ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

María
Lado Codesido

Tesis doctoral

Voices: diseño de herramientas para la rehabilitación prosódica en pacientes con trastornos psicóticos

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Neurociencia y Psicología Clínica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

TESIS DE DOCTORADO

VOICES: DISEÑO DE HERRAMIENTAS PARA LA REHABILITACIÓN PROSÓDICA EN PACIENTES CON TRASTORNOS PSICÓTICOS

María Lado Codesido

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROCIENCIAS Y PSICOLOGÍA CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
AÑO 2022

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DEL AUTOR/A DE LA TESIS

Dña. **María Lado Codesido**

Título de la tesis: **Voices: diseño de herramientas para la rehabilitación prosódica en pacientes con trastornos psicóticos**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En Santiago de Compostela, 18 de abril de 2022

Firma electrónica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Voices: diseño de herramientas para la rehabilitación prosódica en pacientes con trastornos psicóticos

D. Alejandro García Caballero, Instituto Biomédico Galicia Sur, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Complexo Hospitalario Universitario de Ourense

D. Raimundo Mateos Álvarez, Profesor Titular del Área de Psiquiatría de la Universidade de Santiago de Compostela

INFORMAN:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por Dª María Lado Codesido, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declaramos también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de COMPENDIO DE PUBLICACIONES, en los que la participación de la doctoranda fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 18 de abril de 2022

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

A mis padres

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Agradecimientos

Quiero dar las gracias a todas las personas que, a lo largo de estos años, han formado parte de este proyecto.

En primer lugar, a los directores de la Tesis, Dr. Xandre García Caballero y Dr. Raimundo Mateos Álvarez, por su dedicación y por su trabajo. En especial a Xandre, por motivarme para empezar este proyecto, por demostrarme lo que es la verdadera inquietud investigadora, y por hacer fácil lo que parecía difícil.

En segundo lugar, me gustaría dar las gracias al verdadero motor de esta investigación, a los participantes de los estudios. Gracias a todos los que os habéis animado a jugar y a participar en los proyectos, porque me habéis hecho disfrutar muchísimo de esta parte del trabajo. Quiero agradecer también la gran colaboración de los responsables de cada centro de rehabilitación psicosocial y de los hospitales de día, que nos han permitido entrar, acogiéndonos con los brazos abiertos.

A todos los investigadores colaboradores que han formado parte de esta aventura, respondiendo siempre de forma eficaz y motivadora. A los estudiantes de Medicina que han ido pasando a lo largo de estos años, aportando su granito de arena al programa Voices. A los actores y actrices voluntarios, que nos han prestado su voz. A Bert Peeters y a Auxi Barrios, por su colaboración y buena disposición. En definitiva, y por si me olvido de alguien, a todos los que habéis colaborado de una u otra forma en la creación de los juegos.

A todos los que alguna vez he liado para probar los juegos del programa, que habéis sido muchos entre residentes, estudiantes, compañeros de trabajo, amigos y familia. Gracias por poner buena cara y responder siempre a la llamada de: "es para la Tesis".

A todos los profesionales del Servicio de Psiquiatría del CHUAC, donde empieza este camino, por enseñarme tantas cosas y por animarme a empezar esta aventura; y a todos mis compañeros del Servicio de Psiquiatría del HUD, donde termina, por seguir enseñándome día a día, por el buen trabajo y mejor ambiente.

A todas mis amigas y amigos, en especial a Mariña y a Ángeles, por seguir la retransmisión de esta Tesis en directo a lo largo de estos años.

Gracias a mis padres, por educarme, y por ser un ejemplo de esfuerzo y dedicación. Por dejarnos ver desde pequeñas la cara más humana de la psiquiatría, que me ha motivado para llegar hasta aquí.

Gracias a mis hermanas, por aportarme tantas cosas, entre ellas, por hacer mi vida tan divertida. En especial a mi hermana Sesé, por su enorme contribución a este trabajo, siendo mi red de apoyo ante cualquier dificultad, por estar siempre disponible, y por sus buenos consejos.

Por último, gracias a Ángel, por su apoyo continuo, por su ilusión, su cariño y su paciencia.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Índice General

Resumen **1**

Resumo **2**

Abstract **3**

Publicaciones de la Tesis **5**

1 INTRODUCCIÓN **7**

1.1. Presentación 7
1.2. Prosodia. Relación con los trastornos psiquiátricos 8
1.2.1. El origen de la prosodia: una breve historia 8
1.2.1.1. Prosodia afectiva: evolución conceptual del término 8
1.2.1.2. Prosodia y enfermedad mental. Importancia en la esquizofrenia 10
1.2.2. Bases neurobiológicas de la prosodia 11
1.2.2.1. Estructuras neuroanatómicas 11
1.2.2.2. Procesamiento auditivo básico 14
1.2.2.3. Parámetros acústicos básicos 16
1.2.3. Prosodia afectiva en esquizofrenia y otras psicosis 17
1.2.3.1. Alto riesgo de psicosis 18
1.2.3.2. Primeros Episodios Psicóticos (PEP) 18
1.2.3.3. Esquizofrenia crónica 18
1.2.3.4. Factores de influencia 20
1.2.4. Evaluación de la percepción prosódica en la esquizofrenia 25
1.2.5. Tratamiento de la prosodia afectiva en la esquizofrenia 30
1.3. Rehabilitación en prosodia afectiva y esquizofrenia 32
1.3.1. Clasificación de las intervenciones de rehabilitación en cognición social 32
1.3.2. Intervenciones en reconocimiento prosódico en esquizofrenia 33
1.3.3. Factores predictores en los programas de rehabilitación en CS 36
1.3.4. Limitaciones de los programas actuales 37
1.4. Justificación 38

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS **39**

2.1. Hipótesis generales y específicas 39
2.1.1. Hipótesis específicas 39
2.2. Objetivos generales y específicos 39
2.2.1. Objetivos generales 39
2.2.2. Objetivos específicos 40

3 HERRAMIENTAS METODOLÓGICAS **41**

3.1. Criterios de inclusión y exclusión 41
3.2. Aspectos éticos y legales 41
3.3. Instrumentos y medidas 42

3.4. Análisis estadísticos 42
3.5. RMV-SV: valoración del reconocimiento en prosodia afectiva en los trastornos psicóticos 43
3.6. Programa *Voices*: reconocimiento en prosodia afectiva en los trastornos psicóticos ... 44
3.6.1. *Voices* 44
3.6.2. *Voices 2* 44
3.6.3. Diseño de la intervención: el programa *Voices* 45

4 RESULTADOS 51

4.1. Resumen de los resultados 51
4.2. Estudio RMV-SV 52
4.2.1. Caracterización de la muestra 52
4.2.2. Resultados de las variables principales 54
4.3. Estudios *Voices* y *Voices 2* 54
4.3.1. Caracterización de la muestra 54
4.3.2. Resultados de las variables principales 56

5 DISCUSIÓN 59

5.1. Discusión de la hipótesis y del método 59
5.2. Discusión general de los resultados 61
5.2.1. Reconocimiento de las emociones a través de la prosodia en español en personas con esquizofrenia 61
5.2.2. Investigaciones relacionadas con los programas *Voices* 63
5.2.3. Ventajas de las investigaciones 65
5.2.4. Limitaciones de las investigaciones 66
5.2.5. Trabajo futuro 67

6 CONCLUSIONES 69

7 FUENTES REFERENCIADAS 71

ANEXO 1 PLAN DE INVESTIGACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL 93
ANEXO 2 HOJA DE INFORMACIÓN A PARTICIPANTES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO RMV-SV 97
ANEXO 3 HOJA DE INFORMACIÓN A PARTICIPANTES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO *VOICES* 101
ANEXO 4 HOJA DE INFORMACIÓN A PARTICIPANTES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO *VOICES 2* 107
ANEXO 5 ENCUESTA DE SATISFACCIÓN PROGRAMA *VOICES* 111
ANEXO 6 ENCUESTA DE SATISFACCIÓN PROGRAMA *VOICES 2* 113
ANEXO 7 PERMISOS PARA INCLUSIÓN DE ARTÍCULOS, FIGURAS Y TABLAS 115
ANEXO 8 AUTORIZACIONES DE LOS COMITÉS DE ÉTICA 121
ANEXO 9 ARTÍCULOS PUBLICADOS 133

Índice de Figuras

Figura 1. Anatomía de la vía auditiva hasta el córtex. 12
Figura 2. Registro de potenciales evocados (ERP) en función del tiempo tras el estímulo auditivo. 15
Figura 3. Representación de los procesos de *feedback* y *bottom-up* en el procesamiento auditivo. 16
Figura 4. Resumen de las bases neurobiológicas de las alteraciones prosódicas en la esquizofrenia. 17
Figura 5. La CS predice las habilidades sociales en pacientes con esquizofrenia. 30
Figura 6. Página principal de *e-Motional Training*. 45
Figura 7. Desarrollo del programa *Voices*. Pantalla de inicio. 46
Figura 8. Desarrollo del programa *Voices*. Pantalla tras responder a la pregunta de forma correcta. 46
Figura 9. Desarrollo del programa *Voices*. Pantalla de cierre final mostrando puntuación acumulada de las diferentes sesiones. 47
Figura 10. Glosario emocional de *Voices*. 48
Figura 11. Resultados escala RMV-SV en grupo control e intervención pre y postintervención con *Voices*. 56
Figura 12. Resultados de las escalas RMV-SV en el grupo control e intervención pre, postintervención y un mes postintervención en el programa *Voices 2*. 56
Figura 13. Autorización Figura 1. 115
Figura 14. Autorización Figura 1 (continuación). 116
Figura 15. Autorización Figura 1 (continuación). 117
Figura 16. Autorización Figura 3. 118
Figura 17. Autorización Figura 4. 118
Figura 18. Autorización Figura 5. 118
Figura 19. Autorización Figura 6, Figura 7, Figura 8, Figura 9 y Figura 10. 119
Figura 20. Autorización Tabla 1. 119
Figura 21. Autorización Artículo 1. 119
Figura 22. Autorización Artículo 2. 120
Figura 23. Autorización Artículo 3. 120

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Índice de Tablas

Tabla 1. Resumen de parámetros acústicos en las emociones básicas..... 16
Tabla 2. Resumen de las principales escalas de valoración de la prosodia afectiva. 27
Tabla 3. Datos sociodemográficos y clínicos de los grupos del estudio RMV-SV. 53
Tabla 4. Características sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas de la muestra de los estudios *Voices*..... 55
Tabla 5. Planificación temporal. 96

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Resumen

La comunicación oral ha tenido un papel clave en la evolución como sociedad en los seres humanos. Este tipo de comunicación ha contribuido a la expresión de las emociones entre el emisor y el receptor de un mensaje. Las emociones que se reproducen en la voz constituyen la prosodia afectiva. Es este un aspecto cognitivo que se incluye dentro de la Cognición Social. Su alteración está presente en las personas con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Este déficit supone una limitación en la comunicación interpersonal, integración social y calidad de vida de estas personas. El tratamiento de este tipo de déficits se ha desarrollado en el campo de la rehabilitación, a través de programas de intervención cognitiva. El objetivo de esta Tesis Doctoral es el desarrollo de herramientas que permitan una rehabilitación del reconocimiento prosódico eficaz en pacientes con trastornos psicóticos.

Se han realizado tres estudios clínicos, que conforman esta Tesis. En la primera investigación se analiza una herramienta de evaluación de la prosodia receptiva, validada previamente para el trastorno del espectro autista (*Reading the Mind in the Voice-Spanish Version*, RMV-SV), en población con trastornos psicóticos. En los dos últimos trabajos se diseña un programa de intervención en rehabilitación del reconocimiento prosódico, llamado *Voices* y su optimización posterior, *Voices 2*.

