fernández-Gonzalo y Diego Palao

**Revista:** The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie (5-Year Impact Factor [13/VIII/2021]: 6.099)

**Publicado online:** 7 de diciembre de 2017

**DOI:** <https://doi.org/10.1177/0706743717746661>

## RESUMEN

**Introducción.** La alteración de la cognición social está ampliamente documentada en la esquizofrenia. En cambio, las diferencias entre hombres y mujeres y la relación entre el procesamiento emocional y la teoría de la mente (ToM) han sido menos estudiadas. Este estudio tiene dos objetivos: primero, analizar las diferencias relacionadas con el género en el procesamiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva en pacientes con esquizofrenia y en personas sanas; y, segundo, explorar, desde una perspectiva de género, la posible relación entre el procesamiento emocional y la ToM cognitiva con el rendimiento de la ToM afectiva.

**Método.** Se incluyen 40 pacientes con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo con < 5 años de evolución de la enfermedad (20 hombres y 20 mujeres) emparejados por edad y años de educación con 40 personas sanas (20 hombres y 20 mujeres). El procesamiento emocional se examina mediante el Pictures of Facial Affect test (POFA), la ToM cognitiva mediante historias de falsa creencia de primer y segundo orden y la ToM afectiva mediante el Reading the Mind in the Eyes Test (RMET). Las diferencias de grupo y género en las historias de falsa creencia se analizan mediante la prueba Chi-cuadrado, mientras que en el POFA y el RMET se analizan mediante la prueba *U* de Mann-Whitney y modelos lineales generales de medidas repetidas. La relación entre el POFA, las historias de falsa creencia y el RMET se explora mediante regresiones lineales ajustadas por la inteligencia general y los síntomas negativos.

**Resultados.** Los pacientes con esquizofrenia obtienen peores resultados que las personas sanas en el POFA ( $p < 0.001$ ), la falsa creencia de segundo orden ( $p = 0.006$ ) y el RMET ( $p < 0.001$ ) pero no en la falsa creencia de primer orden. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Sin embargo, las mujeres tienden a puntuar mejor que los hombres en el POFA ( $p = 0.056$ ) y el RMET ( $p = 0.086$ ). Sufrir esquizofrenia ( $p < 0.001$ ), un peor rendimiento en el POFA ( $p < 0.001$ ) y

el fracaso en la falsa creencia de segundo orden ( $p = 0.022$ ) se relacionan con un peor rendimiento en el RMET ( $R^2$  ajustada = 0.584).

**Conclusión.** La enfermedad es el principal factor relacionado con los déficits en la cognición social, con la excepción de los aspectos más básicos de la ToM cognitiva que permanecen preservados en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la influencia del género en el procesamiento emocional y la ToM afectiva no debe ser ignorada, tampoco en las personas sanas. Nuestros resultados apuntan a una posible relación jerárquica entre los distintos subdominios de la cognición social que se discute ampliamente en el contexto de la literatura anterior.

*Palabras clave:* esquizofrenia, diferencias de género, cognición social, procesamiento emocional, teoría de la mente, empatía.

## 4.2. Estudio 2

**Título:** Group and sex differences in social cognition in bipolar disorder, schizophrenia/schizoaffective disorder and healthy people

**Autores:** Guillem Navarra-Ventura, Muriel Vicent-Gil, Maria Serra-Blasco, Carmen Massons, Josep Maria Crosas, Jesús Cobo, Abigail Jubert, Mercè Jodar, Sol Fernández-Gonzalo, Ximena Goldberg, Diego Palao, Guillermo Lahera, Eduard Vieta, y Narcís Cardoner

**Autores de correspondencia:** Mercè Jodar y Narcís Cardoner

**Revista:** Comprehensive Psychiatry (5-Year Impact Factor [13/VIII/2021]: 3.858)

**Publicado online:** 5 de julio de 2021

**DOI:** <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2021.152258>

## RESUMEN

**Introducción.** La alteración de la cognición social está ampliamente documentada en el trastorno bipolar y la esquizofrenia. En personas sanas, las mujeres tienden a superar a los hombres en algunos de sus subdominios. En cambio, en el trastorno bipolar y la esquizofrenia los resultados son contradictorios. Este estudio tiene dos objetivos: primero, comparar el reconocimiento emocional, la teoría de la mente (ToM) cognitiva, y la ToM afectiva entre el trastorno bipolar, la esquizofrenia y las personas sanas, e investigar las diferencias relacionadas con el sexo; y, segundo, explorar su relación con las variables sociodemográficas y clínicas.

**Método.** Se incluyen 60 pacientes con trastorno bipolar I/II (30 hombres y 30 mujeres) y 60 pacientes con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo (30 hombres y 30 mujeres) emparejados por edad y años de educación con 40 personas sanas (20 hombres y 20 mujeres). El reconocimiento emocional se examina mediante el Pictures of Facial Affect test (POFA), la ToM cognitiva mediante historias de falsa creencia de primer y segundo orden y la ToM afectiva mediante el Reading the Mind in the Eyes Test (RMET). Las diferencias de grupo y sexo en las historias de falsa creencia se analizan mediante la prueba Chi-cuadrado, mientras que en el POFA y el RMET se analizan mediante la prueba *t* de Student y análisis de la varianza (ANOVA). La influencia de la edad, la inteligencia general y las variables clínicas en los pacientes se explora mediante regresiones lineales/logísticas.

**Resultados.** Ambos grupos de pacientes obtienen peores resultados que las personas sanas en el POFA, la falsa creencia de segundo orden y el RMET (todos  $p < 0.001$ ) pero no en la falsa creencia de primer orden. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia en ninguna de estas variables. En su lugar, su funcionamiento se relaciona con una mayor edad y/o una menor inteligencia general (ambos  $p < 0.01$ ). A su vez, los síntomas depresivos subclínicos se

relacionan con un mayor riesgo de fracaso en la falsa creencia de primer orden (OR = 6.398,  $p < 0.001$ ). Sólo se observan diferencias de sexo en las personas sanas, siendo las mujeres las que obtienen mejores resultados que los hombres en el POFA ( $p = 0.012$ ) y el RMET ( $p < 0.001$ ) pero no en las historias de falsa creencia.

**Conclusión.** Los pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia presentan déficits en el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva de segundo orden y la ToM afectiva, mientras que la ToM cognitiva de primer orden permanece intacta en la mayoría de ellos. Sin embargo, sufrir depresión subclínica se relaciona con un mayor riesgo de déficits sobrevenidos en esta función cognitiva. Ambos grupos de pacientes rinden a un nivel comparable entre sí. Por lo tanto, es posible que las diferencias entre estas dos poblaciones clínicas sean más sutiles de lo que sugieren las investigaciones anteriores. Nuestros resultados señalan que la ventaja de las mujeres sanas en los aspectos emocionales y afectivos de la cognición social puede perderse en el trastorno bipolar y la esquizofrenia debido al efecto de la enfermedad.

*Palabras clave:* trastorno bipolar, esquizofrenia, personas sanas, diferencias de sexo, reconocimiento de emociones, teoría de la mente, depresión subclínica.

### 4.3. Estudio 3

**Título:** Higher order theory of mind in patients with bipolar disorder and schizophrenia/schizoaffective disorder

**Autores:** Guillem Navarra-Ventura, Muriel Vicent-Gil, Maria Serra-Blasco, Jesús Cobo, Sol Fernández-Gonzalo, Ximena Goldberg, Mercè Jodar, Josep Maria Crosas, Diego Palao, Guillermo Lahera, Eduard Vieta, y Narcís Cardoner

**Autor de correspondencia:** Narcís Cardoner

**Revista:** European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (5-Year Impact Factor [13/VIII/2021]: 4.530)

**Publicado online:** 4 de mayo de 2021

**DOI:** <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01265-9>

## RESUMEN

**Introducción.** Algunos estudios informan de que los pacientes con trastorno bipolar presentan mejores habilidades de teoría de la mente (ToM) que los pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, esta diferencia no se observa de forma consistente en todas las investigaciones. Este estudio tiene dos objetivos: primero, comparar la ToM cognitiva de orden superior entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia; y, segundo, explorar su relación con las variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas no sociales.

**Método.** Se incluyen 47 pacientes con trastorno bipolar I/II (24 hombres y 23 mujeres) emparejados por edad y años de educación con 47 pacientes con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo (24 hombres y 23 mujeres). La ToM cognitiva de orden superior se examina mediante la Hinting Task (HT). También se evalúan otras funciones cognitivas como la inteligencia general, la atención, la memoria, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento. Las diferencias de grupo en la HT se analizan mediante la prueba *t* de Student. Estos análisis se repiten ajustando por la inteligencia general y un índice de neurocognición global en un análisis de la covarianza (ANCOVA). La influencia del sexo, la edad, las variables clínicas y la cognición no social se explora mediante regresiones lineales en la muestra total, el grupo de pacientes con trastorno bipolar y el grupo de pacientes con esquizofrenia.

**Resultados.** Los pacientes con trastorno bipolar obtienen mejores resultados que los pacientes con esquizofrenia en la HT, incluso después de ajustar el análisis por la inteligencia general y el índice de neurocognición global (ambos  $p < 0.001$ ). En la muestra total, sufrir esquizofrenia ( $p < 0.001$ ) y una menor inteligencia general ( $p = 0.020$ ) se relacionan con puntuaciones más bajas en la HT ( $R^2$  ajustada = 0.316). En el grupo de pacientes con trastorno bipolar, una peor memoria verbal ( $p = 0.003$ ) y una velocidad de procesamiento más lenta ( $p = 0.004$ ) se relacionan con un peor rendimiento



en esta tarea ( $R^2$  ajustada = 0.344). En el grupo de pacientes con esquizofrenia, ninguna variable resulta significativa.

**Conclusión.** En el contexto de estudios anteriores que no han encontrado diferencias en los aspectos más básicos de la ToM cognitiva (p. ej., entender lo que otras personas piensan o creen), nuestros resultados sugieren que las diferencias entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia pueden limitarse a los aspectos más complejos y sofisticados de esta función cognitiva (p. ej., comprender el significado intencionado de peticiones indirectas). Mientras que en el trastorno bipolar la ToM cognitiva de orden superior está parcialmente modulada por el funcionamiento de la memoria verbal y de la velocidad de procesamiento, en los pacientes con esquizofrenia se presenta como mayormente independiente de la inteligencia general y del rendimiento en otros dominios cognitivos.

*Palabras clave:* trastorno bipolar, esquizofrenia, remisión, teoría de la mente, Hinting Task, neurocognición.

## **Capítulo 5**

---

### **DISCUSIÓN GENERAL**

El objetivo principal de este proyecto de investigación es comparar el procesamiento emocional y la ToM entre el trastorno bipolar, la esquizofrenia y las personas sanas, e investigar las diferencias relacionadas con el sexo. Nuestros resultados [estudios 1, 2 y 3] muestran que los dos grupos de pacientes obtienen peores resultados que las personas sanas en el reconocimiento de emociones, la ToM cognitiva de segundo orden, la ToM cognitiva de orden superior y la ToM afectiva, mientras que no se observan diferencias en la ToM cognitiva de primer orden; lo que sugiere que esta función cognitiva puede permanecer intacta en ambas poblaciones clínicas. En cuanto a la comparación entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia [estudios 2 y 3], sólo se encuentran diferencias en la ToM cognitiva de orden superior, en la que los pacientes con trastorno bipolar obtienen mejores resultados que los pacientes con esquizofrenia. Esto sugiere que las diferencias entre estas dos poblaciones clínicas pueden ser más sutiles de lo que apuntaban algunas investigaciones anteriores y afectar únicamente a aspectos concretos de la cognición social. Respecto a la influencia del sexo [estudios 1 y 2], nuestros resultados muestran que las mujeres sanas superan a los hombres sanos en el reconocimiento emocional y la ToM afectiva pero no en la ToM cognitiva. Estas diferencias relacionadas con el sexo no se observan en los dos grupos de pacientes, por lo que la enfermedad, y no el sexo, parece ser el factor más relacionado con la alteración de la cognición social. Por último, cabe destacar que más allá del efecto de la enfermedad [estudios 2 y 3], otras variables como la edad, la inteligencia general, los síntomas depresivos subclínicos, la memoria verbal y la velocidad de procesamiento también se relacionan con los déficits en el procesamiento emocional y la ToM.

### **5.1. La relación entre el procesamiento emocional y la ToM**

La mayoría de los estudios que han investigado la relación entre los diferentes subdominios de la cognición social coinciden en la idea de que el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva muestran una asociación sólida a nivel

neurobiológico (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011; Mier et al., 2010). Esto ha dado lugar a diferentes modelos psicológicos que tratan de explicar a nivel teórico la relación entre el procesamiento emocional y la ToM (Mitchell & Phillips, 2015). Como se ha comentado anteriormente, uno de los más aceptados es el “modelo de empatía” de Shamay-Tsoory et al. (2010), el cual postula que la ToM cognitiva es un prerrequisito para la ToM afectiva, que a su vez requiere del contagio emocional. Por su parte, Sebastian et al. (2012) sostienen que la capacidad de reconocer emociones básicas es un proceso necesario –aunque no suficiente– para el contagio emocional, que a su vez repercute en la ToM afectiva. De hecho, Bora et al. (2005) demuestran en un estudio con pacientes bipolares y personas sanas que el reconocimiento de emociones está relacionado con la ToM afectiva. En cambio, su relación con la ToM cognitiva y cómo ésta influye en la relación entre el reconocimiento emocional y la ToM afectiva es menos conocida (Christov-Moore et al., 2014), especialmente en la esquizofrenia, motivo por el que en esta tesis doctoral la hemos investigado en mayor profundidad.