Los hallazgos principales son la adecuada valoración de la herramienta RMV-SV para la población con trastornos psicóticos, que presentó diferencias estadísticamente significativas al comparar la escala RMV-SV en el grupo de personas con enfermedad mental, frente a los controles sin patología ($p<0,001$). En el caso de los programas *Voices* se observaron datos de eficacia: la intervención con el programa *Voices* presentó también estas diferencias frente a los controles ($\beta=3,6$ [IC 95%], $p<0,001$), y fueron nuevamente observadas en el programa *Voices 2* al aplicar la escala de reconocimiento prosódico postintervención frente a los valores preintervención ($Z=2,47$, $p<0,05$) en el grupo de intervención, que no se replicó en el grupo de los controles. Estos resultados también se replicaron en el seguimiento al mes postintervención para el grupo de intervención con *Voice*s 2 ($Z=1,97$, $p<0,05$), lo que sugiere el mantenimiento de las mejorías observadas en el reconocimiento prosódico. En ambos programas se recogió también, a través de un cuestionario de satisfacción sobre los programas *Voices,* una percepción subjetiva favorable de la intervención. Es necesario continuar investigando en las herramientas que desarrollen la rehabilitación de aspectos cognitivos poco explorados, con el fin de mejorar la integración social y la calidad de vida de las personas que padecen trastornos psicóticos.

Palabras clave: reconocimiento prosódico, rehabilitación prosódica, rehabilitación en cognición social, esquizofrenia, trastornos psicóticos.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Resumo

A comunicación oral tivo un papel fundamental na evolución como sociedade nos seres humanos. Este tipo de comunicación contribuíu á expresión de emocións entre o emisor e o receptor dunha mensaxe. As emocións que se reproducen na voz constitúen a prosodia afectiva. É este un aspecto cognitivo que se inclúe dentro da Cognición Social. A súa alteración está presente en persoas con esquizofrenia e outros trastornos psicóticos. Este déficit supón unha limitación na comunicación interpersoal, na integración social e na calidade de vida destas persoas. O tratamento deste tipo de déficit desenvolveuse no campo da rehabilitación, a través de programas de intervención cognitiva. O obxectivo desta Tese de Doutoramento é o desenvolvemento de ferramentas que permitan unha rehabilitación efectiva de recoñecemento prosódico eficaz en pacientes con trastornos psicóticos.

Realizáronse tres estudos clínicos, que compoñen esta Tese. Na primeira investigación analízase unha ferramenta de avaliación da prosodia receptiva, validada previamente para o trastorno do espectro autista (*Reading the Mind in the Voice-Spanish Version*, RMV-SV), nunha poboación con trastornos psicóticos. Nos dous últimos traballos deséñase un programa de intervención en rehabilitación do recoñecemento prosódico, denominado *Voices*, e a súa posterior optimización, *Voices 2*.

Os achados principais son a adecuada valoración da ferramenta RMV-SV para a poboación con trastornos psicóticos, que presentou diferenzas estatísticamente significativas ao comparar a escala RMV-SV no grupo de persoas con enfermidade mental, fronte aos controis sen patoloxía ($p<0,001$). No caso dos programas *Voices* observáronse datos de eficacia: a intervención co programa *Voices* presentou tamén estas diferenzas fronte aos controis ($\beta=3,6$ [IC 95%], $p<0,001$), e foron novamente observadas no programa *Voices 2* ao aplicar a escala de recoñecemento prosódico postintervención en comparación cos valores previos á intervención ($Z=2,47$, $p<0,05$) no grupo de intervención , que foi non replicado no grupo de controis. Estes resultados replicáronse tamén no seguimento dun mes posterior á intervención para o grupo de intervención *Voices 2* ($Z=1,97$, $p< 0,05$), o que suxire o mantemento das mellorías observadas no recoñecemento prosódico. En ambos os dous programas recolleuse tamén, a través dun cuestionario de satisfacción sobre os programas *Voices*, unha percepción subxectiva favorable da intervención. É necesario continuar investigando as ferramentas que desenvolvan a rehabilitación de aspectos cognitivos pouco explorados, para mellorar a integración social e a calidade de vida das persoas que padecen trastornos psicóticos.

Palabras chave: recoñecemento prosódico, rehabilitación prosódica, rehabilitación en cognición social, esquizofrenia, trastorno psicótico.

Abstract

Oral communication has played a key role in the evolution as a society in human beings. This type of communication has contributed to the expression of emotions between the sender and the receiver of a message. The emotions that are reproduced in the voice constitute the affective prosody. It is a cognitive aspect included within Social Cognition. Its alteration is present in people with schizophrenia and other psychotic disorders. This deficit supposes a limitation in interpersonal communication, social integration, and quality of life of these people. The treatment of this type of deficit has been developed in the field of rehabilitation, through cognitive intervention programs. The goal of this PhD Thesis is the development of tools that allow an effective prosodic recognition rehabilitation in patients with psychotic disorders.

Three clinical studies have been performed, constituting this Thesis. In the first research a receptive prosody assessment tool, previously validated for autism spectrum disorder (*Reading the Mind in the Voice-Spanish Version*, RMV-SV), is analysed in a population with psychotic disorders. In the last two studies an intervention program to rehabilitate prosodic recognition, called *Voices,* is designed, and its subsequent optimization*, Voices 2*.

Main findings are the adequate assessment of the RMV-SV tool for the population with psychotic disorders, which presented statistically significant differences, when comparing the RMV-SV scale in the group of people with mental illness with controls without pathology ($p<0.001$). In the case of the *Voices* programs, efficacy data were observed: the intervention with the *Voices* program also presented these differences versus the controls ($\beta=3.6$ [95% CI], $p<0.001$), and they were observed again in the case of the *Voices 2* program when applying the post-intervention prosodic recognition scale versus the pre-intervention values ($Z=2.47$, $p<0.05$) in the intervention group with *Voices 2,* which was not replicated in the control group. These results were also replicated at the 1-month post-intervention follow-up for the *Voices 2* intervention group ($Z=1.97$, $p<0.05$), suggesting maintenance of the observed improvements in prosodic recognition. In both programs, a favourable subjective perception of the intervention was collected through a satisfaction questionnaire about the *Voices* programs. It is necessary to continue researching tools that develop the rehabilitation of little-explored cognitive aspects, in order to improve the social integration and quality of life of people suffering from psychotic disorders.

Keywords: prosodic recognition, prosodic rehabilitation, social cognition rehabilitation, schizophrenia, psychotic disorder.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Publicaciones de la Tesis

Todas las publicaciones en esta Tesis Doctoral (Anexo 9) reflejan que son parte de ella.

Artículo 1 (A1). Lado-Codesido M, Sánchez-Reales S, Caballero-Peláez C, Iglesias M, Lado MJ, García-Caballero A, Lahera G. Reconocimiento de las emociones a través de la prosodia en español en personas con esquizofrenia. Actas Españolas de Psiquiatría 2021; (pendiente de publicación, aceptado).

Actas Españolas de Psiquiatría es una revista indexada en JCR, con un índice de impacto 1,196 (índice de impacto de 5 años: 2,067) (datos de 2020, último año publicado). Su índice **Scopus** (*Citescore*) es 2,0. Se corresponde con el cuartil Q4 en las áreas de *NEUROSCIENCES*, en la cual la revista ocupa la posición 267 de 293 publicaciones totales, y *PSYCHIATRY*, con posición 196 de 252.

Esta publicación bimensual (6 números anuales) para trabajos de investigación originales cuenta con colaboradores prestigiosos de la psiquiatría nacional e internacional, presenta comité editorial, e incluye revisión anónima y selección de manuscritos por revisores externos. El 100% de los autores son externos al comité editorial, y ajenos a la organización editorial de la revista. Se pueden consultar todos los detalles en https://www.actaspsiquiatria.es.

Artículo 2 (A2). Lado-Codesido M, Méndez Pérez C, Mateos R, Olivares JM, García Caballero A. Improving emotion recognition in schizophrenia with "VOICES": An on-line prosodic self-training. PLoS One. 2019 Jan;14(1):e0210816. doi: 10.1371/journal.pone.0210816.

DOI: 10.1371/journal.pone.0210816

PMID: 30682067

PLoS One es una revista indexada en JCR, con un índice de impacto 2,740 (índice de impacto de 5 años: 3,788) (datos de 2019). Su índice *Scopus* (*Citescore*) es 5,2. Se corresponde con el cuartil Q1 en el área de *MULTIDISCIPLINARY SCIENCES*, en la cual la revista ocupa la posición 29 de 128 publicaciones totales. Además, el artículo presentado tiene 13 citas en *Scopus*, 12 en *Web of Science*, y 18 en *Google Scholar*.

Es esta una publicación mensual internacional para trabajos de investigación originales, en lengua inglesa, que presenta comité editorial (https://journals.plos.org/plosone/static/editorial-board), e incluye revisión anónima y selección de manuscritos por revisores externos. El 100% de los autores son externos al comité editorial, y ajenos a la organización editorial de la revista.

Artículo 3 (A3). Lado-Codesido M, Rey Varela RM, Larios Quiñones M, Martínez Agulleiro L, Ossa Basanes J, Martínez Querol M, Mateos R, Spuch C, García-Caballero A. Voices 2: Improving prosodic recognition in schizophrenia with an online rehabilitation program. Front Psychol. 2021 Dec;12:739252. doi: 10.3389/fpsyg.2021.739252.

Frontiers in Psychology es una revista indexada en JCR, con un índice de impacto 2,988 (índice de impacto de 5 años: 3,618) (datos de 2020, último año publicado). Su índice *Scopus* (*Citescore*) es 3,5. Se corresponde con el cuartil Q2 en el área de *PSYCHOLOGY, MULTIDISCIPLINARY*, en la cual la revista ocupa la posición 43 de 140 publicaciones totales.

DOI: 10.3389/fpsyg.2021.739252

PMID: 35002838

Es esta una publicación internacional para trabajos de investigación originales, en lengua inglesa, que presenta comité editorial (https://www.frontiersin.org/journals/psychology#editorial-board), e incluye revisión anónima y selección de manuscritos por revisores externos. El 100% de los autores son externos al comité editorial, y ajenos a la organización editorial de la revista.

Aportaciones

En cuanto a la contribución de la doctoranda en la investigación, en el artículo A1 elaboró el protocolo del estudio para su aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), colaboró en el diseño del estudio, participó en la recogida de los casos que forman parte del estudio, y se encargó de la redacción del manuscrito y en su publicación final.

En el segundo trabajo, cuyo resultado fue la publicación del artículo A2, la doctoranda colaboró activamente en el diseño del programa *Voices*, creando y seleccionando el banco de recursos del programa, mediante las valoraciones iniciales con expertos o en personas sanas voluntarias. Por otro lado, participó en el diseño del protocolo de investigación del estudio, y fue la responsable de su registro en la base de datos internacional. También participó en la selección de pacientes, y de forma activa en la recogida de datos y el trabajo de campo como investigadora en uno de los centros psicosociales del estudio, coordinando además la intervención en el resto de los centros participantes en el estudio. Finalmente, fue la encargada de realizar la búsqueda bibliográfica, la elaboración del manuscrito y la preparación final para su publicación.

En el tercer estudio, del que derivó la publicación A3, la doctoranda colaboró en el diseño y en la elaboración del protocolo de investigación, siendo responsable de su registro en la base de datos internacional. Durante la investigación se encargó también de la recogida de datos en uno de los centros psicosociales del estudio, coordinando la recogida de datos en todos los centros participantes. Además, realizó también una nueva búsqueda bibliográfica, y se encargó del análisis de datos y su interpretación, de la elaboración del manuscrito y de su preparación para la publicación.

El programa *Voices*, que forma parte de la herramienta web *e-Motional Training*®, fue financiado originalmente en un 80% por el Departamento de Sanidad de Galicia con Fondos Europeos de Desarrollo Regional a través del programa PRIS (Programa para el desarrollo precomercial de los resultados de la investigación del sistema sanitario público de Galicia). El proyecto también recibió la Beca Siota VIII Edición del Colegio de Psicólogos de Galicia, la Beca Semestral 2013 de la Academia Médico-Quirúrgica de Ourense, el II Premio Nacional de España Innova-eVia 2015 y el Premio Nacional al Mejor Videojuego de Salud en el Congreso Español de e-Health en Madrid 2016. La formación *e-Motional Training*® ha recibido una subvención de carácter ilimitado para la ampliación de su uso gratuito en España por parte de los laboratorios Janssen durante el periodo 2018-2019. Actualmente, el programa está financiado por la subvención 2020/54 del Plan Nacional sobre Drogas, Secretaría de Estado de Sanidad de España, y disponible gratuitamente bajo petición.

En ninguno de los artículos incluidos en esta Tesis Doctoral existe conflicto de interés de la doctoranda ni ninguno de los coautores de los mencionados trabajos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1 INTRODUCCIÓN

1.1. PRESENTACIÓN

A lo largo de toda la evolución de los seres humanos, estos han sentido siempre la necesidad de comunicarse con sus semejantes. Aunque existen formas de comunicación no verbal (pictogramas, ideogramas, entre otros), la primera forma de comunicación humana comienza con el empleo la voz, con la aparición del *Homo Sapiens*, hace aproximadamente 315.000 años (1). La comunicación oral forma parte, junto con la escritura, de la comunicación verbal.

Desde sus inicios, la comunicación verbal ha ido evolucionando desde gritos y sonidos en las primeras etapas hasta el lenguaje evolucionado que empleamos en la actualidad. A diferencia de la comunicación escrita, en la cual los mensajes son duraderos, la información transmitida es efímera y no perdura en el tiempo. Se puede destacar también su espontaneidad, puesto que puede surgir de manera natural en una conversación entre personas. Además, puede ir acompañada de diferentes gestos, movimientos y entonaciones asociadas a las palabras que se están pronunciando, de modo que el mismo discurso puede ser interpretado de forma diferente en función de todos estos factores. La melodía tonal empleada al hablar es la prosodia. Se encarga de transformar y aportar diferentes matices al discurso, que no se pueden expresar verbalmente. Coloquialmente, se describe como: "no es lo que dices, sino cómo lo dices".

En relación con la comunicación y la prosodia, encontramos una serie de procesos mentales que regulan la interacción interpersonal, denominada Cognición Social (CS) (2). Una de las bases para una correcta CS es el reconocimiento de las emociones (3), que permite a los individuos reconocer el estado mental propio y ajeno, y facilita la comunicación e integración social (4). La transmisión de las emociones se puede realizar a través de diferentes canales de comunicación, como el lenguaje corporal, la expresividad facial, o el lenguaje hablado. En este último, existen diversos rasgos sonoros que se encargan de trasladar las diversas emociones a un discurso, dotándolo de un significado emocional concreto. La transmisión de las emociones a través de esta serie de parámetros acústicos es la prosodia afectiva.

El reconocimiento de la prosodia afectiva puede verse alterado en diferentes enfermedades mentales, como la esquizofrenia, enfermedad que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), afecta hoy en día a aproximadamente 24 millones de personas en el mundo (5). Ello produce un impacto sobre las relaciones interpersonales, que se vuelven menos efectivas, y conducen a un mayor aislamiento global (6). Estos déficits, aunque han sido más estudiados en la esquizofrenia (7), están también presentes, en mayor o menor medida, en otras patologías del espectro psicótico y otros trastornos mentales graves como el autismo (8-9).

Con el fin de buscar tratamientos activos en esta área en pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos se han explorado diversas vías. De importancia reciente son las intervenciones en rehabilitación en el reconocimiento emocional y otros aspectos de la CS, y su relación con la funcionalidad y la calidad de vida en las personas que padecen esquizofrenia (10).

A la hora de diseñar intervenciones rehabilitadoras, existen una serie de carencias en la literatura, fundamentalmente la escasez de instrumentos para evaluar los déficits del reconocimiento prosódico y el limitado número de experimentos que utilizan la vía auditiva (11).

Se abordan a continuación estas cuestiones en mayor profundidad, a través de cinco Secciones. Primeramente, se hará un breve repaso de la evolución del término de la prosodia hasta el momento actual, y del desarrollo del término en la enfermedad mental. En la segunda Sección se describen las bases neurobiológicas de la prosodia, tanto a nivel neuroanatómico como neurofisiológico. A continuación, se tratan las principales características de la prosodia emocional en los trastornos psicóticos y se abordan los principales factores de influencia. La cuarta Sección repasa las principales herramientas de evaluación disponibles de la prosodia afectiva en la actualidad. Finalmente, se profundiza en el tratamiento del reconocimiento prosódico, centrado en la rehabilitación cognitiva, al ser el tratamiento que presenta mayor evidencia científica, y que es el verdadero objeto de estudio de esta Tesis, como se indicará en la Sección 2.2 de esta Tesis Doctoral.

1.2. PROSODIA. RELACIÓN CON LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

1.2.1. El origen de la prosodia: una breve historia

1.2.1.1. Prosodia afectiva: evolución conceptual del término

Como ya se ha mencionado, la necesidad de comunicarse ha sido una constante en la historia de los seres humanos. La comunicación ha sido la pieza clave en el intercambio de información, el consenso de tareas y la cooperación entre los miembros de los grupos humanos, permitiendo el desarrollo social y cultural de la especie (12).

Las diferentes modalidades de comunicación fueron ya revisadas por Charles Darwin en su libro "La expresión de las emociones en los animales y en el hombre" (13). En él se recogen las observaciones del autor sobre los modos de expresión de distintos tipos de emociones en el hombre y en los animales. Otros estudios presentados (14) hablan de la práctica sistemática de la emisión de los sonidos, y la asociación de la expresión de determinadas emociones, como el placer o el dolor, hasta su uso habitual:

> "Involuntary and purposeless contractions of the muscles of the chest and glottis, excited in the above manner, may have first given rise to the emission of vocal sounds. But the voice is now largely used by many animals for various purposes; and habit seems to have played an important part in its employment under other circumstances. Naturalists have remarked, I believe with truth, that social animals, from habitually using their vocal organs as a means of intercommunication, use them on other occasions much more freely than other animals. But there are marked exceptions to this rule, for instance, with the rabbit. The principle, also, of association, which is so widely extended in its power, has likewise played its part. Hence it follows that the voice, from having been habitually employed as a serviceable aid under certain conditions, inducing pleasure, pain, rage…, is commonly used whenever the same sensations or emotions are excited, under quite different conditions, or in a lesser degree."
>
> Charles Darwin, "*The expression of the emotions in man and animals*", 1872 (14).

De esta forma, el uso de la voz y la expresividad emocional se han desarrollado con un objetivo evolutivo y funcional. La expresión vocal ha presentado una evolución filogenética continua, hasta alcanzar un grado de alta sofisticación y eficiencia como medio de expresión.

Cuando se habla de la expresión vocal, se pueden diferenciar dos aspectos principales:

- Contenido verbal: hace referencia al significado semántico de las palabras que componen la comunicación oral.

- Contenido no verbal: engloba todos los mensajes paralingüísticos.

La comunicación no verbal posee una serie de elementos que se encargan de transmitir el contenido emocional de lo que el interlocutor quiere comunicar, como gestos, miradas, posturas, o el tono de la voz, entre otros. Estos aspectos pueden sostener, modificar o contradecir lo que el contenido verbal enuncia, por lo que son un poderoso sistema de comunicación (15). Así, la comunicación no verbal desempeña un papel fundamental a la hora de conseguir consensos grupales, frente a grupos en los cuales no se establece este tipo de comunicación (16).

Las primeras referencias al análisis de la "melodía" del lenguaje se remontan a 1939 (17), aunque el término "prosodia" y sus alteraciones no fueron acuñados hasta 1947 por Monrad-Krohn (18). La prosodia se define como la facultad para colocar de forma correcta el tono y el acento en las sílabas y las palabras. Es responsable de transmitir cambios sutiles en el significado del lenguaje hablado, de forma independiente a las palabras o al orden gramatical, y se refiere a la habilidad para reconocer, comprender y producir afecto y significados semánticos, acordes a la intención pragmática del hablante (19). Se realiza a través de la entonación, el acento y el ritmo de las señales acústicas (20).

La prosodia puede dividirse en dos subtipos principales:

- Prosodia lingüística: ayuda a identificar las señales referentes al contenido semántico, como el acento en las partes esenciales del discurso. Puede usarse para desambiguar el significado de un enunciado, por ejemplo, entre una aclaración y una interrogación (21). Existen además tres diferenciaciones dentro de la prosodia lingüística:
    - Prosodia intrínseca de los dialectos, donde se recogen las particularidades dialectales en relación con el acento, el ritmo y el tono.
    - Prosodia elemental o "intrínseca", que se define como la prosodia que se va adquiriendo a través del lenguaje a edades tempranas, por imitación.
    - Prosodia intelectual o proposicional, en la que se expresan diferentes tipos más sutiles de significado, de adquisición más tardía en el individuo (19).
- Prosodia emocional o afectiva: hace referencia a las señales que traducen el tono emocional del discurso, con el fin de identificar el estado emocional de los demás. Permite la percepción y la expresión de sentimientos en el habla (21-22).

Esta clasificación de la prosodia no es única. Se podría dividir también en prosodia expresiva (capacidad para comunicar con un tono emocional adecuado el discurso propio) o receptiva (capacidad de percibir el tono emocional de los discursos de otras personas) (23).

El desarrollo y el estudio de la prosodia están ligados al estudio de sus déficits y de las lesiones cerebrales que los provocan. Por ello, el campo en el que se desarrolló el término y se estudió en mayor profundidad fue en el de la neurología. Los primeros estudios formales sobre los déficits de la prosodia afectiva se realizaron tras lesiones hemisféricas derechas, y fueron publicados en los años 70 (24-26). El término "aprosodia", que hace alusión a los déficits asociados a la prosodia, fue acuñado por Ross en 1981 (27). En un intento por categorizarla, se realizó una analogía con las afasias, aunque en el momento actual esta clasificación está en desuso.

El desarrollo del término de la prosodia y la clasificación de los déficits en las décadas posteriores fue de gran interés para otras áreas del conocimiento. Esto permitió el estudio de la prosodia desde diferentes puntos de vista: a través de las ciencias de la comunicación y el lenguaje, de la expresión musical, de la neuropsicología, o de otras áreas de la medicina (28-29).

1.2.1.2. Prosodia y enfermedad mental. Importancia en la esquizofrenia

Las primeras observaciones del papel de la prosodia en la enfermedad mental comienzan tras el inicio del estudio de los déficits prosódicos en el campo de la neurología. El primer trabajo relacionando la prosodia con trastornos mentales data de 1947. En dicho estudio, Monrad-Krohn reporta una disminución de la prosodia afectiva en individuos con clínica depresiva. Además, se produce una exageración de la prosodia en presencia de clínica maníaca e histérica. Se describen también alteraciones de la prosodia en casos de discapacidad intelectual, y se hace especial hincapié en la necesidad de preservar el estado intelectual para el correcto desarrollo de las habilidades prosódicas (19). El mayor desarrollo de la investigación de la prosodia afectiva en la enfermedad mental se ha producido en los trastornos del espectro autista, donde se incluye como rasgo dentro de los déficits de la comunicación social que los caracterizan (30).

Existe también una relación entre la prosodia y los trastornos psicóticos, entre ellos, la esquizofrenia. Estos trastornos se definen por presentar sintomatología como alucinaciones, delirios, desorganización del pensamiento y de la conducta, que suponen una pérdida de contacto con la realidad. Pueden estar producidos por diversas causas, como el consumo de tóxicos, una patología orgánica subyacente o una causa psiquiátrica primaria (31). Por ello, el diagnóstico de los trastornos psicóticos se realiza a través de una historia clínica completa, un examen físico con pruebas complementarias (análisis de sangre y pruebas de imagen cerebral), y una exploración psicopatológica adecuada (32).