Nuestros resultados [estudio 1] en pacientes con esquizofrenia y personas sanas son consistentes con la literatura previa (Bora et al., 2005; Mier et al., 2010; Mitchell & Phillips, 2015) e indican que el rendimiento en la ToM afectiva está determinado en un 58% por el rendimiento en otros subdominios de la cognición social (reconocimiento de emociones básicas y ToM cognitiva de segundo orden) y por la existencia de un trastorno esquizofrénico. Basándonos en el “modelo de empatía” de Shamay-Tsoory et al. (2010), en las aportaciones de Sebastian et al. (2012) y en los resultados del estudio 1, hipotetizamos que la ToM afectiva podría ser el resultado de la combinación de al menos dos procesos: por un lado, un proceso automático y no consciente relacionado con la capacidad de reconocer emociones básicas (procesamiento emocional) y, por otro, un proceso consciente y no automático relacionado con la capacidad de razonar sobre pensamientos y creencias (ToM cognitiva). Desde esta perspectiva, la ToM afectiva podría entenderse como la capacidad de “razonar sobre las emociones

básicas”. Baron-Cohen et al. (2009) señalan en un estudio con pacientes del espectro autista que la descodificación de las emociones complejas implica la atribución de al menos una emoción básica y un estado mental, lo que podría estar relacionado con el proceso dual al que nos referimos. Sin embargo, nuestros resultados en pacientes con esquizofrenia y personas sanas son preliminares y deben ser confirmados en futuros estudios –idealmente de neuroimagen funcional– con muestras más grandes y que incluyan otras poblaciones clínicas (p. ej., pacientes con trastorno bipolar o depresión unipolar), por lo que esta reflexión se enmarca sólo en un contexto de generación de hipótesis.

## **5.2. Diferencias de grupo en el procesamiento emocional y la ToM**

Nuestros resultados [estudios 1, 2 y 3] en pacientes con trastorno bipolar, pacientes con esquizofrenia y personas sanas muestran que los dos grupos de pacientes obtienen peores resultados que las personas sanas en el reconocimiento de emociones, la ToM cognitiva de segundo orden, la ToM cognitiva de orden superior y la ToM afectiva, mientras que no se observan diferencias en la ToM cognitiva de primer orden. Estos resultados son coherentes con la literatura previa y confirman que tanto los pacientes con trastorno bipolar (Bora et al., 2016; Kohler et al., 2011; Samamé et al., 2012) como los pacientes con esquizofrenia (Bora et al., 2009a; Bora & Pantelis, 2013; Chan et al., 2010; Kohler et al., 2010) sufren déficits de intensidad moderada-grave en la cognición social en comparación con las personas sanas. Sin embargo, como señalan Janssen et al. (2003) en un estudio con 43 pacientes esquizofrénicos/esquizoafectivos (44% mujeres) y 43 personas sanas, las tareas de falsa creencia de primer orden requieren menos carga mental que las tareas de falsa creencia de segundo orden para ser resueltas con éxito. Por ello, se plantea la hipótesis de que la ToM cognitiva de primer orden podría ser más resistente a las alteraciones del cerebro social que otras habilidades de ToM más complejas y sofisticadas (p. ej., las de segundo orden, las de

orden superior y las afectivas), de manera que esta función cognitiva permanecería preservada en ambas poblaciones clínicas [al menos durante las fases de remisión y estabilidad clínica]. Estudios previos en pacientes con trastorno bipolar (Santos et al., 2017) y en pacientes con esquizofrenia (Berry et al., 2015; Fernandez-Gonzalo et al., 2014; Sen et al., 2020) nos aportan resultados similares.

A su vez, nuestros hallazgos muestran que los pacientes con esquizofrenia de diagnóstico reciente (< 5 años de evolución del trastorno [estudio 1]) presentan un perfil de alteración en la cognición social similar al de los pacientes esquizofrénicos crónicos [estudio 2], lo que coincide con otros estudios que describen la estabilidad de estos déficits a lo largo del curso de la enfermedad (Green et al., 2012; Horan et al., 2012; Mazza et al., 2012). Sin embargo, esta reflexión se basa en un análisis visual de datos descriptivos, por lo que debe confirmarse mediante métodos analíticos en futuros estudios longitudinales. Además, el estudio 1 sólo incluye pacientes con esquizofrenia y personas sanas, por lo que no podemos comparar el perfil de alteración cognitiva entre el trastorno bipolar de diagnóstico reciente (< 5 años de evolución del trastorno) y los pacientes bipolares crónicos incluidos en el estudio 2. En cualquier caso, la literatura previa sugiere que los déficits en la cognición social se mantienen relativamente estables a lo largo del curso de la enfermedad, por lo menos en lo que se refiere al reconocimiento de emociones (Martino et al., 2016).

Mención especial merecen los pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia que presentan síntomas depresivos subclínicos durante las fases de remisión o estabilidad clínica. Nuestros resultados [estudio 2] indican que estos pacientes tienen un riesgo hasta 6 veces mayor de presentar alteraciones en la ToM cognitiva de primer orden en comparación con los pacientes sin síntomas depresivos. Teniendo en cuenta que esta función cognitiva se mantiene preservada en la mayoría de los pacientes (el 87.5% de los incluidos en el estudio 1 y el 85% de los incluidos en el estudio 2), este hallazgo es de especial interés clínico, ya que señala que –más allá de los déficits asociados a la

enfermedad *per se*—, padecer síntomas depresivos leves se relaciona con un mayor riesgo de sufrir déficits sobrevenidos en la ToM cognitiva de primer orden. En este sentido, cabe destacar que la ToM es uno de los principales predictores del funcionamiento social en el trastorno bipolar (Vlad et al., 2018) y la esquizofrenia (Fett et al., 2011). Desde esta perspectiva, podría ser que los pacientes levemente deprimidos tengan más dificultades para desenvolverse adecuadamente en situaciones de interacción social que sus homólogos no deprimidos, al menos en parte debido a su mayor tasa de fracaso en la ToM cognitiva de primer orden (38.5% vs. 8.5%). En consonancia con esta hipótesis, Lahera et al. (2015) informan en un estudio con 46 pacientes con trastorno bipolar (63% mujeres), 49 pacientes con esquizofrenia (43% mujeres) y 50 personas sanas que la depresión subclínica se relaciona tanto con la cognición social como con el funcionamiento social. Otros estudios en pacientes con trastorno bipolar han obtenido resultados similares (Varo et al., 2020; Vieta et al., 2018).

En cuanto a las diferencias entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia, llama la atención que los pacientes con trastorno bipolar sólo obtienen mejores resultados que los pacientes con esquizofrenia en la ToM cognitiva de orden superior [estudio 3], mientras que no se observan diferencias en el reconocimiento de emociones, la ToM cognitiva de primer y segundo orden y la ToM afectiva [estudio 2]. Esto contrasta con el metaanálisis de Bora & Pantelis (2016), cuyos datos sugieren que las diferencias entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia afectan tanto al procesamiento emocional como a la ToM. Por el contrario, nuestros resultados muestran más consistencia con la revisión de Mitchell & Young (2016) e indican que las diferencias entre estas dos poblaciones clínicas se limitan a aspectos específicos de la cognición social. Estudios anteriores han obtenido evidencias de una ToM cognitiva de primer y/o segundo orden intacta y una ToM cognitiva de orden superior alterada en el trastorno bipolar (Ioannidi et al., 2015; Santos et al., 2017) y la esquizofrenia (Janssen et al., 2003) en comparación con las personas sanas. Estos hallazgos son consistentes con nuestros datos y sugieren que las

diferencias entre los dos trastornos no son de naturaleza global, sino que afectan sobre todo a las habilidades más avanzadas de la ToM pero no a las más básicas.

Otras investigaciones también informan de un peor rendimiento en el reconocimiento de emociones y la ToM afectiva en los pacientes con esquizofrenia en comparación con los pacientes con trastorno bipolar (Bora et al., 2016; Cigliobianco et al., 2019; Hwang et al., 2021; Konstantakopoulos et al., 2020; Van Rheenen et al., 2017; Villa et al., 2018). Sin embargo, estos resultados no se replican en nuestro estudio. Hay pruebas de que la gravedad de estos déficits varía según la gravedad de los síntomas clínicos (Mitchell & Young, 2016). Por lo tanto, es posible que el uso de diferentes criterios de remisión y estabilidad clínica explique en parte los resultados divergentes entre nuestro trabajo y otros estudios que sí han encontrado diferencias entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia en estas funciones cognitivas (Hwang et al., 2021; Konstantakopoulos et al., 2020; Villa et al., 2018). De hecho, considerando la evidencia previa de que los síntomas depresivos leves afectan negativamente el funcionamiento de la ToM, abogamos por el uso de criterios de remisión y estabilidad clínica que incluyan no sólo la manía y los síntomas positivos y negativos, sino también la depresión. Por último, cabe destacar que ninguno de los participantes incluidos en los estudios 1 y 2 (excepto 1 persona sana) realizó correctamente la tarea de falsa creencia de segundo orden si había fallado en la tarea de falsa creencia de primer orden, lo que es coherente con una posible relación jerárquica entre los diferentes subdominios de la cognición social, como se describe en estudios previos (Miller, 2009; Mitchell & Phillips, 2015).

Más allá del impacto de la enfermedad y de la influencia de la depresión subclínica, nuestros resultados [estudios 2 y 3] muestran que la cognición social está relacionada con otras variables como la edad, la inteligencia general, la memoria verbal y la velocidad de procesamiento. Desde esta perspectiva, se podría especular que la ausencia de diferencias en el procesamiento emocional y la ToM entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia guarda relación con las diferencias observadas a nivel del



curso clínico y del tratamiento psicofarmacológico (Bora et al., 2009b). Sin embargo, como indican los modelos de regresión múltiple, ninguna de estas variables –incluyendo los antecedentes de psicosis en el trastorno bipolar y los síntomas negativos residuales en la esquizofrenia– resulta significativa para el rendimiento de la cognición social. De hecho, hay pruebas de que estas variables muestran poca o ninguna relación con los déficits en el procesamiento emocional y la ToM en pacientes remitidos y clínicamente estables (Bora et al., 2016; Bora et al., 2009a; Bora & Pantelis, 2016; Chan et al., 2010; Kohler et al., 2010, 2011; Samamé et al., 2012; Samamé, 2013).

En cambio, nuestros resultados [estudio 2] muestran que una mayor edad y una menor inteligencia general sí se relacionan con déficits más graves en ciertos aspectos de la cognición social. Así, mientras que una mayor edad se relaciona con un peor rendimiento en el reconocimiento emocional y la ToM afectiva, una menor inteligencia general se relaciona con un peor rendimiento en el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva de segundo orden y la ToM afectiva pero no en la ToM cognitiva de primer orden. Por un lado, este resultado es consistente con la menor carga mental que –posiblemente– requiere esta función cognitiva en comparación con las otras tres (Miller, 2009; Mitchell & Phillips, 2015). Por otro lado, hay que tener en cuenta que la inteligencia general es una de las principales medidas indirectas de la *reserva cognitiva* –entendida como la resistencia del cerebro a los cambios patológicos (Stern, 2009)–, por lo que este hallazgo podría indicar también un posible efecto protector de esta variable sobre la cognición social y, más concretamente, sobre la ToM cognitiva de primer orden, como se describe en un estudio previo (González-Ortega et al., 2019).

En cuanto al impacto de la cognición no social, nuestros resultados [estudio 3] muestran que en los pacientes con trastorno bipolar la ToM cognitiva de orden superior está relacionada con el rendimiento en la memoria verbal y la velocidad de procesamiento, pero no con la atención/memoria de trabajo y las funciones ejecutivas. Esto contrasta con estudios anteriores en los que la disfunción ejecutiva emerge como el principal

determinante de los déficits en la cognición social (Bora et al., 2016; Varo et al., 2019; Wolf et al., 2010). En su lugar, nuestros hallazgos son consistentes con los de otros estudios, según los cuales una peor memoria verbal y una velocidad de procesamiento más lenta se relacionan con un rendimiento más bajo en esta función cognitiva (Dalkner et al., 2019; Lindgren et al., 2018; Robinson et al., 2015; Varo et al., 2019). A este respecto, cabe señalar que Duff et al. (2005) advierten en un estudio con pacientes psiquiátricos y neurológicos de un importante solapamiento entre las pruebas de memoria lógica y función ejecutiva, evidenciado por una varianza compartida de entre el 50 – 60%. En consecuencia, y dado que nosotros hemos utilizado este tipo de pruebas de memoria verbal, no podemos descartar un posible efecto de las funciones ejecutivas que futuros estudios deben estudiar con más detalle. En los pacientes con esquizofrenia, en cambio, ninguna variable clínica o cognitiva no social (incluida la inteligencia general) se relaciona con el rendimiento en la ToM cognitiva de orden superior. Por un lado, este resultado es consistente con el estudio de Bozikas et al. (2011) en 36 pacientes esquizofrénicos (19% mujeres) y 30 personas sanas, el cual sugiere que la alteración de la ToM es en gran medida independiente de la alteración en otros dominios cognitivos. Sin embargo, este resultado no ha sido reportado de forma consistente en todos los estudios (Bora et al., 2009b, 2016). Por otro lado, es posible que hayamos pasado por alto variables importantes como la reserva cognitiva (González-Ortega et al., 2019) y el trauma infantil, en concreto el maltrato físico y el abuso sexual (Kilian et al., 2018; Vaskinn et al., 2021), por lo que estos resultados deben interpretarse con precaución.