La esquizofrenia es el trastorno psicótico más conocido, y la principal causa psiquiátrica primaria. Se define como un trastorno mental grave que comienza alrededor de los 18-25 años para los varones y 25-35 años para las mujeres (33). Además de la sintomatología positiva descrita, en la esquizofrenia también se observa sintomatología negativa (apatía, abulia, alogia,…) y cognitiva (reducción de la atención, concentración, memoria,…), que se pueden iniciar de forma previa al debut de los síntomas positivos. El curso de la esquizofrenia suele ser de carácter crónico y deteriorante, con un pronóstico peor en los varones. Se desconocen las causas de la esquizofrenia, se considera que tanto los factores genéticos, los ambientales y la bioquímica cerebral presentan un papel importante en su desarrollo (32). El estudio de los trastornos psicóticos y, en concreto, de la esquizofrenia, es imprescindible para reducir los déficits que produce, dado que esta enfermedad se encuentra entre los trastornos médicos más incapacitantes, y presenta una considerable carga global de morbilidad atribuible a la enfermedad (34).

Las alteraciones del afecto han sido valoradas como un síntoma cardinal desde las primeras descripciones del síndrome por los autores clásicos. Kraepelin, bajo el término de *Dementia Praecox*, agrupó una serie de enfermedades mentales (catatonía, hebefrenia, demencia paranoide), destacando su carácter degenerativo a nivel cognitivo (35). Por otro lado, Bleuler acuñó el término de "esquizofrenia", y describió la enfermedad como una escisión de las funciones psíquicas del individuo (36). Esto incluye alteraciones en las asociaciones del pensamiento, en los sentimientos y en la relación con el mundo exterior. Así, Bleuler describió alteraciones a nivel del afecto, que van desde una carencia completa de expresión emocional hasta reacciones exageradas e incongruentes. La descripción sintomática y el papel del afecto, ligado al deterioro progresivo que se plantea desde las primeras descripciones de la enfermedad, sugieren la reflexión sobre cuál es el papel del reconocimiento emocional en los síntomas clásicos de la esquizofrenia.

Los déficits en la prosodia emocional receptiva en esquizofrenia fueron demostrados por primera vez en 1965 por Billinberg *et al.* (37). Estos autores describen el "test de entonación", donde se evalúa el contenido emocional de la comunicación en un grupo de pacientes con

esquizofrenia crónica, frente a grupos de controles sanos (pacientes no psicóticos y criminales reincidentes), con resultados peores en el grupo de pacientes con esquizofrenia. En un segundo estudio realizado con este test, Jonsson y Sjöstedt comparan un grupo de pacientes con esquizofrenia aguda, frente a controles sin patología psicótica, con peores rendimientos en el grupo con esquizofrenia (38). Algunos estudios posteriores demostraron también alteraciones a nivel expresivo (39-40).

En los trabajos desarrollados a lo largo de los años siguientes se plantean una serie de incógnitas, como la relación entre las alteraciones de prosodia en la esquizofrenia y en otros trastornos psiquiátricos, el papel que juegan las lesiones en el hemisferio derecho en esta alteración, o las emociones más afectadas (41). Otras investigaciones hablan de la relación de la prosodia con el reconocimiento emocional a otros niveles (principalmente con el reconocimiento facial), el papel de la medicación, o analizan si se trata de un déficit generalizado o secundario a la lesión específica de un área cerebral (42). Así, el estudio del procesamiento emocional ha ido cobrando protagonismo a lo largo de los últimos años, a pesar de lo cual, muchas de las preguntas clínicas que se plantean, continúan sin respuesta.

El procesamiento emocional hace referencia a todos los aspectos relacionados con la percepción y el empleo de emociones. Ha sido estudiado dentro de la ya citada CS, y se subdivide en una serie de dominios cognitivos entre los que se encuentran, además del procesamiento emocional: la Teoría de la Mente (ToM), relacionada con la capacidad para hacer inferencias sobre los estados mentales de otros, como intenciones, disposiciones, o creencias (43); el estilo atribucional, o forma en que los individuos explican las causas de los eventos que le suceden o de las interacciones sociales; y la percepción social, relacionada con la capacidad para leer y valorar las reglas y roles sociales (44-45). El reconocimiento emocional en el tono de la voz ha sido un aspecto mucho menos estudiado que otras áreas de la CS, como el reconocimiento facial o la ToM (46). En la actualidad, la prosodia emocional se considera un elemento fundamental para la comunicación social, y podría ser un predictor de disfuncionalidad y discapacidad a largo plazo (47).

1.2.2. Bases neurobiológicas de la prosodia

En referencia a los fundamentos de la prosodia, se revisan a continuación las estructuras anatómicas que se han implicado en su funcionamiento, y posteriormente se explica el procesamiento del estímulo auditivo a nivel neurofisiológico. Como último punto de esta Sección, se describen los parámetros acústicos básicos que caracterizan la prosodia afectiva.

1.2.2.1. Estructuras neuroanatómicas

El sustrato anatómico del reconocimiento prosódico está formado por dos estructuras principales. En primer lugar, por el sistema sensorial auditivo, que traslada el estímulo auditivo desde el exterior hacia la vía auditiva cerebral. En segundo lugar, por una red neuronal de diversas estructuras cerebrales corticales y subcorticales, que dotan de significado a este estímulo auditivo.

Las ondas sonoras se reciben en el oído externo, entran en el sistema sensorial a través del pabellón auditivo, y atraviesan la membrana timpánica hasta el oído medio. En este, dichas ondas se transmiten en forma de vibraciones a través una cadena de huesecillos hasta la ventana oval, donde se inicia el oído interno. La vibración aérea se transforma y amplifica en el medio líquido de la cóclea; dentro de esta, es transmitida a las células ciliadas del órgano de Corti. De esta forma, se convierte la señal física en una señal eléctrica, que se transmite por medio del nervio acústico hacia la vía auditiva aferente (47-50). Al llegar a esta, el estímulo eléctrico se traslada desde el nervio auditivo hasta el núcleo coclear y atraviesa el tronco del encéfalo por

medio del colículo inferior, hasta el núcleo geniculado medial del tálamo. Desde ahí llega a la corteza cerebral, principalmente a las áreas frontotemporales bilaterales (Figura 1).

Las principales áreas corticales implicadas en el procesamiento del estímulo auditivo son, en el lóbulo temporal: la cisura temporal superior y la circunvolución temporal media y superior; y en el lóbulo frontal: la corteza prefrontal dorsolateral, orbitofrontal y la corteza frontal izquierda (51). Estas estructuras contribuyen a diferentes aspectos del procesamiento emocional. Por otro lado, existe una red de evaluación de este sistema en el que participan estructuras subcorticales, como la amígdala y los ganglios basales, que controlan los diferentes estadios de este procesamiento emocional (52).

En la corteza temporal superior se encuentra la corteza auditiva primaria (área 41 en la clasificación de Brodmann), que se encarga de la secuenciación de los parámetros auditivos, de analizar los sonidos y fragmentar los fonemas. Está rodeada por la corteza auditiva secundaria (área 42 en la clasificación de Brodmann), que realiza la localización espacial, el reconocimiento del sonido, y el procesamiento del habla. Una de las principales características de la corteza auditiva es su distribución tonotípica, con un orden anatómico característico en función de sus frecuencias (53).

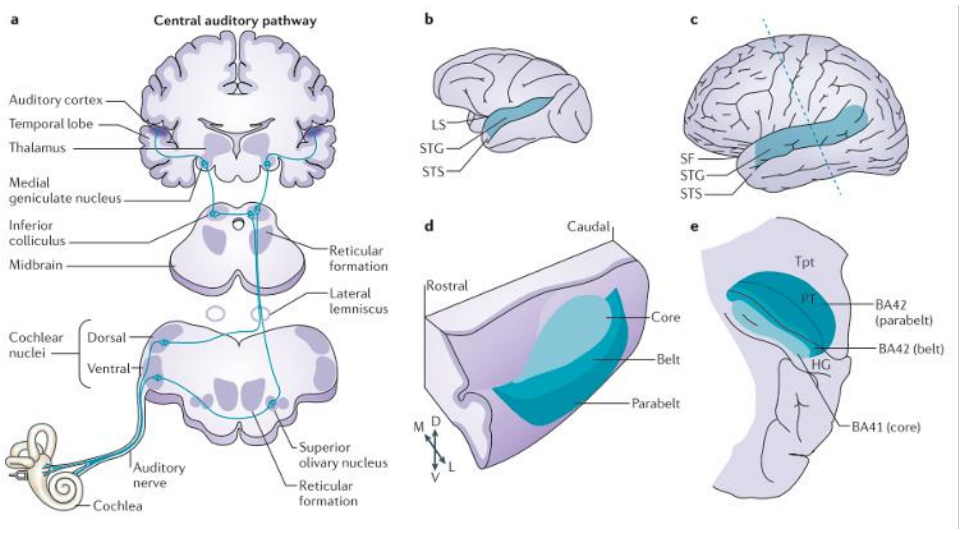


Figura 1. Anatomía de la vía auditiva hasta el córtex.
Fuente: Reimpreso con permiso de *Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature*, *Nature Reviews Neuroscience (Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features*, *Javitt D.*, *Sweet R.)*. Copyright 2015.

Los estudios de imagen de la corteza temporal superior han demostrado una mayor respuesta hemodinámica en la zona medial y posterior, durante la percepción de voces con contenido emocional, frente a voces neutras (54-55). Esta respuesta es independiente del tipo de emoción expresada y de la demanda atencional de la tarea propuesta (56-60). La activación de la región posterior de la corteza temporal superior se relaciona con la identificación de la prosodia emocional y con la integración multimodal: en situaciones en las que hay un aporte de información emocional únicamente por un canal, se pueden recuperar señales adicionales en base a asociaciones emocionales previas (por ejemplo, una llamada telefónica a través de la cual se escucha una voz alegre y se relaciona con una sonrisa) (57).

Otra de las áreas implicadas es la corteza frontal. En el caso de la corteza prefrontal dorsolateral, su función puede relacionarse con la activación de los procesos de memoria de trabajo relevantes para la decodificación de señales en la prosodia afectiva, y la toma de

decisiones (57, 61). Por otro lado, se ha sugerido el papel de la corteza orbitofrontal como evaluadora de los estímulos emocionales (no solo a nivel vocal, sino también visual, olfatorio o gustativo), formando asociaciones entre las señales emocionales percibidas y la memoria episódica (57, 62-63). La corteza frontal izquierda se relaciona con la recuperación del conocimiento semántico (54, 56). La circunvolución frontal inferior participa en el reconocimiento prosódico más complejo, por ejemplo, en entonaciones prosódicas con mensajes ambiguos (59).

En el caso de la amígdala, se considera que su principal función se produce en la percepción de la prosodia implícita (51, 57, 64). La prosodia implícita hace referencia a un nivel de procesamiento más básico e inconsciente, no dependiente de la atención. Se produciría una desactivación de la amígdala al requerir un mayor control atencional en las tareas de reconocimiento, donde la activación y elaboración de la respuesta se desarrollaría a nivel frontal (52, 59, 65). En contraposición con la prosodia implícita -que actuaría cuando se perciben emociones que precisen desencadenar respuestas de alerta, preparando al cuerpo para actuar (por la "vía rápida")-, la prosodia explícita tendría un procesamiento consciente y con respuestas más elaboradas, a través de la "vía lenta", según explica LeDoux (66). A pesar de ello, Frühholz *et al.* (54) defienden el papel de la amígdala también en la prosodia explícita. Por otro lado, la amígdala se relaciona con una mayor activación de las señales emocionales cuando se asocian varios canales sensoriales (por ejemplo, estímulos faciales y auditivos) (67).

Aunque su función no está clara, los ganglios basales también se han relacionado con el reconocimiento prosódico. Se ha estudiado su relación con los procesos cognitivos de evaluación y de identificación emocional, así como su relación con los aspectos temporales del discurso, como el ritmo o las variaciones en la señal acústica (68). Los ganglios basales participan en otras funciones básicas para estas tareas, como el mantenimiento de la atención o las funciones ejecutivas como la planificación o la memoria de trabajo, y los déficits prosódicos observados pueden deberse a déficits más generales (57). Una de las cuestiones principales sobre el sustrato anatómico de la prosodia afectiva es la lateralización de la función en los hemisferios cerebrales. La principal evidencia del funcionamiento de cada hemisferio se produce a través de los estudios de las lesiones cerebrales, que dan lugar a unos déficits determinados. En el caso de las aprosodias, los primeros estudios se asociaron con lesiones en el hemisferio derecho, sugiriendo una mayor especialización de este hemisferio en el reconocimiento prosódico (24, 27). A pesar de que hoy en día no se conoce el mecanismo específico de estos déficits, se asume que existe una participación hemisférica bilateral, con una mayor especialización y dominancia en el hemisferio derecho (50-51, 58, 69).

En el caso de la esquizofrenia, se ha observado una alteración de la lateralización cerebral derecha en pacientes con mayor presencia de síntomas negativos y alucinaciones (70). A nivel de estructuras cerebrales, se han observado los siguientes déficits relacionados con las alteraciones del reconocimiento prosódico: la disfunción en la corteza auditiva primaria (71), en la corteza prefrontal (72-73), la disminución en la actividad de la circunvolución frontal inferior, cisura temporal superior y en la conectividad fronto-temporal (74), y la disminución de la conectividad entre regiones temporales -en concreto la ínsula y la corteza auditiva (75). Se ha sugerido también la hiperactivación de la ínsula, con dificultades para la regulación, como parte de los déficits perceptivos de la prosodia afectiva (76).

A nivel molecular, se han descrito alteraciones en neuronas gabaérgicas, glutamatérgicas, colinérgicas y dopaminérgicas en relación con los déficits cognitivos en la esquizofrenia (77). En cuanto a las alteraciones en el procesamiento emocional, uno de los modelos que se sugiere es la disminución de la inhibición gabaérgica de respuesta en el hipocampo, con el consecuente incremento de la activación de la dopamina en el área tegmental ventral. Esta activación

produce una disminución de la inhibición prepulso, un sistema que se encarga de filtrar los estímulos relevantes de los distractores, y facilita el procesamiento sensorial eficiente (78-80).

Los receptores glutamatérgicos NMDA (N-metil-D-aspartato) se han descrito como elementos fundamentales en la plasticidad cerebral y se han relacionado con la patofisiología de la esquizofrenia (81-83). En el artículo de Kantrowitz *et al.* (84), se estudia la función de estos receptores en el procesamiento auditivo en la esquizofrenia, a través del uso de un agonista receptorial (D-serina) cuando se aplican tareas de reconocimiento prosódico. Se constatan déficits en la actividad de estos receptores, que mejoran con la aplicación del agonista del receptor glutamatérgico. Se concluye que la existencia de estos déficits receptoriales supone una menor neuroplasticidad en la corteza auditiva. También se ha estudiado el papel de estos receptores en voluntarios sanos con un modelo de esquizofrenia inducido por ketamina (78), observándose una reversión del déficit con agonistas nicotínicos (85). Los déficits de señalización glutamatérgica podrían subyacer al deterioro de la memoria sensorial auditiva que se observa en la esquizofrenia (85).

1.2.2.2. Procesamiento auditivo básico

En 1929, el neurólogo y psiquiatra alemán Hans Berger demostró por primera vez que podía registrarse la actividad eléctrica del cerebro, dando lugar al inicio de la electroencefalografía. Posteriormente, en una búsqueda por aislar procesos neurales más específicos en estos registros eléctricos, se desarrollaron los potenciales relacionados con eventos *(Event Related Potential*, ERP). Los ERP son cambios de actividad electrofisiológica que se producen en el cerebro en respuesta a estímulos concretos, como la aplicación de un estímulo auditivo. La progresión del estímulo a través del sistema nervioso produce diferentes ondas características en el registro electroencefalográfico, y se clasifica en diferentes etapas, para diversas aplicaciones. Por ejemplo, la actividad que se registra en los 8-10 primeros milisegundos (ms) tras la aplicación del estímulo, es de gran utilidad clínica en el campo de la neurología y de la audición (86). Son los llamados potenciales evocados del tronco-encéfalo, y sus ondas características se representan con números romanos (Figura 2). Los registros electroencefalográficos posteriores a 10 ms reflejan la actividad de la corteza cerebral; se divide entre respuesta cortical temprana -hasta los 50 ms- y tardía, a partir de los 50 ms. Son relevantes en la evaluación cognitiva, y se utilizan principalmente en investigación. Schirmer *et al.* (49) desarrollaron un modelo que explica el procesamiento auditivo básico, y lo relacionaron con tres etapas del procesamiento prosódico, donde se destacan una serie de ondas de interés:

- Estadio 1: Procesamiento sensorial de la señal acústica. En esta etapa se destaca una onda positiva a los 50 ms (P1 o P50). Se trata del primer marcador sensorial en la corteza auditiva primaria. Se hipotetiza que esta onda podría estar disminuida en amplitud en la esquizofrenia, con la posible finalidad de "proteger" de una sobrecarga de información sensorial al sistema (87-88). En menor medida, ha sido estudiada también una onda negativa a los 100 ms (N100 o N1), que también ha demostrado una reducción en su amplitud en la esquizofrenia (47, 78, 89).
- Estadio 2: Integración de la señal acústica en corteza auditiva primaria y secundaria. Destaca en esta etapa la onda positiva a 200 ms (P200 o P2). Algunos estudios hablan de diferencias en esta onda en función de la emocionalidad de la prosodia (90), o especial sensibilidad a las diferentes cualidades transmitidas por la prosodia (91).
- Estadio 3: Evaluación cognitiva explícita y asignación de un significado emocional, que depende de la corteza frontal y de las áreas de asociación (57, 61, 65, 92). Destaca la onda positiva a 300 ms (P300). También conocida como "potencial cognitivo", es la onda de ERP más estudiada hasta el momento. La disminución de amplitud de la onda

P300, como alteración del procesamiento auditivo básico, se relaciona con los déficits en el reconocimiento prosódico (93). La mayoría de los estudios hablan de la reducción de su amplitud en esquizofrenia, y se ha llegado a plantear como un marcador de la enfermedad, aunque se trata de un marcador poco específico, también presente en otras enfermedades mentales (87, 94).

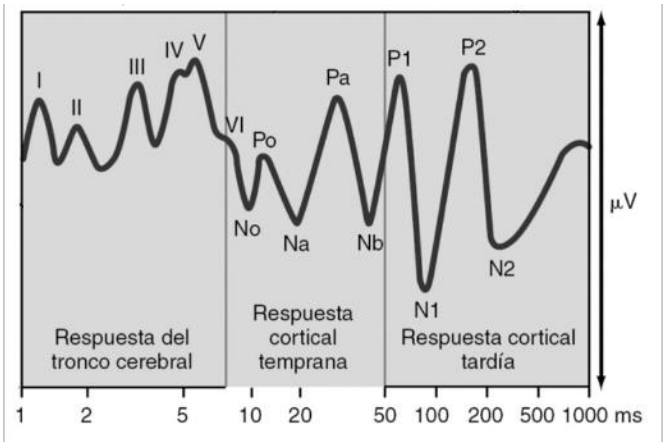


Figura 2. Registro de potenciales evocados (ERP) en función del tiempo tras el estímulo auditivo. Fuente: Imagen modificada de *ALARIS Medical Systems*: "Respuesta Evocada Auditiva. Una guía sencilla". Christine Thornton PhD. 2001.

Estas etapas descritas están interconectadas entre sí y se regulan mediante un modelo de control ascendente entre estadios (65, 78, 92, 95). Este modelo plantea que el procesamiento auditivo más básico puede influir en las tareas de orden superior, como la integración y el reconocimiento emocional (96). Se considera que el compromiso de estos mecanismos puede depender también de la valencia[1] de la expresión emocional, mostrando un menor compromiso del mecanismo en valencias positivas (95). También se ha presentado un modelo de regulación *bottom-up*, a partir de las tareas cognitivas de primer orden (Figura 3) (50, 78, 92).

En la esquizofrenia se producen alteraciones en los tres estadios del procesamiento emocional, frente a los controles sanos (98), con alteraciones más pronunciadas cuando los estímulos presentan contenidos emocionales frente a los neutros (47, 89). La influencia mutua entre un desorden a nivel sensorial y el deterioro del control cognitivo puede explicar las alteraciones emocionales en la esquizofrenia, descritas en la literatura (99).

La mejor medida para estudiar la disfunción de la vía auditiva es a través de los potenciales de disparidad o *Mismatch Negativity* (MMN). Se trata de un componente de la ERP ampliamente estudiado que refleja el procesamiento de forma independiente de la atención, y se ubica entre el procesamiento sensorial y el cognitivo, reflejando la actividad del córtex auditivo (77-78). El MMN se produce por la monitorización continua del entorno en busca de alteraciones potencialmente relevantes en la actividad auditiva de fondo. En la esquizofrenia este proceso se encuentra deteriorado, lo que conlleva una sensibilidad reducida a los estímulos ambientales (78). Las alteraciones en el MMN, así como en P300, han resultado ser específicas para el reconocimiento auditivo, y no están presentes en las alteraciones de otros canales perceptivos en la esquizofrenia (100).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[1] Valencia emocional: término que hace referencia al atractivo intrínseco (positivo) o a la aversión (negativo) de un evento, objeto o situación. Se utiliza para clasificar y caracterizar las emociones específicas: las emociones con valencias positivas pueden ser la alegría, y las negativas pueden ser la ira o el miedo (97).

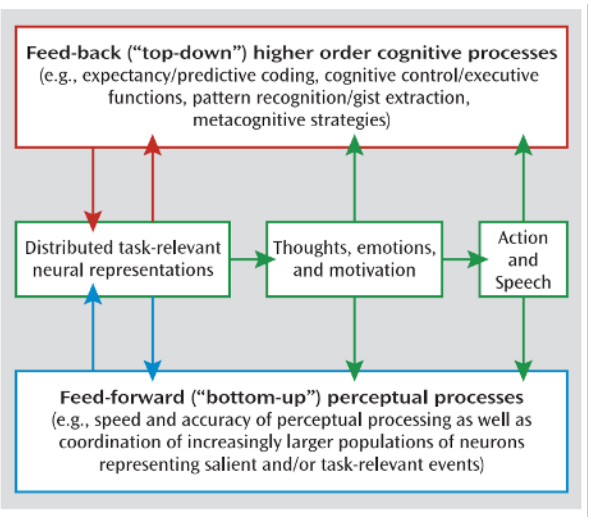


Figura 3. Representación de los procesos de *feedback* y *bottom-up* en el procesamiento auditivo. Fuente: Reproducido con permiso de *American Psychiatry Association*, *American Journal of Psychiatry: Cognitive Training in Mental Disorders: Update and Future Directions Journal of Psychiatry. Keshavan M., Vinogradov S., Rumsey J., Sherrill J., Wagner A.* Copyright 2014.

1.2.2.3. Parámetros acústicos básicos

La transmisión de emociones a través de la voz depende de una serie de parámetros fisiológicos y acústicos, modulables en función del estado emocional (49, 101). Los principales parámetros acústicos se explican a continuación, y su relación con las diferentes emociones básicas se exponen en la Tabla 1 (102):

Tabla 1. Resumen de parámetros acústicos en las emociones básicas. Modificado de Juslin *et al.* (102).