Por último, cabe señalar que la relación entre la cognición social y la cognición no social únicamente se ha explorado en relación con la ToM cognitiva de orden superior [estudio 3] pero no en relación con el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva de primer y segundo orden y la ToM afectiva [estudio 2], por lo que se necesita seguir investigando cómo y en qué medida la cognición no social se relaciona con la cognición social en el

trastorno bipolar y la esquizofrenia. En cualquier caso, nuestros resultados muestran (1) que los déficits en la cognición social en el trastorno bipolar y la esquizofrenia se mantienen incluso después de controlar el efecto de la edad y la inteligencia general [estudio 2] y (2) que las diferencias entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia también se mantienen después de controlar el efecto de la inteligencia general y la cognición no social [estudio 3]. Esto sugiere que, al menos durante las fases de remisión y estabilidad clínica, los déficits y diferencias en el procesamiento emocional y la ToM entre el trastorno bipolar, la esquizofrenia y las personas sanas emergen como parcialmente independientes de otras variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas no sociales. Esto refuerza la idea de que el deterioro de la cognición social es un rasgo en gran medida dependiente de la enfermedad *per se* –especialmente en la esquizofrenia (Cotter et al., 2018)–, más que secundario a otros déficits cognitivos y/o síntomas que también afectan a estos pacientes.

### **5.3. Influencia del sexo en el procesamiento emocional y la ToM**

Nuestros datos [estudios 1, 2 y 3] muestran que las mujeres sanas obtienen mejores resultados que los hombres sanos en el reconocimiento de emociones y la ToM afectiva, mientras que no se observan diferencias en la ToM cognitiva (incluyendo las habilidades de primer orden, segundo orden y orden superior). Estos hallazgos son coherentes con la literatura previa (Kret & de Gelder, 2012; Thompson & Voyer, 2014) y sugieren que las diferencias de sexo en las personas sanas afectan principalmente a los aspectos emocionales y afectivos de la cognición social pero no a los cognitivos clásicos (Baron-Cohen et al., 2001; Christov-Moore et al., 2014). Curiosamente, estas diferencias entre hombres y mujeres no se observan en los dos grupos de pacientes, por lo que la enfermedad, y no el sexo, parece ser el principal factor relacionado con la alteración del procesamiento emocional y la ToM. Estos resultados contrastan con estudios anteriores en pacientes con trastorno bipolar (Dalkner et al., 2019; Varo et al., 2019) y en pacientes

con esquizofrenia (Abu-Akel & Bo, 2013; Alfimova et al., 2009; Erol et al., 2013; Kohler et al., 2000; Kucharska-Pietura et al., 2005; Leppänen et al., 2008; Scholten et al., 2005; Vaskinn et al., 2007), cuyos hallazgos muestran que las mujeres se desempeñan mejor que los hombres en estas funciones cognitivas. En su lugar, nuestros datos están alineados con los estudios de Vaskinn et al. (2007) en pacientes bipolares y de Danaher et al. (2018) en pacientes esquizofrénicos, en los que no se observan diferencias de sexo en la cognición social. Mención especial merece el estudio de Petrovic et al. (2019) en el que se describe que la ventaja de las mujeres sanas en el reconocimiento emocional se pierde en el grupo de pacientes por efecto de la enfermedad. De forma similar, dos metaanálisis, uno en pacientes con trastorno bipolar (Kohler et al., 2011) y otro en pacientes con esquizofrenia (Kohler et al., 2010), encuentran (1) que el efecto de la enfermedad en esta función cognitiva puede superar el efecto del sexo y (2) que las diferencias de sexo permanecen aisladas en las personas sanas. Desde esta perspectiva, se apunta que las mujeres con trastorno bipolar y esquizofrenia podrían sufrir un deterioro más marcado en la capacidad de reconocer emociones básicas que sus homólogos masculinos, ya que no sólo sufrirían déficits en comparación con las personas sanas, sino que también perderían su ventaja sobre los hombres. En este sentido, cabe destacar que nuestros hallazgos en pacientes con trastorno bipolar, pacientes con esquizofrenia y personas sanas (1) replican los resultados de estudios anteriores (Petrovic et al., 2019; Kohler et al., 2010, 2011), cuyos datos sugieren que la ventaja de las mujeres sanas en el reconocimiento emocional se pierde en el trastorno bipolar y la esquizofrenia debido al propio efecto de la enfermedad, y (2) los amplían a la ToM afectiva. Por lo tanto, este proyecto de investigación añade a la literatura existente que la pérdida de la ventaja de las mujeres sanas en estas dos poblaciones clínicas no sólo afectaría a la capacidad de reconocer las emociones básicas, sino que también podría afectar a las habilidades de ToM afectiva.

En un intento de explicar porqué las mujeres sanas pueden perder su ventaja en el reconocimiento emocional y la ToM afectiva en caso de desarrollar trastorno bipolar o esquizofrenia, la neuroimagen nos aporta pruebas relevantes. En la actualidad hay acuerdo en que la ToM depende de la integridad de la corteza prefrontal y que, mientras que la ToM cognitiva se ve alterada por lesiones prefrontales extensas que afectan a la corteza dorsolateral (Kalbe et al., 2010), la ToM afectiva se ve alterada por lesiones localizadas específicamente en la corteza prefrontal ventromedial (Shamay-Tsoory et al., 2006; Shamay-Tsoory, Aharon-Peretz, et al., 2007; Shamay-Tsoory, Shur, et al., 2007). Además, la corteza prefrontal ventromedial muestra amplias conexiones con la amígdala, el polo temporal y la ínsula anterior (Christov-Moore et al., 2014; Mier et al., 2010; Mitchell & Phillips, 2015), lo que la convierte en una estructura en donde converge y se integra información de tipo emocional, cognitivo y afectivo (Sebastian et al., 2012; Shamay-Tsoory et al., 2010). En personas sanas, se ha encontrado que la ratio entre la corteza orbitofrontal y la amígdala es mayor en las mujeres que en los hombres (Gur, 2002), lo que podría estar relacionado con las diferencias de sexo en el reconocimiento emocional y la ToM afectiva observadas en los estudios 1 y 2. Sin embargo, estudios más recientes han descubierto que este dimorfismo sexual “normal” se encuentra invertido en los pacientes con esquizofrenia (Walsh-Messinger et al., 2019), resultando en una “feminización” del cerebro masculino y una “masculinización” del cerebro femenino (Gur et al., 2004), lo cual podría estar relacionado con la ausencia de diferencias de sexo en la cognición social en los dos grupos de pacientes [estudios 1, 2 y 3]. Más allá de estos estudios, la influencia del sexo en el sustrato neural de la cognición social ha sido muy poco estudiada (Mendrek & Mancini-Marie, 2016), especialmente en el trastorno bipolar, por lo que esta reflexión se enmarca únicamente en un contexto de generación de hipótesis que futuros estudios de neuroimagen deben contrastar.

#### **5.4. Implicaciones clínicas y líneas de investigación futuras**

Las dificultades para reconocer las emociones y comprender los estados mentales tienen consecuencias en la vida real por el impacto que producen en las relaciones sociales a consecuencia de la mala interpretación de las verdaderas intenciones de los demás. A su vez, una persona que no es percibida como socialmente competente puede no ser un interlocutor con el que se desee interactuar de forma habitual, lo que puede promover el distanciamiento social o, incluso, el aislamiento (Fett et al., 2011; Vlad et al., 2018). En este sentido, es fundamental realizar evaluaciones exhaustivas y periódicas tanto del funcionamiento cognitivo como de los síntomas subclínicos en pacientes ambulatorios con trastorno bipolar y esquizofrenia, ya que esto ayudará a determinar con mayor precisión el perfil de los déficits cognitivos y a identificar objetivos terapéuticos dirigidos a mejorar el funcionamiento social. Según nuestros resultados [estudios 1, 2 y 3], los programas de rehabilitación cognitiva existentes (p. ej., Cardoner et al., 2017; Fernandez-Gonzalo et al., 2015; Vázquez-Campo et al., 2016) pueden ser útiles tanto en pacientes con trastorno bipolar como en pacientes con esquizofrenia de ambos sexos, ya que todos ellos presentan un rendimiento similar en el procesamiento emocional y la ToM. Sin embargo, en los pacientes con depresión subclínica se deberá hacer un esfuerzo adicional para tratar estos síntomas y entrenar las habilidades de primer orden. Curiosamente, los pacientes con trastorno bipolar podrían beneficiarse de la rehabilitación de la memoria verbal y de la velocidad de procesamiento para mejorar –de forma indirecta– en ciertos aspectos complejos de la ToM (p. ej., en la comprensión del discurso indirecto). Por último, nuestros resultados tienen implicaciones prácticas sobre cómo debemos comunicarnos con los pacientes con trastorno bipolar y, especialmente, con esquizofrenia. La ambigüedad, la ironía y el uso de dobles sentidos son fuentes frecuentes de malentendidos y deben evitarse

Hasta la fecha, muy pocas investigaciones han estudiado la evolución de estos déficits a lo largo del tiempo (Green et al., 2012; Horan et al., 2012), especialmente en el

trastorno bipolar (Martino et al., 2016). Nuestros resultados sugieren que los déficits en el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva pueden permanecer relativamente estables a lo largo de la enfermedad en los pacientes con esquizofrenia (< 5 años de evolución del trastorno [estudio 1] vs. curso crónico [estudio 2]). En cambio, García-Fernández et al. (2020) encuentran en un estudio con 87 pacientes esquizofrénicos (43 primer episodio psicótico, 44 curso crónico) y 102 personas sanas que únicamente las habilidades de ToM cognitiva pero no las de ToM afectiva empeoran con el tiempo; lo que sugiere que estos dos subprocesos de ToM pueden evolucionar de forma distinta entre sí. El uso de pruebas más ecológicas (Lahera et al., 2014) o con gradiente de intensidad (Kohler et al., 2003, 2004) puede ayudar a detectar diferencias más sutiles en estas funciones cognitivas. Además, se necesitan más estudios de neuroimagen funcional que analicen la relación entre el reconocimiento emocional, la ToM cognitiva y la ToM afectiva desde una perspectiva SABV. Esto puede contribuir a explicar porqué la ventaja de las mujeres sanas en los aspectos emocionales y afectivos de la cognición social parece perderse en el trastorno bipolar y la esquizofrenia. Por último, muy pocos estudios han evaluado el funcionamiento del procesamiento emocional y la ToM en pacientes con depresión unipolar (Kohler et al., 2011). En este sentido, sería interesante para futuros estudios comparar el rendimiento entre la depresión unipolar, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y las personas sanas, e investigar las diferencias relacionadas con el sexo.

## **5.5. Fortalezas y limitaciones**

En comparación con estudios anteriores que han investigado las diferencias de grupo y sexo en la cognición social en el trastorno bipolar, la esquizofrenia y las personas sanas, nuestros estudios se caracterizan por uno o más de los siguientes puntos fuertes: un tamaño de muestra adecuado para las comparaciones intergrupales ( $n > 30 - 50$  sujetos por grupo); la inclusión de hombres y mujeres en una proporción de 1:1; la inclusión de

un grupo control emparejado por edad y años de educación con los pacientes; el uso de criterios entre estrictos y muy estrictos de remisión y estabilidad clínica; y, el uso de una batería neuropsicológica completa.

Estos puntos fuertes aseguran que el compendio de publicaciones de esta tesis doctoral proporciona información fiable y valiosa sobre las diferencias de grupo y sexo en el procesamiento emocional y la ToM en nuestra población de estudio. Sin embargo, hay que tener en cuenta las siguientes limitaciones. En primer lugar, el diseño transversal no nos permite establecer relaciones causa-efecto entre las variables, especialmente en lo que respecta a los modelos de regresión. En segundo lugar, el tamaño de la muestra después de dividir los grupos por sexo (esto es, un mínimo de 20 sujetos y un máximo de 30 por subgrupo) limita nuestra capacidad de sacar conclusiones definitivas sobre las diferencias de sexo en la cognición social. En este sentido, se necesita que futuros estudios con muestras más grandes confirmen nuestros resultados. En tercer lugar, sólo hemos evaluado 2 de los cinco subdominios de la cognición social, por lo que nuestros resultados únicamente son aplicables al procesamiento emocional y la ToM. En cuarto lugar, la capacidad de reconocer emociones básicas sólo se ha analizado a nivel global, por lo que no se aportan datos sobre emociones específicas (en su lugar, véase Barkhof et al., 2015; Bora & Pantelis, 2016; Kohler et al., 2011; Samamé et al., 2012; Samamé, 2013). En cambio, algunos subprocesos de la ToM han sido muy poco estudiados en la literatura previa, especialmente en pacientes bipolares eutímicos (Samamé et al., 2012), por lo que en este proyecto de investigación los hemos estudiado en mayor profundidad incluyendo medidas de ToM cognitiva de primer orden, ToM cognitiva de segundo orden, ToM cognitiva de orden superior y ToM afectiva. En quinto lugar, los neuropsicólogos no eran ciegos al diagnóstico del paciente en el momento de la evaluación cognitiva. En cualquier caso, todos ellos tienen una amplia experiencia clínica e investigadora, por lo que no prevemos que esto pueda haber sesgado los resultados. En sexto lugar, la inclusión de pacientes con trastorno bipolar II y trastorno esquizoafectivo podría haber



favorecido la ausencia de diferencias en la cognición social entre ambos grupos de pacientes, ya que algunos estudios han encontrado un mejor funcionamiento cognitivo en estas dos poblaciones clínicas en comparación con los pacientes con trastorno bipolar I y esquizofrenia (Chen et al., 2012; Derntl et al., 2009; Fekete et al., 2020; Simonsen et al., 2011; Tadmor et al., 2016). Sin embargo, la variable “subtipo de diagnóstico” no fue significativa para el rendimiento cognitivo social en ninguno de los modelos de regresión, por lo que no prevemos que esta variable pueda haber confundido los resultados. En séptimo lugar, todos los pacientes estaban bajo tratamiento psicofarmacológico en el momento de la evaluación cognitiva. Se sabe que los fármacos antipsicóticos y antidepresivos tienen un efecto anticolinérgico que puede afectar negativamente al rendimiento cognitivo (Gerretsen & Pollock, 2011). Lamentablemente, la interrupción o modificación del tratamiento psicofarmacológico no estaba justificada para este trabajo de investigación, por lo que su posible impacto se ha explorado mediante regresiones lineales. Los resultados de estos análisis muestran que ni los antipsicóticos, ni los antidepresivos ni las benzodiazepinas se relacionan con el rendimiento de la cognición social. En octavo lugar, hay que señalar que algunos pacientes presentaban síntomas depresivos leves y/o síntomas negativos residuales en el momento de la inclusión en el estudio. Aunque esto puede considerarse una limitación metodológica, nos permite generalizar los resultados a la mayoría de los pacientes que médicos, psicólogos y enfermeros tratan en su práctica clínica habitual. Por último, no hemos incluido ninguna medida de funcionalidad y calidad de vida. En cualquier caso, la relación entre la cognición social y estas dos variables ha sido ampliamente estudiada en la literatura previa (Fett et al., 2011; Maat et al., 2012; Vlad et al., 2018).