Parámetro acústico	Enfado	Asco	Miedo	Felicidad	Tristeza
F0 media	↑	↓	↔	↑	↓
F0 SD	↑	↔	↓	↑	↓
Intensidad media	↑	↔	↓	↑	↓
Proporción de pausas	↓	↑	↔	↔	↑
Velocidad del habla	↔	↓	↑	↔	↓

F0 media: Tono medio. F0 SD: Variabilidad del tono. Prop de pausas: cantidad de pausas que se producen en el discurso. ↑: Alto ↔: Medio ↓: Bajo

- El tono o frecuencia fundamental (F0). Cuando el sonido vibra en los pliegues vocales con regularidad un número de oscilaciones por segundo, se denomina frecuencia fundamental. Cuando el oído percibe la frecuencia fundamental se denomina tono, que es la característica acústica más estudiada en la esquizofrenia. Algunos autores consideran que el tono es, en su mayor parte, el responsable de transmitir la información emocional (75, 103-104). En el metaanálisis realizado por Dondé e*t al.* (105) se observa un efecto de tamaño significativo grande para la discriminación tonal entre pacientes y controles sin patología, a pesar de que existe heterogeneidad entre estudios al destacar cuáles son los síntomas que más se relacionan con la alteración tonal (74, 105-106).

- La intensidad de la voz. Es la propiedad que se relaciona con la cantidad de energía que fluye al transmitir un sonido en un espacio determinado. Generalmente se divide entre fuerte y débil. Es proporcional a la frecuencia y a la amplitud, y tiende a incrementarse cuando aumenta la frecuencia fundamental (107). Aunque en algunos artículos se ha considerado un parámetro que permanece intacto (103, 108), en la esquizofrenia se encuentran déficits en su modulación (107). Por su parte, Juslin y Laukka (102) señalan que la decodificación emocional depende de la intensidad de la voz en la expresión de la emoción.
- Calidad de la voz. Hace referencia al timbre de la voz, y está determinada por los registros fonatorios y aspectos articulatorios. Puede describirse como agudo, áspero o suave (49).
- Aspectos temporales de la voz. Están en relación con la secuencia temporal de la producción de sonidos y pausas (se incluye la duración, ritmo, o la velocidad del discurso). Han sido mucho menos estudiados, pero son de gran interés a la hora de discriminar los diferentes matices acústicos de cada emoción (102). Se ha descrito que las alteraciones en las estimaciones temporales y espectrales se ven ampliamente afectadas en la esquizofrenia (107, 109-111).

Las alteraciones en las bases estructurales de la prosodia pueden producirse en múltiples niveles, y delimitar estos déficits en la esquizofrenia o en otros trastornos psicóticos continúa siendo un motivo de estudio. A continuación, se resumen los diferentes niveles donde se pueden producir alteraciones al percibir un estímulo auditivo emocional en la esquizofrenia (Figura 4).

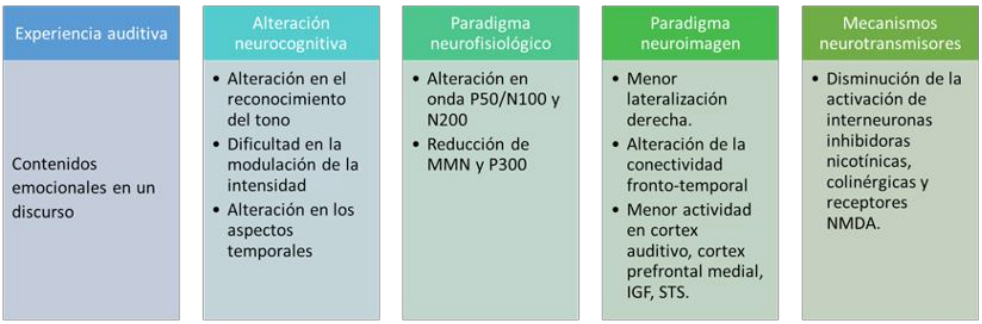


Figura 4. Resumen de las bases neurobiológicas de las alteraciones prosódicas en la esquizofrenia. Fuente: Autorizado su uso por *American Psychiatric Association*. Modificado de Javitt e*t al*. (112).

1.2.3. Prosodia afectiva en esquizofrenia y otras psicosis

La esquizofrenia es una patología que forma parte de los trastornos del neurodesarrollo (113). Presenta alteraciones desde las fases evolutivas más tempranas, previas al debut clínico de la enfermedad (114). En relación con el reconocimiento prosódico, estas alteraciones se producen en la edad infantil en pacientes con psicosis de inicio precoz, a pesar de que existe muy limitada evidencia (115). Además, es plausible pensar que el reconocimiento emocional podría verse afectado por la enfermedad desde etapas tempranas de la vida, como se ha analizado en un estudio de cohortes realizado con gemelos (uno de ellos, sano, y el otro con la enfermedad), en el cual se observó que los niños con esquizofrenia presentaban un rendimiento cognitivo inferior a sus hermanos gemelos (116). En esta Sección especificaremos los estudios principales sobre las características del reconocimiento prosódico en las distintas fases evolutivas de la esquizofrenia, y en otras psicosis.

1.2.3.1. Alto riesgo de psicosis

El constructo "psicosis de alto riesgo" se utiliza para englobar la sintomatología prodrómica con el objetivo de realizar una detección precoz de la psicosis. Hace referencia a tres subgrupos de cuadros clínicos: síndromes con deterioro y alto riesgo genético, episodios psicóticos con síntomas psicóticos breves e intermitentes, o síntomas psicóticos atenuados (117). La evaluación del reconocimiento emocional previa a la aparición de clínica psicótica ha sido analizada a través de los estudios de psicosis de alto riesgo. Las investigaciones se centran principalmente en el reconocimiento facial (118). Aunque los resultados en reconocimiento prosódico son menores, son congruentes con sus homólogos en el canal visual, y presentan resultados intermedios entre los controles sanos y los pacientes con un primer episodio psicótico (119). Las alteraciones aparecen en el reconocimiento prosódico con emociones con valencias negativas (miedo, tristeza, ira) (120-121). El estudio en los perfiles de alto riesgo de enfermedad ha llevado a plantear hipótesis sobre varios modelos de predicción, empleando el parámetro acústico MMN alterado (112, 122-123), o a través de un modelo de medida de los déficits de reconocimiento junto con otra sintomatología negativa, como un marcador temprano de la enfermedad (124). Otros trabajos, sin embargo, han concluido que los déficits en el reconocimiento prosódico no son lo suficientemente consistentes como para emplearlos como marcador de enfermedad (125). Una alteración temprana en el reconocimiento emocional, y en la CS en general, es importante porque convierte a los individuos en vulnerables frente a otros factores de riesgo para el desarrollo de la psicosis (acoso escolar, funcionamiento social pobre,...) (119). Otros trabajos destacables en este campo son el de Hunter e*t al.* (126), en el cual se estudia mediante ERP a los recién nacidos de padres con patologías psicóticas, y se observan déficits en la onda P50, marcador temprano del procesamiento auditivo. Por otro lado, otras investigaciones también encuentran alteraciones en el procesamiento emocional a nivel prosódico en un grupo de personas con rasgos esquizotípicos de la personalidad (127). En los estudios de familiares no afectos con la enfermedad se han observado déficits en el reconocimiento prosódico en familiares de primer grado, tanto en las medidas psicométricas de percepción prosódica (128-129) en discriminación e identificación tonal (130), y a nivel neurofisiológico (menor amplitud en MMN o P300 alterado) (122, 131).

1.2.3.2. Primeros Episodios Psicóticos (PEP)

Los Primeros Episodios Psicóticos (PEP) suelen producirse en la adolescencia o en los adultos jóvenes, de forma aguda o insidiosa. Es fundamental la detección y el tratamiento precoz de estos episodios de cara a prevenir el desarrollo de patologías psiquiátricas crónicas (132).

En dichos episodios, se han observado alteraciones de forma consistente en el reconocimiento emocional en el canal vocal (133). Así, en el análisis del contenido emocional, se encontraron déficits del reconocimiento prosódico principalmente del miedo y de la tristeza (121, 134-136). También se han señalado en algunos estudios la sorpresa, el enfado, y la alegría (129, 134). Estas alteraciones en PEP se han relacionado con la severidad psicopatológica (120), (134-135). A nivel estructural, se objetiva una reducción de la activación córtico-límbica en los PEP asociada a las alteraciones del reconocimiento prosódico (137).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.2.3.3. Esquizofrenia crónica

Otro aspecto importante que debe ser tenido en cuenta es la esquizofrenia crónica. Al comparar los pacientes con PEP frente a pacientes que padecen esta enfermedad, se han observado resultados variados: desde un empeoramiento de los parámetros de reconocimiento

prosódico (136), hasta la estabilidad de los déficits a lo largo de la enfermedad (6, 138). Existen una serie de factores de influencia que podrían clarificar esta variabilidad, que se explicarán en el siguiente apartado.

A continuación, se revisarán las características de la prosodia afectiva recogidas en la literatura en relación con la esquizofrenia crónica. En cuanto a los aspectos propios de la enfermedad asociados con el reconocimiento prosódico, gran parte de la literatura se ha centrado en la presencia de la sintomatología negativa (20, 52, 64, 70, 74, 106, 139). Una de las hipótesis que se baraja es que, tanto el estado cognitivo como los síntomas negativos, podrían sesgar la evaluación y discriminación de los estímulos auditivos del entorno, convirtiéndolos en menos competitivos y, por tanto, más deficientes (20).

Otro aspecto interesante es la relación del reconocimiento prosódico con la sintomatología positiva. Dentro de los síntomas positivos, las alucinaciones auditivas han sido un foco importante de interés. Cutting (140) propuso un modelo etiológico para las alucinaciones auditivas, sugiriendo que estas se derivan del diálogo interno. Planteó que una disfunción en el procesamiento perceptivo prosódico puede producir una mala identificación del diálogo interno. Al no poder interpretar este diálogo interno como propio, puede ser atribuido a otra persona y surgir así las alucinaciones auditivas. Shea *et al.* (141) trataron de confirmar esta hipótesis, comparando un grupo de pacientes con esquizofrenia con alucinaciones y un grupo con esquizofrenia sin alucinaciones frente a un grupo control sano. Los resultados mostraron déficits significativos en el reconocimiento emocional en el grupo de pacientes con alucinaciones, observándose valores similares entre los test perceptivos en el grupo de esquizofrenia sin alucinaciones y los controles sanos. Estos resultados apoyan la hipótesis de Cutting. Este estudio ha sido replicado por McLachlan *et al.* (111), mostrando peores resultados en el reconocimiento prosódico en pacientes con alucinaciones frente a pacientes sin alucinaciones, observándose en esta ocasión déficits en el reconocimiento también en la esquizofrenia estable, frente a los controles.

En la década de 1990, se formulan otras teorías sobre la génesis de la sintomatología psicótica. Frith *et al.* (142) plantean que los síntomas psicóticos son consecuencia de los déficits en la monitorización interna del sistema nervioso central. Dicha monitorización se encarga de coordinar las intenciones y los actos voluntarios y, cuando falla, como en el caso de la esquizofrenia, se producen dificultades para identificar los actos e intenciones propias como ajenos. Esto puede producir un fenómeno de inserción del pensamiento o delirios de control (142-143), y una disminución de habilidades en la ToM (144).

Las investigaciones de Rossell *et al.* (145) exponen que las alteraciones en los parámetros acústicos básicos no son suficientes para explicar los déficits en la prosodia afectiva. Los autores estudiaron a pacientes con esquizofrenia, con y sin alucinaciones, a través de una tarea de discriminación de estímulos auditivos con contenido léxico y no léxico, con tono prosódico. Los pacientes con alucinaciones y sin ellas presentan puntuaciones peores que los controles en relación con las tareas de identificación de contenidos léxicos con tono emocional. Solo el grupo de las alucinaciones presenta alteraciones en el grupo no-léxico con contenido emocional. Esto sugeriría una disociación entre la comprensión de los estímulos auditivos con contenido prosódico y semántico. Este trabajo plantea una conexión específica para las alucinaciones y el reconocimiento prosódico, más allá del procesamiento auditivo básico.