## **Capítulo 6**

---

# **CONCLUSIÓN**

En síntesis, podemos extraer las siguientes conclusiones de nuestra investigación:

En primer lugar, nuestros resultados muestran que en las personas sanas el sexo sólo influye en la ToM afectiva (es decir, en la capacidad de descodificar sentimientos o emociones complejas) pero no en la ToM cognitiva (es decir, en la capacidad de razonar sobre pensamientos y creencias). Esto sugiere que los dos subprocesos de ToM son al menos parcialmente independientes entre sí.

En segundo lugar, la ventaja de las mujeres sanas en el reconocimiento emocional y la ToM afectiva no se observa en los pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia, por lo que la enfermedad, y no el sexo, parece ser el principal factor relacionado con la alteración de estas funciones cognitivas en nuestra población de estudio. Más concretamente, encontramos que los pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia se caracterizan por presentar déficits en el reconocimiento de emociones básicas, la ToM cognitiva de segundo orden, la ToM cognitiva de orden superior y la ToM afectiva. En cambio, la ToM cognitiva de primer orden se mantiene preservada en la mayoría de los pacientes. Esto sugiere que esta función cognitiva puede ser más resistente a las alteraciones del cerebro social que otras funciones más complejas y sofisticadas.

En tercer lugar, cabe destacar que ningún paciente realiza correctamente la falsa creencia de segundo orden (es decir, inferir lo que otra persona piensa sobre lo que un tercero piensa o cree) si ha fallado en la falsa creencia de primer orden (es decir, inferir lo que otra persona piensa o cree). Además, tenemos pruebas de que el funcionamiento de la ToM afectiva depende en gran parte del rendimiento en otras funciones como el reconocimiento emocional y la ToM cognitiva de segundo orden. Esto apunta a una posible relación jerárquica entre los diferentes subdominios de la cognición social.

En cuarto lugar, nuestros resultados muestran que los pacientes con trastorno bipolar rinden a un nivel comparable al de los pacientes con esquizofrenia en la mayoría de los subdominios de la cognición social evaluados, excepto en la ToM de orden superior, en

la que los primeros obtienen mejores resultados que los segundos. Esto sugiere que las diferencias entre estas dos poblaciones clínicas pueden ser más sutiles de lo que algunas investigaciones previas apuntaban y afectar sobre todo a los aspectos más avanzados de la ToM cognitiva (p. ej., comprender el significado intencionado de peticiones indirectas) pero no a los más básicos (p. ej., comprender pensamientos y creencias).

En quinto lugar, y por último, observamos que, más allá de la enfermedad, los déficits y diferencias entre el trastorno bipolar, la esquizofrenia y las personas sanas también se relacionan con otras variables sociodemográficas, clínicas y cognitivas no sociales, como la edad, la inteligencia general, la depresión subclínica, la memoria verbal y la velocidad de procesamiento. Sin embargo, ninguna de estas variables por sí sola o en combinación con otras explica totalmente el rendimiento en el procesamiento emocional y la ToM, por lo que la alteración de la cognición social en el trastorno bipolar y, especialmente, en la esquizofrenia, parece ser un rasgo en gran medida dependiente de la enfermedad *per se*, más que secundario a otras características sociodemográficas, clínicas y cognitivas no sociales que también afectan a estos pacientes.

# REFERENCIAS

---

- Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. (2010). Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry, 22*(5), 417–428.  
<https://doi.org/10.3109/09540261.2010.515205>
- Abu-Akel, A., & Bo, S. (2013). Superior mentalizing abilities of female patients with schizophrenia. *Psychiatry Research, 210*(3), 794–799.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.09.013>
- Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia, 49*(11), 2971–2984.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>
- Addington, J., Penn, D., Woods, S. W., Addington, D., & Perkins, D. O. (2008). Facial affect recognition in individuals at clinical high risk for psychosis. *British Journal of Psychiatry, 192*(1), 67–68. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.039784>
- Alfimova, M. V., Abramova, L. I., Barhatova, A. I., Yumatova, P. E., Lyachenko, G. L., & Golimbet, V. E. (2009). Facial Affect Recognition Deficit as a Marker of Genetic Vulnerability to Schizophrenia. *The Spanish Journal of Psychology, 12*(1), 46–55.  
<https://doi.org/10.1017/S1138741600001463>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. American Psychiatric Association.
- Arnegard, M. E., Whitten, L. A., Hunter, C., & Clayton, J. A. (2020). Sex as a Biological Variable: A 5-Year Progress Report and Call to Action. *Journal of Women's Health, 29*(6), 858–864. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.8247>
- AY, R., Boke, O., Pazvantoglu, O., Sahin, A. R., Sarisoy, G., Arik, A. C., & Guz, H. (2016). Social Cognition in Schizophrenia Patients and Their First-Degree Relatives. *Noro Psikiyatri Arsivi, 53*(4), 338–343.

<https://doi.org/10.5152/npa.2016.10223>

Ayasa-Arriola, R., Rodriguez-Sanchez, J. M., Gomez-Ruiz, E., Roiz-Santiáñez, R., Reeves, L. L., & Crespo-Facorro, B. (2014). No sex differences in neuropsychological performance in first episode psychosis patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *48*, 149–154.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.009>

Barkhof, E., de Sonnevile, L. M. J., Meijer, C. J., & de Haan, L. (2015). Specificity of facial emotion recognition impairments in patients with multi-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, *2*(1), 12–19.

<https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.01.001>

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), 285–287.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1989.tb00241.x>

Baron-Cohen, S., Golan, O., & Ashwin, E. (2009). Can emotion recognition be taught to children with autism spectrum conditions? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *364*(1535), 3567–3574.

<https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0191>

Baron-Cohen, S., Leslie, A. M. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*, *21*(1), 37–46. [https://doi.org/10.1016/0010-](https://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8)

[0277\(85\)90022-8](https://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8)

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. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00715>

Bediou, B., Asri, F., Brunelin, J., Krolak-Salmon, P., D’Amato, T., Saoud, M., & Tazi, I.

- (2007). Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 191(2), 126–130. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.028829>
- Behere, R. (2015). Facial emotion recognition deficits: The new face of schizophrenia. *Indian Journal of Psychiatry*, 57(3), 229. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.166641>
- Bellack, A. S., Blanchard, J. J., & Mueser, K. T. (1996). Cue Availability and Affect Perception in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22(3), 535–544. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.3.535>
- Benito, A., Lahera, G., Herrera, S., Muncharaz, R., Benito, G., Fernández-Liria, A., & Montes, J. M. (2013). Deficits in recognition, identification, and discrimination of facial emotions in patients with bipolar disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(4), 435–438. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1086>
- Berry, K., Bucci, S., Kinderman, P., Emsley, R., & Corcoran, R. (2015). An investigation of attributional style, theory of mind and executive functioning in acute paranoia and remission. *Psychiatry Research*, 226(1), 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.009>
- Blakemore, S.-J. (2008). The social brain in adolescence. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4), 267–277. <https://doi.org/10.1038/nrn2353>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.01.010>
- Bodnar, A., & Rybakowski, J. K. (2017). Mentalization deficit in bipolar patients during an acute depressive and manic episode: association with cognitive functions. *International Journal of Bipolar Disorders*, 5(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0107-3>



- Bora, E., Bartholomeusz, C., & Pantelis, C. (2016). Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychological Medicine, 46*(2), 253–264. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001993>
- Bora, E., & Özerdem, A. (2017). Social cognition in first-degree relatives of patients with bipolar disorder: A meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology, 27*(4), 293–300. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.02.009>
- Bora, E., Vahip, S., Gonul, A. S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., & Eryavuz, A. (2005). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 112*(2), 110–116. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00570.x>
- Bora, E., Gökçen, S., Kayahan, B., & Veznedaroglu, B. (2008). Deficits of Social-Cognitive and Social-Perceptual Aspects of Theory of Mind in Remitted Patients With Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 196*(2), 95–99. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318162a9e1>
- 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*(1–4), 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.013>
- Bora, E., & Pantelis, C. (2016). Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: A meta-analysis. *Schizophrenia Research, 175*(1–3), 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.018>
- Bora, E., Veznedaroğlu, B., & Vahip, S. (2016). Theory of mind and executive functions in schizophrenia and bipolar disorder: A cross-diagnostic latent class analysis for identification of neuropsychological subtypes. *Schizophrenia Research, 176*(2–3), 500–505. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.007>

- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009a). Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *109*(1–3), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.020>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009b). Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *120*(4), 253–264. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01414.x>
- Bosnjak Kuharic, D., Makaric, P., Kekin, I., Lukacevic Lovrencic, I., Savic, A., Ostojic, D., Silic, A., Brecic, P., Bajic, Z., & Rojnic Kuzman, M. (2019). Differences in Facial Emotional Recognition Between Patients With the First-Episode Psychosis, Multi-episode Schizophrenia, and Healthy Controls. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *25*(2), 165–173. <https://doi.org/10.1017/S1355617718001029>
- Bozikas, V. P., Giannakou, M., Kosmidis, M. H., Kargopoulos, P., Kioseoglou, G., Liolios, D., & Garyfallos, G. (2011). Insights into theory of mind in schizophrenia: The impact of cognitive impairment. *Schizophrenia Research*, *130*(1–3), 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.04.025>
- Branco, L. D., Cotrena, C., Ponsoni, A., Salvador-Silva, R., Vasconcellos, S. J. L., & Fonseca, R. P. (2018). Identification and Perceived Intensity of Facial Expressions of Emotion in Bipolar Disorder and Major Depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *33*(4), 491–501. <https://doi.org/Brito Ferreira Fernandes>
- Brüne, M. (2005). “Theory of Mind” in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia Bulletin*, *31*(1), 21–42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi002>
- Bryson, G., Bell, M., & Lysaker, P. (1997). Affect recognition in schizophrenia: a function of global impairment or a specific cognitive deficit. *Psychiatry Research*, *71*(2), 105–113. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(97\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(97)00050-4)

- Burton, C. Z., Ryan, K. A., Kamali, M., Marshall, D. F., Harrington, G., McInnis, M. G., & Tso, I. F. (2018). Psychosis in bipolar disorder: Does it represent a more “severe” illness? *Bipolar Disorders*, *20*(1), 18–26.  
<https://doi.org/10.1111/bdi.12527>
- Cardoner, N., Cebria, A., Lopez-Sola, C., Serra-Blasco, M., Massons, C., Vicent-Gil, M., Navarra-Ventura, G., Via, E., Cobo, J., & Golberg, X. (2017). Neuropersonaltrainer-mh: A new computerized platform for the cognitive remediation in schizophrenia and bipolar disorders. *European Psychiatry*, *41*, S23.  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.125>
- Chan, C. C. H., Wong, R., Wang, K., & Lee, T. M. C. (2008). Emotion recognition in Chinese people with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *157*(1–3), 67–76.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.03.028>
- Chan, R. C., Li, H., Cheung, E. F., & Gong, Q. (2010). Impaired facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Research*, *178*(2), 381–390. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.035>
- Chareonboon, T. (2020). Negative and Neutral Valences of Affective Theory of Mind are More Impaired than Positive Valence in Clinically Stable Schizophrenia Patients. *Psychiatry Investigation*, *17*(5), 460–464.  
<https://doi.org/10.30773/pi.2020.0040>
- Chaturvedi, R., Kraus, M., & Keefe, R. S. E. (2020). A new measure of authentic auditory emotion recognition: Application to patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *222*, 450–454.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.043>
- Chen, Y., Cataldo, A., Norton, D. J., & Ongur, D. (2012). Distinct facial processing in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Schizophrenia Research*, *134*(1), 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.001>

- Christov-Moore, L., Simpson, E. A., Coudé, G., Grigaityte, K., Iacoboni, M., & Ferrari, P. F. (2014). Empathy: Gender effects in brain and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *46*, 604–627.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.09.001>
- Cigliobianco, M., Paoli, R. A., Caletti, E., Mansur, R., Zugno, E., Prunas, C., & McIntyre, R. S. (2019). Possible association between social cognition and metabolic dysfunctions in Bipolar Disorder and Schizophrenia: Preliminary results. *Journal of Affective Disorders*, *246*, 828–835.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.116>
- Comparelli, A., Corigliano, V., De Carolis, A., Mancinelli, I., Trovini, G., Ottavi, G., Dehning, J., Tatarelli, R., Brugnoli, R., & Girardi, P. (2013). Emotion recognition impairment is present early and is stable throughout the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *143*(1), 65–69.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.005>
- 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. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(95\)00024-G](https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00024-G)
- Cotter, J., Granger, K., Backx, R., Hobbs, M., Looi, C. Y., & Barnett, J. H. (2018). Social cognitive dysfunction as a clinical marker: A systematic review of meta-analyses across 30 clinical conditions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *84*, 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.014>
- Csukly, G., Polgár, P., Tombor, L., Benkovits, J., & Réthelyi, J. (2014). Theory of mind impairments in patients with deficit schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, *55*(2), 349–356. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.08.025>
- Cusi, A., Nazarov, A., Holshausen, K., MacQueen, G., & McKinnon, M. (2012).

Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 37(3), 154–169.

<https://doi.org/10.1503/jpn.100179>

Dalkner, N., Bengesser, S. A., Birner, A., Fellendorf, F. T., Hamm, C., Platzner, M., Pilz, R., Queissner, R., Rieger, A., Weber, B., Kapfhammer, H. P., Weiss, E. M., & Reininghaus, E. Z. (2019). The relationship between “Eyes Reading” ability and verbal memory in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 273, 42–51.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.015>

Danaher, H., Allott, K., Killackey, E., Hester, R., & Cotton, S. (2018). An examination of sex differences in neurocognition and social cognition in first-episode psychosis.

*Psychiatry Research*, 259, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.053>

David, D. P., Soeiro-de-Souza, M. G., Moreno, R. A., & Bio, D. S. (2014). Facial emotion recognition and its correlation with executive functions in bipolar I patients and healthy controls. *Journal of Affective Disorders*, 152–154, 288–294.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.09.027>

de Achával, D., Costanzo, E. Y., Villarreal, M., Jáuregui, I. O., Chiodi, A., Castro, M. N., Fahrer, R. D., Leiguarda, R. C., Chu, E. M., & Guinjoan, S. M. (2010). Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia*, 48(5), 1209–1215.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.019>

de Brito Ferreira Fernandes, F., Gigante, A. D., Berutti, M., Amaral, J. A., de Almeida, K. M., de Almeida Rocca, C. C., Lafer, B., & Nery, F. G. (2016). Facial emotion recognition in euthymic patients with bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. *Comprehensive Psychiatry*, 68, 18–23.

<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.03.001>

Deckler, E., Hodgins, G. E., Pinkham, A. E., Penn, D. L., & Harvey, P. D. (2018). Social

- Cognition and Neurocognition in Schizophrenia and Healthy Controls: Intercorrelations of Performance and Effects of Manipulations Aimed at Increasing Task Difficulty. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00356>
- Derntl, B., Seidel, E.-M., Kryspin-Exner, I., Hasmann, A., & Dobmeier, M. (2009). Facial emotion recognition in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, 48(4), 363–375. <https://doi.org/10.1348/014466509X404845>
- DiFlorio, A., & Jones, I. (2010). Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *International Review of Psychiatry*, 22(5), 437–452. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.514601>
- Duff, K., Schoenberg, M., Scott, J., & Adams, R. (2005). The relationship between executive functioning and verbal and visual learning and memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(1), 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.03.003>
- Eddy, C. M. (2019). What Do You Have in Mind? Measures to Assess Mental State Reasoning in Neuropsychiatric Populations. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 425. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00425>
- Ekman, P., & Friesen, W. V. (1971). Constants across cultures in the face and emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 17(2), 124–129. <https://doi.org/10.1037/h0030377>
- Ekman, P., & Friesen, W. C. (1976). *Pictures of facial affect*. Consulting Psychologist Press.
- Erol, A., Mete, L., Sonmez, I., & Unal, E. K. (2010). Facial emotion recognition in patients with schizophrenia and their siblings. *Nordic Journal of Psychiatry*, 64(1), 63–67. <https://doi.org/10.3109/08039480903511399>

- Erol, A., Putgul, G., Kosger, F., & Ersoy, B. (2013). Facial emotion recognition in schizophrenia: the impact of gender. *Korean Psychiatry Investigation*, *10*(1), 69–74. <https://doi.org/10.4306/pi.2013.10.1.69>
- Espinós, U., Fernández-Abascal, E. G., & Ovejero, M. (2018). What your eyes tell me: Theory of mind in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, *262*, 536–541. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.039>
- Essizoglu, A., Kosger, F., Akarsu, F. O., Ozaydin, O., & Gulec, G. (2017). Theory of Mind and Selective Attention, Response Inhibition, Cognitive Flexibility in Patients with Schizophrenia. *Noro Psikiyatri Arsivi*, *54*(2), 162–167. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.12750>
- Fekete, K., Török, E., Makkos, Z., Kelemen, O., Csigó, K., & Kéri, S. (2020). Mentalization across the psychosis spectrum. *Schizophrenia Research*, *215*, 471–472. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.023>
- Fernandez-Gonzalo, S., Jodar, M., Pousa, E., Turon, M., Garcia, R., Rambla, C. H., & Palao, D. (2014). Selective Effect of Neurocognition on Different Theory of Mind Domains in First-Episode Psychosis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *202*(8), 576–582. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000164>
- Fernandez-Gonzalo, S., Turon, M., Jodar, M., Pousa, E., Hernandez Rambla, C., García, R., & Palao, D. (2015). A new computerized cognitive and social cognition training specifically designed for patients with schizophrenia/schizoaffective disorder in early stages of illness: A pilot study. *Psychiatry Research*, *228*(3), 501–509. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.06.007>
- Fett, A. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M., Penn, D. L., Os, J. Van, & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(3), 573–588.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>

Fine, J. G., Semrud-Clikeman, M., & Zhu, D. C. (2009). Gender differences in BOLD activation to face photographs and video vignettes. *Behavioural Brain Research*, 201(1), 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.02.009>

Frøyhaug, M., Andersson, S., Andreassen, O. A., Ueland, T., & Vaskinn, A. (2019). Theory of mind in schizophrenia and bipolar disorder: psychometric properties of the Norwegian version of the Hinting Task. *Cognitive Neuropsychiatry*, 24(6), 454–469. <https://doi.org/10.1080/13546805.2019.1674645>

García-Fernández, L., Cabot-Ivorra, N., Romero-Ferreiro, V., Pérez-Martín, J., & Rodríguez-Jimenez, R. (2020). Differences in theory of mind between early and chronic stages in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 127, 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.05.009>

Gerretsen, P., & Pollock, B. G. (2011). Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opinion on Drug Safety*, 10(5), 751–765. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.579899>

Gessler, S., Cutting, J., Frith, C. D., & Weinman, J. (1989). Schizophrenic inability to judge facial emotion: a controlled study. *The British Journal of Clinical Psychology*, 28(1), 19–29. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1989.tb00808.x>

Gil, D., Fernández-Modamio, M., Bengochea, R., & Arrieta, M. (2012). Adaptación al español de la prueba de teoría de la mente Hinting Task. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 5(2), 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2011.11.004>

González-Ortega, I., González-Pinto, A., Alberich, S., Echeburúa, E., Bernardo, M., Cabrera, B., Amoretti, S., Lobo, A., Arango, C., Corripio, I., Vieta, E., de la Serna, E., Rodríguez-Jimenez, R., Segarra, R., López-Ilundain, J., Sánchez-Torres, A., Cuesta, M., Zorrilla, I., López, P., ... Selva, G. (2019). Influence of social cognition



as a mediator between cognitive reserve and psychosocial functioning in patients with first episode psychosis. *Psychological Medicine*, 1–9.

<https://doi.org/10.1017/S0033291719002794>

Gray, J., Venn, H., Montagne, B., Murray, L., Burt, M., Frigerio, E., Perrett, D., & Young, A. H. (2006). Bipolar patients show mood-congruent biases in sensitivity to facial expressions of emotion when exhibiting depressed symptoms, but not when exhibiting manic symptoms. *Cognitive Neuropsychiatry*, 11(6), 505–520.

<https://doi.org/10.1080/13546800544000028>

Green, M. F., Bearden, C. E., Cannon, T. D., Fiske, A. P., Hellemann, G. S., Horan, P., Kee, K., Kern, R. S., Lee, J., Sergi, M. J., Subotnik, K. L., Sugar, A., Ventura, J., Yee, C. M., & Nuechterlein, K. H. (2012). Social cognition in schizophrenia, part 1: performance across phase of illness. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 854–864.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbq171>

Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(10), 620–631. <https://doi.org/10.1038/nrn4005>

Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, C., Kring, A. M., & Park, S. (2008). Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1211–1220. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm145>

Greenberg, D. M., Warrier, V., Allison, C., & Baron-Cohen, S. (2018). Testing the Empathizing–Systemizing theory of sex differences and the Extreme Male Brain theory of autism in half a million people. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(48), 12152–12157. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811032115>

Grossman, L. S., Harrow, M., Rosen, C., & Faull, R. (2006). Sex differences in outcome and recovery for schizophrenia and other psychotic and nonpsychotic disorders. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 57(6), 844–850.

<https://doi.org/10.1176/appi.ps.57.6.844>

Gur, R. C. (2002). Sex Differences in Temporo-limbic and Frontal Brain Volumes of Healthy Adults. *Cerebral Cortex*, 12(9), 998–1003.

<https://doi.org/10.1093/cercor/12.9.998>

Gur, R. E., Kohler, C., Turetsky, B. I., Siegel, S. J., Kanes, S. J., Bilker, W. B., Brennan, A. R., & Gur, R. C. (2004). A sexually dimorphic ratio of orbitofrontal to amygdala volume is altered in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55(5), 512–517. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.10.009>

Haag, S., Haffner, P., Quinlivan, E., Brüne, M., & Stamm, T. (2016). No differences in visual theory of mind abilities between euthymic bipolar patients and healthy controls. *International Journal of Bipolar Disorders*, 4(1), 20.

<https://doi.org/10.1186/s40345-016-0061-5>

Habel, U., Krasenbrink, I., Bowi, U., Ott, G., & Schneider, F. (2006). A special role of negative emotion in children and adolescents with schizophrenia and other psychoses. *Psychiatry Research*, 145(1), 9–19.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.11.001>

Happé, 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. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(2), 129–154. <https://doi.org/10.1007/BF02172093>

Hargreaves, A., Mothersill, O., Anderson, M., Lawless, S., Corvin, A., & Donohoe, G. (2016). Detecting facial emotion recognition deficits in schizophrenia using dynamic stimuli of varying intensities. *Neuroscience Letters*, 633, 47–54.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.09.017>

Ho, K. K. Y., Lui, S. S. Y., Hung, K. S. Y., Wang, Y., Li, Z., Cheung, E. F. C., & Chan,

- R. C. K. (2015). Theory of mind impairments in patients with first-episode schizophrenia and their unaffected siblings. *Schizophrenia Research*, 166(1–3), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.033>
- Hoernagl, C. M., Muehlbacher, M., Biedermann, F., Yalcin, N., Baumgartner, S., Schwitzer, G., Deisenhammer, E. A., Hausmann, A., Kemmler, G., Benecke, C., & Hofer, A. (2011). Facial emotion recognition and its relationship to subjective and functional outcomes in remitted patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disorders*, 13(5–6), 537–544. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00947.x>
- 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. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 856–872. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr001>
- Hwang, H. C., Kim, S. M., & Han, D. H. (2021). Different facial recognition patterns in schizophrenia and bipolar disorder assessed using a computerized emotional perception test and fMRI. *Journal of Affective Disorders*, 279, 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.125>
- Ingalhalikar, M., Smith, A., Parker, D., Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Ruparel, K., Hakonarson, H., Gur, R. E., Gur, R. C., & Verma, R. (2014). Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(2), 823–828. <https://doi.org/10.1073/pnas.1316909110>
- Ioannidi, N., Konstantakopoulos, G., Sakkas, D., & Oulis, P. (2015). The relationship of Theory of Mind with symptoms and cognitive impairment in bipolar disorder: a prospective study. *Psychiatrike = Psychiatriki*, 26(1), 17–27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25880380>
- Ulusoy, S., Gülseren, Ş. A., Özkan, N., & Bilen, C. (2020). Facial emotion recognition

deficits in patients with bipolar disorder and their healthy parents. *General Hospital Psychiatry*, 65, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.04.008>

- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Accrombessi, M. M. K., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J., & Os, J. Van. (2003). Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(2), 110–117. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2003.00092.x>
- Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A. T., Nowak, D. A., Dafotakis, M., Bangard, C., Brand, M., Shamay-tsoory, S., Onur, O. A., & Kessler, J. (2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex*, 46(6), 769–780. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.07.010>
- 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. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.102.2.312>
- Kettle, J. W. L., 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. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.011>
- Kilian, S., Asmal, L., Chiliza, B., Olivier, M., Phahladira, L., Scheffler, F., Seedat, S., Marder, S., Green, M., & Emsley, R. (2018). Childhood adversity and cognitive

function in schizophrenia spectrum disorders and healthy controls: evidence for an association between neglect and social cognition. *Psychological Medicine*, 48(13), 2186–2193. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003671>

Kitoko, G. M. Bin, Maurage, P., Peyroux, E., ma Miezi, S. M., Gillain, B., & Constant, E. (2019). Do patients from the Democratic Republic of Congo with schizophrenia have facial emotion recognition deficits? *Psychiatry Research*, 275, 233–237. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.030>

Kohler, C. G., Bilker, W., Hagendoorn, M., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2000). Emotion recognition deficit in schizophrenia: association with symptomatology and cognition. *Biological Psychiatry*, 48(2), 127–136. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00847-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00847-7)

Kohler, C. G., Hoffman, L. J., Eastman, L. B., Healey, K., & Moberg, P. J. (2011). Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: A quantitative review. *Psychiatry Research*, 188(3), 303–309. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.019>

Kohler, C. G., Turner, T. H., Bilker, W. B., Brensinger, C. M., Siegel, S. J., Kanes, S. J., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2003). Facial Emotion Recognition in Schizophrenia: Intensity Effects and Error Pattern. *American Journal of Psychiatry*, 160(10), 1768–1774. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1768>

Kohler, C. G., Turner, T. H., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2004). Recognition of Facial Emotions in Neuropsychiatric Disorders. *CNS Spectrums*, 9(4), 267–274. <https://doi.org/10.1017/S1092852900009202>

Kohler, C. G., Walker, J. B., Martin, A., Healey, K. M., & Moberg, P. J. (2010). Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5), 1009–1019. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn192>

- Konstantakopoulos, G., Ioannidi, N., Psarros, C., Patrikelis, P., Stefanatou, P., & Kravariti, E. (2020). The impact of neurocognition on mentalizing in euthymic bipolar disorder versus schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, *25*(6), 405–420. <https://doi.org/10.1080/13546805.2020.1829579>
- Konstantakopoulos, G., Ploumpidis, D., Oulis, P., Patrikelis, P., Nikitopoulou, S., Papadimitriou, G. N., & David, A. S. (2014). The relationship between insight and theory of mind in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *152*(1), 217–222. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.022>
- Kosmidis, M. H., Bozikas, V. P., Giannakou, M., Anezoulaki, D., Fantie, B. D., & Karavatos, A. (2007). Impaired emotion perception in schizophrenia: A differential deficit. *Psychiatry Research*, *149*(1–3), 279–284. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.09.011>
- Kosmidis, M. H., Giannakou, M., Garyfallos, G., Kiosseoglou, G., & Bozikas, V. P. (2011). The Impact of Impaired “Theory of Mind” on Social Interactions in Schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *17*(3), 511–521. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000300>
- Kret, M. E., & de Gelder, B. (2012). A review on sex differences in processing emotional signals. *Neuropsychologia*, *50*(7), 1211–1221. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.022>
- Kucharska-Pietura, K., David, A. S., Masiak, M., & Phillips, M. L. (2005). Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *British Journal of Psychiatry*, *187*(6), 523–528. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.6.523>
- Kucharska-Pietura, K., Tylec, A., Czernikiewicz, A., & Mortimer, A. (2012). Attentional and emotional functioning in schizophrenia patients treated with conventional and atypical antipsychotic drugs. *Medical Science Monitor*, *18*(1), CR44–CR49.