En el estudio de Alba-Ferrara *et al.* (21) se relacionaron las alucinaciones auditivas y los déficits de procesamiento emocional con su origen en una red neural común alterada estructuralmente, centrando principalmente estas alteraciones en la circunvolución temporal superior. Se cree que las percepciones auditivas erróneas pueden estar desencadenadas por sonidos externos o por activaciones intrínsecas generadas de forma espontánea por el sistema

auditivo (146-147), que se traducen en déficits en la percepción y en la integración de las características del estímulo, contribuyendo a la formación de las alucinaciones auditivas. Por último, en la investigación de Chou *et al.* (148) se recogen pacientes con esquizofrenia sin alucinaciones, con alucinaciones agudas y con alucinaciones crónicas. Estos autores analizaron la influencia entre las alucinaciones auditivas y las respuestas emocionales tempranas que se asocian a déficits en el procesamiento auditivo temprano (respuestas atenuadas en M50, M100 en magnetoencefalografía), observando además un peor rendimiento en los pacientes con alucinaciones auditivas crónicas.

Algunos estudios en los que se relacionan las alteraciones del reconocimiento prosódico y la sintomatología positiva indican un peor reconocimiento de emociones negativas (148-149). Se ha planteado, al comparar el grupo de pacientes con alucinaciones agudas, que estas pudieran acelerar el procesamiento de emociones negativas con un alto potencial de excitación (por ejemplo, respuestas de enfado), frente a otro tipo de emociones o frente a estímulos neutros, produciéndose así una compensación adaptativa (148, 150). En las alucinaciones crónicas, este mecanismo adaptativo no funcionaría, por lo que se produciría un deterioro de la CS.

Dentro de los diagnósticos de las psicosis principales, encontramos un continuum transfenotípico que abarca una serie de patologías intermedias, como puede ser el trastorno esquizoafectivo. En los estudios relacionados con la CS, este diagnóstico suele agruparse con otros diagnósticos de psicosis, como el de la esquizofrenia, por lo que se ha considerado de relevancia plantear sus características a nivel de reconocimiento prosódico.

Otros trabajos recogen que el patrón de disfunción a nivel del procesamiento afectivo del trastorno esquizoafectivo es igual que el de la esquizofrenia (151). De acuerdo con este planteamiento, en múltiples estudios revisados en los grupos de estudio se incluyen pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo (estos últimos en una menor proporción). En los resultados no se realizan diferencias entre ambos diagnósticos (71, 106, 141, 145, 152-155).

Sin embargo, en otros estudios se sitúa este trastorno dentro de los más preservados a nivel de reconocimiento afectivo, al compararlo con la esquizofrenia o con el trastorno bipolar, aunque los resultados deben ser valorados con cautela por tratarse de una muestra pequeña (156). Al comparar primeros episodios afectivos frente a no afectivos, se observó que las alteraciones prosódicas son más prominentes en las psicosis no afectivas (134-135). Los resultados en ambos estudios recogieron mayores dificultades para el reconocimiento de la tristeza y el enfado en pacientes con esquizofrenia, frente a las psicosis afectivas.

1.2.3.4. Factores de influencia

Existen una serie de factores de influencia, no inherentes a la patología psicótica, que pueden modificar el reconocimiento prosódico. A continuación, se exponen los principales factores recogidos en la literatura.

Género

El género es una de las variables de medida principales las investigaciones de reconocimiento prosódico. Su influencia en los déficits de reconocimiento presenta resultados variados en los estudios. Por un lado, al comparar los resultados de las escalas de reconocimiento, las mujeres obtienen puntuaciones más altas que los hombres. A su vez, estos resultados son más bajos que en los controles sanos (157-158). Sin embargo, en el estudio de Bozikas *et al.* (159) se recoge que el funcionamiento del género femenino es equiparable al de los controles sanos, con déficits específicos en la tristeza. Los motivos expuestos sobre estas diferencias entre géneros son que las mujeres presentan una mayor preservación de las funciones cognitivas. Esta idea está en posible relación con el efecto estrogénico, que realizaría

una función protectora, con una consecuente edad más tardía de aparición de la patología mental frente a los hombres (160-161). Con respecto a las cuestiones hormonales, se ha considerado que la fase del ciclo hormonal también podría producir variaciones en el reconocimiento prosódico (162-163). Aunque la literatura es escasa, sí existe mayor evidencia en la relación del ciclo menstrual, y el reconocimiento facial o en los contenidos semánticos emocionales (palabras como violación, asalto, muerte, cáncer) (164-165). Aunque esto no es habitual, se ha encontrado algún estudio donde las muestras están apareadas en función del ciclo menstrual, para evitar este tipo de sesgo (166). Más allá del reconocimiento prosódico, se ha descrito que las mujeres presentan mejor integración de los estímulos y respuesta emocional más rápida (167).

En contraposición, otra de las hipótesis que se mantiene es la no asociación entre el género en el reconocimiento prosódico. Esta hipótesis se recoge en múltiples estudios con resultados similares entre géneros (106, 136, 151, 166, 168).

Edad

La edad es otra de las variables principales recogidas en los estudios de reconocimiento prosódico. Se considera que los niños sanos menores de cuatro años son capaces de reconocer las emociones básicas en las voces, en tareas con tres o cuatro opciones de emociones simples (169-170). Esta habilidad continúa desarrollándose en los niños en edad escolar (171-174), hasta la adultez (175-177). Los estudios coinciden en que, desde la adultez, existe un deterioro de la capacidad de reconocimiento en la prosodia con el aumento de la edad (90, 156, 175, 178-179). Este deterioro también se recoge en otras modalidades de reconocimiento emocional, y no hay datos consistentes que sugieran la relación con el declive cognitivo global (156).

En la esquizofrenia, la influencia de la edad en el reconocimiento prosódico – que se destaca en algunos estudios como el factor más influyente dentro de las variables sociodemográficas (166) – es independiente de los déficits observados en los resultados, que se asocian probablemente a la propia disfunción cognitiva asociada a la patología (6, 46).

Duración de la enfermedad

La duración de la enfermedad es un factor estrechamente relacionado con la edad y representa cierta controversia en los artículos revisados. Se trata de una variable que se suele recoger en menor medida que los anteriores factores mencionados.

Los resultados relacionados con la duración de la enfermedad son variables. Por un lado, Green *et al.* (44) recogen una serie de medidas de CS en tres grupos clave: el estado prodrómico, el primer episodio y la esquizofrenia estable. Concluyen que estas medidas son estables a lo largo de la enfermedad. Aunque se recogen escalas de reconocimiento emocional, no se incluyen en este estudio escalas específicas de reconocimiento prosódico. En otro estudio, con un diseño similar al anterior, en el que se comparan estados iniciales de la enfermedad frente a estados crónicos, se recoge un empeoramiento del déficit prosódico progresivo, relacionado con la duración de la enfermedad, sin relación con la severidad sintomática (136). En las revisiones bibliográficas también se resalta la contribución de la duración de la enfermedad como un factor asociado al déficit del reconocimiento prosódico, entre otros factores (135, 46, 180).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A diferencia de los anteriores, otros artículos señalan que la duración de la enfermedad no es considerada un moderador significativo en los resultados de los déficits prosódicos (6, 151, 153).

En conclusión, conocer cómo afecta la evolución de la enfermedad al reconocimiento prosódico, y de forma más amplia al reconocimiento emocional, continúa siendo un aspecto poco claro en la literatura científica. Algunas cuestiones, como si el deterioro en el reconocimiento emocional es una característica de rasgo o de estado (181), o si existe un empeoramiento tras cada episodio psicótico, continúan siendo incógnitas para resolver en este campo.

Nivel educativo

El nivel de estudios es una medida que se recoge de forma habitual en los estudios de reconocimiento prosódico. En un gran número de ocasiones, las actividades académicas se ven interrumpidas tras el debut de la enfermedad, lo cual puede sesgar las habilidades cognitivas basales, y plantear dudas sobre la capacidad de reconocimiento emocional. De forma indirecta, el nivel educativo puede estimar también la capacidad intelectual, dada su fuerte asociación (182).

Por lo general, los estudios revisados descartan un efecto significativo directo sobre el reconocimiento prosódico (64, 93, 183-184). A pesar de ello, en muchas investigaciones se buscan muestras con resultados no significativos o apareadas a este nivel, para evitar posibles sesgos (73, 159, 185-186).

Cociente Intelectual (CI)

Se ha sugerido que el CI es el mejor predictor de rendimiento cuando los pacientes con esquizofrenia realizan tareas de reconocimiento prosódico (135, 185). Es otra de las medidas que habitualmente se recoge en los estudios. Se suele plantear que un CI por debajo del límite es criterio de exclusión en muchos de los estudios, de cara a minimizar su efecto como factor de confusión (183). Por ello también es una práctica habitual su aparición como una covariable. La asociación entre el CI y el reconocimiento emocional podría ser más fuerte en los PEP, al presentar presumiblemente una variación mayor en el funcionamiento cognitivo, frente a la esquizofrenia crónica (135). Otros estudios mostraron una elevada correlación del reconocimiento prosódico con las habilidades intelectuales, principalmente en la comprensión verbal y las habilidades ejecutivas-atencionales (184).

Por otro lado, en algunos trabajos se reporta que en la esquizofrenia hay una disminución de las habilidades intelectuales, aunque esto no es solo atribuible a los valores de CI, sino a otros aspectos cognitivos más específicos como la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo o la atención (187).

Estado cognitivo

El estado cognitivo global ha contribuido a la predicción del reconocimiento emocional (22, 185). La neurocognición es uno de los factores que se correlacionan de forma estable con la CS, y también con el reconocimiento de la prosodia afectiva. Se considera que el rendimiento cognitivo en los pacientes con esquizofrenia es de una a dos desviaciones estándar menor que sus controles apareados por la edad (116).

Existen diversas publicaciones en este ámbito. En el metaanálisis de Ventura *et al.* (188) se compara el reconocimiento prosódico con los subdominios de la escala MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*), que incluye la velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, CS, razonamiento y resolución de problemas. Se observa una asociación con un tamaño de efecto moderado y alta consistencia entre todos los dominios de la escala. Otros artículos enfatizan en la relación entre el reconocimiento emocional y los

déficits de atención o las funciones ejecutivas (20, 185, 189-190). Se sugiere que la atención presenta un mecanismo regulador *top-down* sobre el procesamiento multisensorial, que funciona suprimiendo información cuando hay un alto flujo, o cuando la información es conflictiva, y que este mecanismo está dañado en la esquizofrenia (190).

Sin duda, la relación más destacada entre las CS y la neurocognición es la creciente evidencia que propone que la CS, y en concreto el reconocimiento emocional, es una variable mediadora entre la neurocognición y el funcionamiento social (191-194). La CS también presenta una fuerte correlación con el funcionamiento social y las habilidades sociales, de forma independiente a la neurocognición (194-196). Su valor como predictor del funcionamiento social le otorga especial importancia en la investigación para el desarrollo de medidas que mejoren este funcionamiento.

Tratamiento neuroléptico

El papel del tratamiento neuroléptico y su influencia en el estado cognitivo de los pacientes con esquizofrenia ha sido, y continúa siendo, un tema de gran controversia. Es una variable que también se recoge de forma periódica en los estudios de reconocimiento prosódico.

En la mayoría de los artículos revisados en los que se incluyen a pacientes tratados con fármacos y se analiza esta variable, se recoge la ausencia de influencia (183). A diferencia de los anteriores, en el estudio de Roux et al. (64), se recoge una correlación negativa entre los resultados del reconocimiento prosódico y las dosis de antipsicótico. En este trabajo se cree que, dado que se trata de un hallazgo aislado, se podría haber equivocado este resultado con otra variable de confusión, como la severidad sintomática.