<https://doi.org/10.12659/MSM.882202>

- Lahera, G., Herrera, S., Reinares, M., Benito, A., Rullas, M., González-Cases, J., & Vieta, E. (2015). Hostile attributions in bipolar disorder and schizophrenia contribute to poor social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *131*(6), 472–482. <https://doi.org/10.1111/acps.12399>
- Lahera, G., Boada, L., Pousa, E., Mirapeix, I., Morón-Nozaleda, G., Marinas, L., Gisbert, L., Pamiàs, M., & Parellada, M. (2014). Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish Validation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *44*, 1886–1896. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2061-6>
- Lahera, G., Montes, J. M., Benito, A., Valdivia, M., Medina, E., Mirapeix, I., & Sáiz-Ruiz, J. (2008). Theory of mind deficit in bipolar disorder: Is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Research*, *161*(3), 309–317. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.08.009>
- Lahera, G., Ruiz-Murugarren, S., Iglesias, P., Ruiz-Bennasar, C., Herreria, E., Montes, M., & Fernandez-Liria, A. (2012). Social Cognition and global functioning in bipolar disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *200*(2), 135–141. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182438eae>
- Langdon, R., Connors, M. H., & Connaughton, E. (2014). Social cognition and social judgment in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, *1*(4), 171–174. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.10.001>
- Larøi, F., Fonteneau, B., Mourad, H., & Raballo, A. (2010). Basic Emotion Recognition and Psychopathology in Schizophrenia. *Journal of Nervous & Mental Disease*, *198*(1), 79–81. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181c84cb0>
- Lavoie, M. A., Plana, I., Lacroix, J. B., Godmaire-duhaime, F., Jackson, P. L., & Achim, J. A. (2010). Social cognition and social functioning in schizophrenia: A review. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1093/schbul/kbp011>

- A. M. (2013). Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Research*, 209(2), 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.11.037>
- Lawlor-Savage, L., Sponheim, S. R., & Goghari, V. M. (2014). Impaired recognition of happy facial expressions in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica*, 26(4), 253–259. <https://doi.org/10.1017/neu.2014.6>
- Lee, J., Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Swerdlow, N. R., Greenwood, T. A., Helleman, G. S., Lazzeroni, L. C., Light, G. A., Radant, A. D., Seidman, L. J., Siever, L. J., Silverman, J. M., Sprock, J., Stone, W. S., Sugar, C. A., Tsuang, D. W., Tsuang, M. T., Turetsky, B. I., Gur, R. C., ... Braff, D. L. (2020). The effects of age and sex on cognitive impairment in schizophrenia: Findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) study. *PLOS ONE*, 15(5), e0232855. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232855>
- Lee, P., & Van Meter, A. (2020). Emotional body language: Social cognition deficits in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 272, 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.114>
- Lee, S. J., Lee, H.-K., Kweon, Y.-S., Lee, C. T., & Lee, K.-U. (2009). The Impact of Executive Function on Emotion Recognition and Emotion Experience in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry Investigation*, 6(3), 156. <https://doi.org/10.4306/pi.2009.6.3.156>
- Lee, S. J., Lee, H.-K., Kweon, Y.-S., Lee, C. T., & Lee, K.-U. (2010). Deficits in Facial Emotion Recognition in Schizophrenia: A Replication Study with Korean Subjects. *Psychiatry Investigation*, 7(4), 291. <https://doi.org/10.4306/pi.2010.7.4.291>
- Lee, S. K. (2018). Sex as an important biological variable in biomedical research. *BMB Reports*, 51(4), 167–173. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2018.51.4.034>



- Leppänen, J. M., Niehaus, D. J. H., Koen, L., Du Toit, E., Schoeman, R., & Emsley, R. (2008). Deficits in facial affect recognition in unaffected siblings of Xhosa schizophrenia patients: Evidence for a neurocognitive endophenotype. *Schizophrenia Research*, *99*(1–3), 270–273. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.003>
- Leung, J. S.-Y., Lee, T. M. C., & Lee, C.-C. (2011). Facial emotion recognition in Chinese with schizophrenia at early and chronic stages of illness. *Psychiatry Research*, *190*(2–3), 172–176. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.07.001>
- Li, H., Chan, R. C. K., Zhao, Q., Hong, X., & Gong, Q. (2010). Facial emotion perception in Chinese patients with schizophrenia and non-psychotic first-degree relatives. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *34*(2), 393–400. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.007>
- Lindgren, M., Torniainen-Holm, M., Heiskanen, I., Voutilainen, G., Pulkkinen, U., Mehtälä, T., Jokela, M., Kiesepä, T., Suvisaari, J., & Therman, S. (2018). Theory of mind in a first-episode psychosis population using the Hinting Task. *Psychiatry Research*, *263*, 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.014>
- Maat, A., Fett, A.-K., & Derks, E. (2012). Social cognition and quality of life in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *137*(1–3), 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.02.017>
- Maat, A., van Montfort, S. J. T., de Nijs, J., Derks, E. M., Kahn, R. S., Linszen, D. H., van Os, J., Wiersma, D., Bruggeman, R., Cahn, W., de Haan, L., Krabbendam, L., & Myin-Germeys, I. (2015). Emotion processing in schizophrenia is state and trait dependent. *Schizophrenia Research*, *161*(2–3), 392–398. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.027>
- Marotta, A., Delle Chiaie, R., Bernabei, L., Grasso, R., Biondi, M., & Casagrande, M. (2018). Investigating gaze processing in euthymic bipolar disorder: Impaired ability

to infer mental state and intention, but preservation of social attentional orienting.

*Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 71(10), 2041–2051.

<https://doi.org/10.1177/1747021817737769>

Martino, D. J., Samamé, C., & Strejilevich, S. A. (2016). Stability of facial emotion recognition performance in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 243, 182–184.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.026>

Martino, D. J., Strejilevich, S. A., Fassi, G., Marengo, E., & Igoa, A. (2011). Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Research*, 189(3), 379–384.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.033>

Mayer, J. D., Salovey, P., Caruso, D. R., & Sitarenios, G. (2003). Measuring emotional intelligence with the MSCEIT V2.0. *Emotion*, 3(1), 97–105.

<https://doi.org/10.1037/1528-3542.3.1.97>

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. *Rivista Di Psichiatria*, 47(4), 327–336.

<https://doi.org/10.1708/1139.12561>

McCutcheon, R. A., Reis Marques, T., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*, 77(2), 201.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>

McGlade, N., Behan, C., Hayden, J., O'Donoghue, T., Peel, R., Haq, F., Gill, M., Corvin, A., O'Callaghan, E., & Donohoe, G. (2008). Mental state decoding v. mental state reasoning as a mediator between cognitive and social function in psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 193(1), 77–78.

<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.044198>

- McIntyre, R. S., Fallu, A., & Konarski, J. Z. (2006). Measurable outcomes in psychiatric disorders: Remission as a marker of wellness. *Clinical Therapeutics*, 28(11), 1882–1891. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.11.007>
- Mehta, U. M., Thirthalli, J., Naveen Kumar, C., Keshav Kumar, J., Keshavan, M. S., & Gangadhar, B. N. (2013). Schizophrenia patients experience substantial social cognition deficits across multiple domains in remission. *Asian Journal of Psychiatry*, 6(4), 324–329. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2013.02.001>
- Mendoza, R., Cabral-Calderin, Y., Domínguez, M., Garcia, A., Borrego, M., Caballero, A., Guerra, S., & Reyes, M. M. (2011). Impairment of emotional expression recognition in schizophrenia: A Cuban familial association study. *Psychiatry Research*, 185(1–2), 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.10.006>
- Mendrek, A., & Mancini-Marie, A. (2016). Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 67, 57–78. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.013>
- Mier, D., Lis, S., Neuthe, K., Sauer, C., Esslinger, C., Gallhofer, B., & Kirsch, P. (2010). The involvement of emotion recognition in affective theory of mind. *Psychophysiology*, 47(6), 1028–1039. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01031.x>
- Miller, S. A. (2009). Children's understanding of second-order mental states. *Psychological Bulletin*, 135(5), 749–773. <https://doi.org/10.1037/a0016854>
- Miskowiak, K. W., Seeberg, I., Kjaerstad, H. L., Burdick, K. E., Martinez-Aran, A., Bonnin, C., Bowie, C. R., Carvalho, A. F., Gallagher, P., Hasler, G., Lafer, B., López-Jaramillo, C., Sumiyoshi, T., McIntyre, R. S., Schaffer, A., Porter, R. J., Purdon, S., Torres, I. J., Yatham, L. N., ... Vieta, E. (2019). Affective cognition in bipolar disorder: A systematic review by the ISBD targeting cognition task force. *Bipolar Disorders*, 21(8), 686–719. <https://doi.org/10.1111/bdi.12834>

- Mitchell, R. L. C., & Phillips, L. H. (2015). The overlapping relationship between emotion perception and theory of mind. *Neuropsychologia*, *70*, 1–10.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.018>
- Mitchell, R. L. C., & Young, A. H. (2016). Theory of Mind in Bipolar Disorder, with Comparison to the Impairments Observed in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00188>
- Mitrovic, M., Ristic, M., Dimitrijevic, B., & Hadzi Pesic, M. (2020). Facial Emotion Recognition and Persecutory Ideation in Paranoid Schizophrenia. *Psychological Reports*, *123*(4), 1099–1116. <https://doi.org/10.1177/0033294119849016>
- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H. R., Heinz, A., & Gallinat, J. (2010). Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, *123*(1–3), 264–269.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.08.017>
- Mossaheb, N., Kaufmann, R. M., Schlögelhofer, M., Aninilkumparambil, T., Himmelbauer, C., Gold, A., Zehetmayer, S., Hoffmann, H., Traue, H. C., & Aschauer, H. (2018). The Impact of Sex Differences on Odor Identification and Facial Affect Recognition in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00009>
- Mote, J., & Kring, A. M. (2016). Facial emotion perception in schizophrenia: Does sex matter? *World Journal of Psychiatry*, *6*(2), 257.  
<https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i2.257>
- Nehra, R., Sahoo, S., Sharma, S., & Grover, S. (2020). Social cognitive deficits in patients with bipolar disorder in remission: An exploratory study from India. *Asian Journal of Psychiatry*, *48*, 101901. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101901>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D.,

- Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F. J., Gold, J. M., Goldberg, T., Heaton, R. K., Keefe, R. S. E., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E., Weinberger, D. R., Young, A. S., ... Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability, and Validity. *American Journal of Psychiatry*, *165*(2), 203–213.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J. (2012). Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophrenia Research and Treatment*, *2012*, 916198.  
<https://doi.org/10.1155/2012/916198>
- Ohmuro, N., Katsura, M., Obara, C., Kikuchi, T., Sakuma, A., Iizuka, K., Hamaie, Y., Ito, F., Matsuoka, H., & Matsumoto, K. (2016). Deficits of cognitive theory of mind and its relationship with functioning in individuals with an at-risk mental state and first-episode psychosis. *Psychiatry Research*, *243*, 318–325.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.051>
- Okada, T., Kubota, Y., Sato, W., Murai, T., Pellion, F., & Gorog, F. (2015). Common impairments of emotional facial expression recognition in schizophrenia across French and Japanese cultures. *Frontiers in Psychology*, *6*.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01018>
- Okruszek, Ł., Piejka, A., Szczepocka, E., Wysokiński, A., & Pluta, A. (2018). Affective and Cognitive Verbal Theory of Mind in Schizophrenia: Results From a Novel Paradigm. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *24*(3), 305–309. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000960>
- Ospina, L. H., Nitzburg, G. C., Shanahan, M., Perez-Rodriguez, M. M., Larsen, E., Latifoglu, A., & Burdick, K. E. (2018). Social cognition moderates the relationship between neurocognition and community functioning in bipolar disorder. *Journal of*

*Affective Disorders*, 235, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.03.013>

- Ozguven, H. D., Oner, O., Baskak, B., Oktem, F., Olmez, S., & Munir, K. (2010). Theory of Mind in Schizophrenia and Asperger's Syndrome: Relationship with Negative Symptoms. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 20(1), 5–13. <https://doi.org/10.1080/10177833.2010.11790628>
- Paiva-Silva, A. I. de, Pontes, M. K., Aguiar, J. S. R., & de Souza, W. C. (2016). How do we evaluate facial emotion recognition? *Psychology & Neuroscience*, 9(2), 153–175. <https://doi.org/10.1037/pne0000047>
- Pentarakis, A. D., Stefanis, N. C., Stahl, D., Theleritis, C., Touloupoulou, T., Roukas, D., Kaliora, S. C., Chatzimanolis, I., Smyrnis, N., Russell, T., Kravariti, E., & Murray, R. M. (2012). Theory of Mind as a potential trait marker of schizophrenia: A family study. *Cognitive Neuropsychiatry*, 17(1), 64–89. <https://doi.org/10.1080/13546805.2011.568289>
- Petrovic, S., Jerotic, S., Mihaljevic, M., Pavlovic, Z., Ristic, I., Soldatovic, I., & Maric, N. P. (2019). Sex differences in facial emotion recognition in health and psychotic disorders. *Cognitive Neuropsychiatry*, 24(2), 108–122. <https://doi.org/10.1080/13546805.2019.1582411>
- Pinkham, A. E., Harvey, P. D., & Penn, D. L. (2018). Social Cognition Psychometric Evaluation: Results of the Final Validation Study. *Schizophrenia Bulletin*, 44(4), 737–748. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx117>
- Pinkham, A. E., Kelsven, S., Kouros, C., Harvey, P. D., & Penn, D. L. (2017). The Effect of Age, Race, and Sex on Social Cognitive Performance in Individuals With Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 205(5), 346–352. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000654>

- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Green, M. F., Buck, B., Healey, K., & Harvey, P. D. (2014). The social cognition psychometric evaluation study: Results of the expert survey and RAND Panel. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(4).  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbt081>
- Pinkham, A. E., Sasson, N. J., Calkins, M. E., Richard, J., Hughett, P., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2008). The Other-Race Effect in Face Processing Among African American and Caucasian Individuals With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *165*(5), 639–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07101604>
- Pomarol-Clotet, E., Hynes, F., Ashwin, C., Bullmore, E. T., McKenna, P. J., & Laws, K. R. (2010). Facial emotion processing in schizophrenia: a non-specific neuropsychological deficit? *Psychological Medicine*, *40*(6), 911–919.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291709991309>
- Popolo, R., Borsella, I., Meschini, L., Pianella, U., Zampaglione, G., Vinci, G., Salvatore, G., Dimaggio, G., Vecchiotti, R., Huling, K., & Lysaker, P. H. (2020). Cognitive theory of mind in bipolar disorder: Comparisons with healthy controls and associations with function. *Psychiatry Research*, *290*, 113030.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113030>
- Popolo, R., Dimaggio, G., Luther, L., Vinci, G., Salvatore, G., & Lysaker, P. H. (2016). Theory of Mind in Schizophrenia. *Journal of Nervous & Mental Disease*, *204*(3), 240–243. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000454>
- 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.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.05.018>
- Robinson, L. J., Gray, J. M., Burt, M., Ferrier, I. N., & Gallagher, P. (2015). Processing of Facial Emotion in Bipolar Depression and Euthymia. *Journal of the International*

*Neuropsychological Society*, 21(9), 709–721.

<https://doi.org/10.1017/S1355617715000909>

Romero-Ferreiro, M. V., Aguado, L., Rodriguez-Torresano, J., Palomo, T., Rodriguez-Jimenez, R., & Pedreira-Massa, J. L. (2016). Facial affect recognition in early and late-stage schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 172(1–3), 177–183.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.010>

Ruocco, A. C., Reilly, J. L., Rubin, L. H., Daros, A. R., Gershon, E. S., Tamminga, C. A., Pearlson, G. D., Hill, S. K., Keshavan, M. S., Gur, R. C., & Sweeney, J. A. (2014). Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Schizophrenia Research*, 158(1–3), 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.001>

Russell, T. A., Tchanturia, K., Rahman, Q., & Schmidt, U. (2007). Sex differences in theory of mind: A male advantage on Happé’s “cartoon” task. *Cognition and Emotion*, 21(7), 1554–1564. <https://doi.org/10.1080/02699930601117096>

Sachse, M., Schlitt, S., Hainz, D., Ciaramidaro, A., Walter, H., Poustka, F., Bölte, S., & Freitag, C. M. (2014). Facial emotion recognition in paranoid schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophrenia Research*, 159(2–3), 509–514.  
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.08.030>

Samamé, C., Martino, D. J., & Strejilevich, S. A. (2012). Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(4), 266–280. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01808.x>

Samamé, C., (2013). Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: A state-of-the-art overview. *Psychiatry Research*, 210(3), 1275–1286.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.08.012>



- Santos, J. M., Pousa, E., Soto, E., Comes, A., Roura, P., Arrufat, F. X., & Obiols, J. E. (2017). Theory of Mind in Euthymic Bipolar Patients and First-Degree Relatives. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 205*(3), 207–212. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000595>
- Schneider, M., Myin, E., & Myin-Germeys, I. (2020). Is theory of mind a prerequisite for social interactions? A study in psychotic disorder. *Psychological Medicine, 50*(5), 754–760. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000540>
- Scholten, M. R. M., Aleman, A., Montagne, B., & Kahn, R. S. (2005). Schizophrenia and processing of facial emotions: sex matters. *Schizophrenia Research, 78*(1), 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.06.019>
- Sebastian, C. L., Fontaine, N. M. G., Bird, G., Blakemore, S., Brito, S. A. De, McCrory, E. J. P., & Viding, E. (2012). Neural processing associated with cognitive and affective theory of mind in adolescents and adults. *Scan, 7*, 53–63. <https://doi.org/10.1093/scan/nsr023>
- Sen, M., Nehra, R., & Grover, S. (2020). Social cognition in patients with first episode of psychosis in remission. *Indian Journal of Psychiatry, 62*(5), 544. [https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_342\\_19](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_342_19)
- Shamay-Tsoory, S. G., Aharon-Peretz, J., & Levkovitz, Y. (2007). The neuroanatomical basis of affective mentalizing in schizophrenia: comparison of patients with schizophrenia and patients with localized prefrontal lesions. *Schizophrenia Research, 90*, 274–283. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.020>
- Shamay-Tsoory, S. G., Harari, H., Aharon-Peretz, J., & Levkovitz, Y. (2010). The role of the orbitofrontal cortex in affective theory of mind deficits in criminal offenders with psychopathic tendencies. *Cortex, 46*(5), 668–677. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.04.008>

- Shamay-Tsoory, S. G., Shur, S., Barcai-Goodman, L., Medlovich, S., Harari, H., & Levkovitz, Y. (2007). Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *149*(1–3), 11–23.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.10.018>
- Shamay-Tsoory, S. G., Tibi-Elhanany, Y., & Aharon-Peretz, J. (2006). The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. *Social Neuroscience*, *1*(3–4), 149–166.  
<https://doi.org/10.1080/17470910600985589>
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, B., Engh, J. A., Færden, A., Jonsdottir, H., Ringen, P. A., Opjordsmoen, S., Melle, I., Friis, S., & Andreassen, O. A. (2011). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(1), 73–83. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp034>
- Smeets-Janssen, M. M. J., Meesters, P. D., Comijs, H. C., Eikelenboom, P., Smit, J. H., de Haan, L., Beekman, A. T. F., & Stek, M. L. (2013). Theory of Mind differences in older patients with early-onset and late-onset paranoid schizophrenia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, n/a-n/a.  
<https://doi.org/10.1002/gps.3933>
- Song, Y., Xiang, Y.-T., Huang, Y., Wang, X. X., Wang, X. X., Zhang, F., Kwan, J. S. H., Chan, O. C., Wang, Z., Ungvari, G. S., Correll, C. U., & Zaroff, C. (2015). Impairments in Negative Facial Emotion Recognition in Chinese Schizophrenia Patients Detected With a Newly Designed Task. *Journal of Nervous & Mental Disease*, *203*(9), 718–724. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000358>
- Soria Bauser, D., Thoma, P., Aizenberg, V., Brüne, M., Juckel, G., & Daum, I. (2012). Face and body perception in schizophrenia: A configural processing deficit? *Psychiatry Research*, *195*(1–2), 9–17.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.07.017>

- Sparks, A., McDonald, S., Lino, B., O'Donnell, M., & Green, M. J. (2010). Social cognition, empathy and functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *122*(1–3), 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.06.011>
- Stanford, A. D., Messinger, J., Malaspina, D., & Corcoran, C. M. (2011). Theory of Mind in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *131*(1–3), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.005>
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal Lobe Contributions to Theory of Mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*(5), 640–656. <https://doi.org/10.1162/089892998562942>
- Strauss, G. P., Jetha, S. S., Ross, S. A., Duke, L. A., & Allen, D. N. (2010). Impaired facial affect labeling and discrimination in patients with deficit syndrome schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *118*(1–3), 146–153. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.016>
- Szmulewicz, A. G., Lomastro, M. J., Valerio, M. P., Igoa, A., & Martino, D. J. (2019). Social cognition in first episode bipolar disorder patients. *Psychiatry Research*, *272*, 551–554. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.002>
- Tadmor, H., Levin, M., Dadon, T., Meiman, M. E., Ajameeh, A., Mazzawi, H., Rigbi, A., Kremer, I., Golani, I., & Shamir, A. (2016). Decoding emotion of the other differs among schizophrenia patients and schizoaffective patients: A pilot study. *Schizophrenia Research: Cognition*, *5*, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2016.06.001>
- Thaler, N. S., Allen, D. N., Sutton, G. P., Vertinski, M., & Ringdahl, E. N. (2013).

- Differential impairment of social cognition factors in bipolar disorder with and without psychotic features and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 47(12), 2004–2010. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.09.010>
- Thompson, A. E. E., & Voyer, D. (2014). Sex differences in the ability to recognise non-verbal displays of emotion: A meta-analysis. *Cognition and Emotion*, 28(7), 1164–1195. <https://doi.org/10.1080/02699931.2013.875889>
- Thonse, U., Behere, R. V., Praharaj, S. K., & Sharma, P. S. V. N. (2018). Facial emotion recognition, socio-occupational functioning and expressed emotions in schizophrenia versus bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 264, 354–360. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.027>
- Tikka, D. L., Singh, A. R., & Tikka, S. K. (2020). Social cognitive endophenotypes in schizophrenia: A study comparing first episode schizophrenia patients and individuals at clinical- and familial- 'at-risk' for psychosis. *Schizophrenia Research*, 215, 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.053>
- Usall, J., Ochoa, S., Araya, S., & Márquez, M. (2003). Gender differences and outcome in schizophrenia: a 2-year follow-up study in a large community sample. *European Psychiatry*, 18(6), 282–284. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2003.06.001>
- van't Wout, M., van Dijke, A., Aleman, A., Kessels, R. P. C., Pijpers, W., & Kahn, R. S. (2007). Fearful Faces in Schizophrenia. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 195(9), 758–764. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318142cc31>
- Van Rheenen, Tamsyn E., Joshua, N., Castle, D. J., & Rossell, S. L. (2017). Configural and Featural Face Processing Influences on Emotion Recognition in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(3), 287–291. <https://doi.org/10.1017/S1355617716001211>

Van Rheenen, Tamsyn Elizabeth, & Rossell, S. L. (2014). Let's Face It: Facial Emotion Processing Is Impaired in Bipolar Disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(2), 200–208.  
<https://doi.org/10.1017/S1355617713001367>

Varo, C., Jiménez, E., Solé, B., Bonnín, C. M., Torrent, C., Lahera, G., Benabarre, A., Saiz, P. A., Fuente, L., Martínez-Arán, A., Vieta, E., & Reinares, M. (2019). Social cognition in bipolar disorder: the role of sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables in emotional intelligence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(4), 369–380. <https://doi.org/10.1111/acps.13014>

Varo, C., Solé, B., Jiménez, E., Bonnín, C. M., Torrent, C., Valls, E., Lahera, G., Martínez-Arán, A., Carvalho, A. F., Miskowiak, K. W., Vieta, E., & Reinares, M. (2020). Identifying social cognition subgroups in euthymic patients with bipolar disorder: a cluster analytical approach. *Psychological Medicine*, 1–10.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291720001865>

Vaskinn, A., Sundet, K., Friis, S., Simonsen, C., Birfenaes, A. B., Engh, J. A., Jonsdottir, H., Ringen, P. A., Opjordsmoen, S., & Andreassen, O. A. (2007). The effect of gender on emotion perception in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(5), 263–270. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.00991.x>

Vaskinn, A., Melle, I., Aas, M., & Berg, A. O. (2021). Sexual abuse and physical neglect in childhood are associated with affective theory of mind in adults with schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, 23, 100189.  
<https://doi.org/10.1016/j.scog.2020.100189>

Vázquez-Campo, M., Maroño, Y., Lahera, G., Mateos, R., & García-Caballero, A. (2016). e-Motional Training®: Pilot study on a novel online training program on social cognition for patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*.

- Cognition*, 4, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.11.007>
- Vega, P., Barbeito, S., de Azúa, S. R., Martínez-Cengotitabengoa, M., González-Ortega, I., Saenz, M., & González-Pinto, A. (2011). Bipolar Disorder Differences between Genders: Special Considerations for Women. *Women's Health*, 7(6), 663–676. <https://doi.org/10.2217/WHE.11.71>
- Vierck, E., Porter, R. J., & Joyce, P. R. (2015). Facial recognition deficits as a potential endophenotype in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 230(1), 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.033>
- Vieta, E., Berk, M., Schulze, T. G., Carvalho, A. F., Suppes, T., Calabrese, J. R., Gao, K., Miskowiak, K. W., & Grande, I. (2018). Bipolar disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>
- Villa, J., Pinkham, A. E., Kaufmann, C. N., Granholm, E., Harvey, P. D., & Depp, C. A. (2018). Interpersonal beliefs related to suicide and facial emotion processing in psychotic disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 100, 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.02.016>
- Vlad, M., Raucher-Chéné, D., Henry, A., & Kaladjian, A. (2018). Functional outcome and social cognition in bipolar disorder: Is there a connection? *European Psychiatry*, 52, 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.05.002>
- Walsh-Messinger, J., Stepanek, C., Wiedemann, J., Goetz, D., Goetz, R. R., & Malaspina, D. (2019). Normal sexual dimorphism in theory of mind circuitry is reversed in Schizophrenia. *Social Neuroscience*, 14(5), 583–593. <https://doi.org/10.1080/17470919.2018.1536613>
- Wójciak, P., Domowicz, K., Andrzejewska, M., & Rybakowski, J. K. (2020). Negative symptoms in schizophrenia, assessed by the brief negative symptom scale, self-evaluation of negative symptom scale, and social cognition: a gender effect.

*International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 1–6.

<https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1810278>

Wolf, F., Brüne, M., & Assion, H.-J. (2010). Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 12(6), 657–666.

<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00854.x>

Yang, C., Zhang, T., Li, Z., Heeramun-Aubeeluck, A., Liu, N., Huang, N., Zhang, J., He, L., Li, H., Tang, Y., Chen, F., Liu, F., Wang, J., & Lu, Z. (2015). The relationship between facial emotion recognition and executive functions in first-episode patients with schizophrenia and their siblings. *BMC Psychiatry*, 15(1), 241.

<https://doi.org/10.1186/s12888-015-0618-3>

Yatham, L. N., Torres, I. J., Malhi, G. S., Frangou, S., Glahn, D. C., Bearden, C. E., Burdick, K. E., Martínez-Arán, A., Dittmann, S., Goldberg, J. F., Ozerdem, A., Aydemir, O., & Chengappa, K. N. R. (2010). The International Society for Bipolar Disorders-Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disorders*, 12(4), 351–363.

<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00830.x>

Young, A., Perret, D., Calder, A., Sprengelmeyer, R., & Ekman, P. (2002). *Facial Expressions of Emotion - Stimuli and Tests (FEEST)*. Psychology manual v1.0.

Thames Valley Test Company.

# **Anexo I**

---

## **ESTUDIO 1: ANÁLISIS**

### **ADICIONALES**



## Effect sizes of group, gender and group x gender interaction on emotional processing and affective ToM variables

Effect sizes (partial eta squared,  $\eta_p^2$ ) of group, gender and group x gender interaction on the POFA (emotional processing) and RMET (affective ToM) variables are shown in Table S1. Pairwise comparisons between males and females within each group are also reported.

**Table S1** Effect sizes of group, gender and group x gender interaction ( $n = 80$ ).

(A) POFA performance (emotional processing)

	General linear model of repeated measures		
	<i>F</i>	<i>p</i>	$\eta_p^2$
Group ***	58.76	< 0.001	0.607
Gender	3.89	0.056	0.093
Interaction	0.06	0.812	0.002

(B) RMET performance (affective ToM)

	General linear model of repeated measures		
	<i>F</i>	<i>p</i>	$\eta_p^2$
Group ***	69.26	< 0.001	0.646
Gender	3.04	0.089	0.074
Interaction	0.14	0.707	0.004

POFA, Pictures of Facial Affect; RMET, Reading the Mind in the Eyes Test; ToM, Theory of mind. \*\*\*  $p < 0.001$ .

Pairwise comparisons (Table S1, A) between males and females within each group show a strong trend toward significance in healthy subjects ( $p = 0.053$ ,  $\eta_p^2 = 0.095$ ) but not in patients with schizophrenia ( $p = 0.188$ ,  $\eta_p^2 = 0.045$ ).

Pairwise comparisons (Table S1, B) between males and females within each group show a trend toward significance in healthy subjects ( $p = 0.077$ ,  $\eta_p^2 = 0.082$ ) but not in patients with schizophrenia ( $p = 0.371$ ,  $\eta_p^2 = 0.021$ ).

## Effects of group, gender and group x gender interaction on emotional and affective aspects of social cognition

To further explore group and gender differences in the emotional and affective aspects of social cognition, we created a composite variable called “POFA and RMET variable”, which resulted from combining the POFA and RMET tests into a single index. Table S2 shows the effects of group, gender and group x gender interaction on the “POFA and RMET variable”. Effect sizes ( $\eta_p^2$ ) and pairwise comparisons between males and females within each group are also reported.

**Table S2** Effects of group, gender and group x gender interaction on the “POFA and RMET variable” ( $n = 80$ ).

	General linear model of repeated measures		
	<i>F</i>	<i>p</i>	$\eta_p^2$
Group ***	81.83	< 0.001	0.683
Gender *	5.07	0.030	0.118
Interaction	0.01	0.938	0.000

POFA, Pictures of Facial Affect; RMET, Reading the Mind in the Eyes Test.  
 \*  $p < 0.05$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

Table S2 shows a main effect of group, with patients with schizophrenia performing worse than healthy subjects, a main effect of gender, with females performing better than males, and a non-significant group x gender interaction. Pairwise comparisons show statistically significant differences between males and females in healthy subjects ( $p = 0.015$ ,  $\eta_p^2 = 0.147$ ) but not in patients with schizophrenia ( $p = 0.212$ ,  $\eta_p^2 = 0.041$ ).

Although the results of the pairwise comparisons are of great informative value, they should only be considered for hypothesis-generating purposes, since the group x gender interaction was not significant in any of the analyses (Tables S1 and S2). However, they suggest that possible gender-related differences in emotional and affective aspects of social cognition may be lost in patients with schizophrenia due to the effect of the illness.

## **Anexo II**

---

# **OTRAS PUBLICACIONES, PÓSTERES Y COMUNICACIONES ORALES**

Más allá de los trabajos de investigación que forman parte de esta tesis doctoral el **Sr. Guillem Navarra Ventura** ha participado en otras publicaciones, pósteres y comunicaciones orales vinculadas a los grupos de investigación *Cognitive Neuroscience & Affective Disorders* (AGAUR 2017 SGR 1292; CIBERSAM CB19/09/00029) y *E-Mental Health, Prevención y Epidemiología en Enfermedades Neuropsiquiátricas* (AGAUR 2017 SGR 1412; CIBERSAM CB19/09/00029).

## Publicaciones

López-Solà, C., Subirà, M., Serra-Blasco, M., Vicent-Gil, M., Navarra-Ventura, G.,

Aguilar, E., Acebillo, S., Palao, D., & Cardoner, N. (2020). Is cognitive dysfunction involved in difficult-to-treat depression? Characterizing resistance from a cognitive perspective. *European Psychiatry*, 63(1), e74.

<https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.65>

Joseph Fortuny, J., Navarra-Ventura, G., Fernández-Gonzalo, S., Pousa, E., Crosas, J.

M., Palao, D., & Jodar, M. (2020). Cognición social en pacientes con un primer episodio psicótico. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*.

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.04.006>

Vicent-Gil, M., Portella, M. J., Serra-Blasco, M., Navarra-Ventura, G., Crivillés, S.,

Aguilar, E., Palao, D., & Cardoner, N. (2020). Dealing with heterogeneity of cognitive dysfunction in acute depression: a clustering approach. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291720001567>

Navarra-Ventura, G., Fernandez-Gonzalo, S., Serra-Blasco, M., Vicent-Gil, M., Palao,

D., & Cardoner, N. (2019). Cognitive failures in healthy middle-aged Spanish adults: A cross-sectional study describing magnitude categories of subjective cognitive deficits. *The European Journal of Psychiatry*, 33(3), 135–141.

<https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2019.04.001>

Palao, D., Gómez, N., Montoro, M., Guinovart, M., Parra, I., Cebrià, A., Aguilar, E., Merodio, I., López-Solà, C., Armario, A., Nadal, R., Andero, R., Ortiz, J., Giraldo, J., Pérez, V., Alonso, J., Cardoner, N., & CODIRISC group. (2019). Clinical Predictors and Biomarkers of Suicide Attempts in Patients Registered Under the Suicide Risk Protocol: The CODIRISC Project. *Journal of Depression and Anxiety*, 8:1. <https://doi.org/10.4172/2167-1044.1000329>

Serra-Blasco, M., Torres, I. J., Vicent-Gil, M., Goldberg, X., Navarra-Ventura, G., Aguilar, E., Via, E., Portella, M. J., Figuerero, I., Palao, D., Lam, R. W., & Cardoner, N. (2019). Discrepancy between objective and subjective cognition in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 29(1), 46–56. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1104>

## **Pósteres**

López-Solà, C., Serra-Blasco, M., Vicent-Gil, M., Navarra-Ventura, G., Aguilar, E., Guinovart, M., Monreal, J. A., Palao, D. J., & Cardoner, N. (2019). Do cognitive deficits play a role in treatment-resistant depression? Characterizing resistance from cognitive perspective. *European Neuropsychopharmacology*, 29, S168–S169. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.290>

Navarra-Ventura, G., Serra-Blasco, M., Vicent-Gil, M., Aguilar, E., Goldberg, X., Fernandez-Gonzalo, S., Coronas, R., Monreal, J. A., Palao, D., & Cardoner, N. (2019). Gender differences in subjective cognition in adults with major depressive disorder: are they related to depression severity and objective cognition? *European Neuropsychopharmacology*, 29, S86–S87. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1069>

Mirón, J., Porta-Casteràs, D., Vicent-Gil, M., Navarra-Ventura, G., Cardoner, N., & Goldberg, X. (2019). Perceived stress, anxiety and depression among

undergraduate students. *European Neuropsychopharmacology*, 29, S589.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.871>

Vicent-Gil, M., Portella, M. J., Serra-Blasco, M., Navarra-Ventura, G., Aguilar, E., Goldberg, X., Figuerio, I., Ros, L., Palao, D., & Cardoner, N. (2019). Do all depressive patients show the same cognitive profile? A Cluster analysis.

*European Neuropsychopharmacology*, 29, S84.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1066>

Serra-Blasco, M., Vicent-Gil, M., Navarra-Ventura, G., Aguilar, E., Goldberg, X., Crivillés, S., Acebillo, S., Palao, D., Portella, M. J., & Cardoner, N. (2019). The protective effects of cognitive reserve in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 29, S47–S48.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1020>

Cardoner, N., Cebria, A., Lopez-Sola, C., Serra-Blasco, M., Massons, C., Vicent-Gil, M., Navarra-Ventura, G., Via, E., Cobo, J., & Golberg, X. (2017).

Neuropersonaltrainer-mh: A new computerized platform for the cognitive remediation in schizophrenia and bipolar disorders. *European Psychiatry*, 41, S23.

<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.125>

Serra-Blasco, M., Aguilar, E., Vicent-Gil, M., Navarra-Ventura, G., Palao, D., Portella, M. J., Lam, R. W., & Cardoner, N. (2017). The effect of cognition in the well-being of patients with major depression. *European Neuropsychopharmacology*, 27,

S790. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(17\)31436-0](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(17)31436-0)

Serra-Blasco, M., Aguilar, E., Vicent, M., Navarra-Ventura, G., Portella, M. J., Figuerio, I., Crivillés, S., Martínez-Amorós, E., Lahera, G., Monreal, J. A., & Cardoner, N. (2017). Cognitive dysfunction in depression. Is it well detected? *European Psychiatry*, 41(S1), S325–S325.

<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.02.254>

Serra-Blasco, M., Aguilar, E., Vicent-Gil, M., Navarra-Ventura, G., Portella, M. J.,

Sánchez, A., Ros, L., Acebillo, S., Lahera, G., Palao, D., & Cardoner, N. (2017). Predictors of functioning in major depression. *European Psychiatry*, 41(S1), S325–S325. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.02.255>

Serra-Blasco, M., Goldberg, X., Aguilar, E., Vicent-Gil, M., Navarra-Ventura, G., Figuerero, I., Ros, L., Palao, D., & Cardoner, N. (2017). 184. Effects of Early and Adult Stress on Symptom Severity and Neurocognitive Function of Major Depression. *Biological Psychiatry*, 81(10), S76–S77. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.02.197>

### **Comunicaciones orales**

Navarra-Ventura, G., & Cognitive Neuroscience & Affective Disorders Research Group. Cognició social, trastorn bipolar i esquizofrenia. *Secció de Neuropsicologia, Col·legi Oficial de Psicologia de Catalunya*. Barcelona, octubre de 2019



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**2021**





## Corrandes d'exili

Una nit de lluna plena

tramuntàrem la carena,  
lentament, sense dir res  
Si la lluna feia el ple  
també el feu la nostra pena.

L'estimada m'acompanya  
de pell bruna i aire greu  
(com una Mare de Déu  
que han trobat a la muntanya).

Perquè ens perdoni la guerra,  
que l'ensagna, que l'esguerra,  
abans de passar la ratlla,  
m'ajec i beso la terra  
i l'acaronó amb l'espalla.

A Catalunya deixí  
el dia de ma partida  
mitja vida condormida:  
l'altra meitat vingué amb mi  
per no deixar-me sens vida.

Avui en terres de França  
i demà més lluny potser,  
no em moriré d'enyorança  
ans d'enyorança viuré.

En ma terra del Vallès  
tres turons fan una serra,  
quatre pins un bosc espès,  
cinc quarteres massa terra.  
"Com el Vallès no hi ha res".

Que els pins ceneixin la cala,  
l'ermita dalt del pujol;  
i a la platja un tenderol  
que batega com una ala.

Una esperança desfeta,  
una recança infinita.  
I una pàtria tan petita  
que la somio completa.

*Pere Quart (pseud. de Joan Oliver; Sabadell 1899 – Barcelona 1986)*







**Universitat Autònoma de Barcelona**

---