Desde otra perspectiva, se encuentran varias investigaciones que se realizan en ausencia de tratamiento neuroléptico donde se constatan igualmente déficits en el reconocimiento prosódico (42, 197-198). Se incluyen aquí los estudios en pacientes con alto riesgo de psicosis o estados prodrómicos.

La evidencia científica es escasa en cuanto a la valoración de los efectos directos del tratamiento neuroléptico y la prosodia. Kucharska-Pietura *et al.* (199) plantearon, mediante un metaanálisis si el tratamiento farmacológico podría mejorar las medidas de CS. Los resultados, en general inconsistentes, dada la escasa literatura y la falta de estandarización de las medidas recogidas entre los artículos, no parecen ir a favor de esta hipótesis.

Se ha indicado también la mayor preservación de las medidas de percepción emocional con los antipsicóticos de segunda generación frente a los de primera generación, en general referidas a reconocimiento emocional facial (200). En su trabajo sobre una pequeña muestra (n=18), Kee *et al.* (201) recogen medidas de prosodia afectiva, y comparan pacientes tratados con fármacos específicos (risperidona vs haloperidol), con mejores resultados en la habilidad de reconocimiento prosódico en los pacientes tratados con risperidona. Este hallazgo apoyaría que los antipsicóticos de segunda generación producen una mayor protección cognitiva en relación con los de primera generación. En el estudio de Sergi *et al.* (202), con una muestra mayor (n=100), se comparan los efectos de la risperidona, olanzapina o haloperidol sobre escalas de CS, entre las que se incluye el reconocimiento prosódico, sin objetivarse diferencias entre grupos de tratamiento, ni mejorías específicas en la percepción emocional.

Li *et al.* (203), en una investigación reciente, analizaron el uso de programas de intervención psicosocial asociada a tratamiento farmacológico (paliperidona) en pacientes con primeros episodios psicóticos, frente al uso de tratamiento con paliperidona sin otras intervenciones asociadas. Los resultados demostraron mejorías en aspectos cognitivos (velocidad de procesamiento y atención) y en CS en el grupo de tratamiento combinado, frente al grupo de tratamiento con paliperidona. En cuanto a los resultados en el funcionamiento social

o la sintomatología, ambos grupos presentaron valores similares (203). Hasta ahora, el estudio del impacto del tratamiento neuroléptico sobre el reconocimiento emocional ha presentado resultados confusos, por lo que se precisarían más estudios para su comprensión (204).

Tipología de la emoción

Dentro de las condiciones que pueden influir en los déficits de reconocimiento del afecto, encontramos otro grupo de factores, relativos a las características propias de las emociones. Se analizarán estas características de la emoción en tres niveles.

Complejidad emocional

Los estímulos emocionales se dividen en simples y complejos. Las emociones simples, descritas por Paul Ekman, presentan un alto valor adaptativo para el manejo de tareas fundamentales de la vida, se comparten con los primates e incluyen una respuesta fisiológica universal (205). También han sido llamadas emociones básicas: la alegría, el enfado, el asco, la ira, la tristeza y el miedo.

Las emociones complejas son una extensión con mayor riqueza de las emociones simples, y necesitan un proceso de integración perceptiva de mayor complejidad para su análisis (206). Requieren de la interpretación de las intenciones y de las normas sociales, y dependen de la cultura y del contexto (207-208). Además, estas emociones presentan una activación de redes neuronales diferente a las emociones simples cuando procesan el estímulo auditivo (209).

Los resultados sobre el reconocimiento prosódico en las emociones complejas apoyan un mayor grado de deterioro en el reconocimiento, frente a las emociones básicas. Esto está en probable relación con la disfunción de cualquier paso de los mecanismos que integración de los estímulos complejos (47, 209).

Valencia emocional

Otra de las diferencias está en la valencia emocional del estímulo. Puede ser positiva (como alegría o euforia), negativa (como tristeza, decepción) o no presentar valencia y ser neutra (como sorpresa, compasión). En múltiples estudios se habla de las diferencias que existen a la hora de reconocer emociones con diferentes valencias, mostrando en general mayor dificultad para reconocer las emociones negativas (70, 135, 159, 168, 210-211). Se ha señalado que los sonidos de enfado producen una activación fisiológica a nivel cerebral por la "vía rápida", con una respuesta conductual precoz, frente a sonidos neutros. Esto podría significar una atención aumentada inherente a las emociones negativas, frente a las ambivalentes o neutrales (150).

En contraste, se encuentran las emociones neutras, sin una valencia emocional asociada. Se ha hipotetizado que este tipo de emociones se procesan de forma diferente (89). Por un lado, en la revisión sistemática realizada por Gong *et al.* (212), se recogen 16 estudios donde se describen peores puntuaciones en la categoría emocional neutral frente a los controles sanos, y la sitúan como la que presenta mayor afectación, después de las emociones negativas del miedo, el enfado y la tristeza. Las emociones neutras tienden a ser mal juzgadas y catalogadas como emociones negativas (213). En contraposición, Pinheiro *et al.* (47) manifiestan una mejor preservación en los estímulos neutros en sujetos con esquizofrenia, frente a las emociones con contenidos emocionales positivos o negativos.

Por último, existen otro tipo de emociones de amplio uso en la vida diaria, como la ironía o el sarcasmo, donde se presenta un contenido semántico con un tono emocional opuesto. Los estudios coinciden en que esta incongruencia conlleva mayores dificultades de comprensión (154, 186, 214).

Modalidad del estímulo emocional

Otro de los factores de influencia inherentes a la emoción es el efecto de la modalidad del estímulo. Los estímulos auditivos pueden aplicarse de forma unimodal, a través de la vía auditiva (como se produce en muchas ocasiones en los artículos de reconocimiento prosódico, donde se aíslan de otro tipo de estímulos de forma experimental), o multimodal, cuando se utilizan varios canales sensoriales a la vez para percibir los estímulos (en general auditivo, visual y/o audiovisual, con condiciones similares a la vida real).

También en este sentido la bibliografía revisada está dividida. Por un lado, los artículos hablan de mayores dificultades a la hora de reconocer estímulos de forma multimodal en la esquizofrenia (20, 215-216). Esto podría relacionarse con mayores obstáculos para realizar una integración sensorial eficaz, o con los fallos en los mecanismos de regulación de la atención. Por otro lado, se habla de que la multimodalidad podría facilitar la integración del estímulo, al percibir un estímulo emocional congruente por varios canales sensoriales (155). Esta integración se produciría de una forma menos efectiva que en los controles sanos (217).

Otros

Existen otros factores recogidos en la literatura con menor frecuencia, pero que también pueden ser de interés para conocer todos los aspectos relacionados con las alteraciones de la prosodia receptiva, y para ampliar nuevas líneas de investigación.

Por un lado, se habla de la universalidad en el reconocimiento emocional. Clásicamente, las emociones básicas se consideraban transculturales y universales (15, 22, 91), aunque a lo largo del tiempo se han desarrollado muchas teorías que estudian la influencia de la cultura en la expresión emocional. En un intento por reunir la máxima evidencia respecto a esto, Scherer *et al.* (218) realizaron un estudio en 37 países de los 5 continentes sobre las siete emociones principales, con resultados que apoyaron la teoría de la universalidad. A pesar de ello, la experiencia emocional presenta diferencias culturales a la hora de entender mejor las emociones expresadas por una persona de una cultura propia, frente a otras culturas (15, 219). Por todo ello, en algunos estudios se valora este factor, recogiendo datos como la raza de los participantes (125, 158, 217). Así, por ejemplo, en el metaanálisis de Irani *et al.* (153), en el que se correlacionan los déficits de reconocimiento emocional y la funcionalidad, la raza se establece como un moderador significativo, junto con el género y los síntomas.

Otro de los factores relacionados con el reconocimiento prosódico es la realización del estudio en lenguas tonales (por ejemplo, chino mandarín), en las que la entonación es la responsable de dotar de significado al léxico; o en lenguas no tonales (por ejemplo, español). La mayoría de los estudios se realizan en estas últimas (183). Otras variables mencionadas, como la lateralidad, el nivel socioeconómico, la educación parental, o el nivel de entrenamiento musical, son variables que han sido recogidas en un bajo número de estudios, y presentan resultados no significativos hasta el momento actual (183).

1.2.4. Evaluación de la percepción prosódica en la esquizofrenia

Con la finalidad de cuantificar las alteraciones del reconocimiento prosódico en la esquizofrenia, se han desarrollado una serie de escalas con distintas características psicométricas, en diferentes idiomas. En un intento por unificar la evidencia científica disponible, se ha desarrollado el proyecto SCOPE (*Social Cognition Psychometric Evaluation*), definiendo e identificando las medidas más adecuadas para evaluar los dominios de la CS (220). Para el reconocimiento prosódico se ha recogido una escala de afecto multimodal, denominada *Bell Lysaker Emotion Recognition Test* (BLERT) (Tabla 2). Otro proyecto alternativo ha sido el proyecto SCAF (*Social Cognition and Functioning*), que trató de adaptar escalas validadas

en neurociencia básica para su uso en ensayos clínicos, aunque finalmente los resultados en las escalas de reconocimiento emocional no fueron los esperados (221).

A pesar del intento realizado por el proyecto SCOPE, la percepción prosódica en la literatura se ha valorado de diferentes formas a lo largo de las últimas décadas. Destacamos las principales escalas y sus características en la Tabla 2. Encontramos dos tipos de escalas, las escalas de identificación emocional o de discriminación prosódica. Estas últimas permiten una mayor valoración de la prosodia implícita. En ocasiones, estas herramientas se combinan con pruebas de escucha dicótica, que consiste en el uso de dos estímulos auditivos diferentes simultáneamente, que el participante debe seleccionar mediante atención selectiva, o pruebas de Stroop, en las que los participantes tienen que atender a la percepción prosódica con un contenido semántico incongruente (183). Por otro lado, las características de los estímulos varían desde sonidos vocales sin sentido, tonos de frecuencia modulada, hasta frases con o sin sentido de contenido semántico. Esto supone en algún caso la eliminación de la barrera lingüística, lo cual permite su uso en diversas lenguas (222). Algunas de las escalas presentan también una valoración multimodal (reconocimiento auditivo y visual), por lo que también se valora la capacidad de integración entre las diferentes modalidades sensoriales, y, por otro lado, se recrean situaciones sociales más similares a la vida real.

Las escalas basadas en el uso del canal vocal conllevan una serie de sesgos e interferencias intrínsecas. Algunos ejemplos son la presencia de un único interlocutor en toda la escala, los aspectos del habla del actor o actriz que expresa la emoción, la escasez de patrones de referencia, la dificultad para establecer un juicio "neutro", o el uso de emociones "actuadas" y poco realistas por los actores o actrices que desarrollan la escala. Estas cuestiones pueden plantear menor fiabilidad y disminución de la validez ecológica de la escala (223-224).

De forma adicional, las escalas creadas presentan otra serie de déficits extrínsecos, que hacen que sean poco comparables entre sí, por ejemplo, la falta de estandarización entre las mismas, la accesibilidad de las herramientas, la generalización de su uso por la comunidad científica (6, 183). Por otro lado, aunque no se suele priorizar el desarrollo de las escalas de valoración, y no suelen contar con financiación (como potencial diferencia con las herramientas de rehabilitación), las medidas de resultado son fundamentales para el correcto desarrollo de los tratamientos (11). Por todo ello, la evaluación de la percepción prosódica es un campo que continúa creciendo en la búsqueda de soluciones a los problemas propuestos.

Frente a las dificultades que se observan en la valoración de la prosodia perceptiva, es necesario continuar desarrollando esta área con nuevas alternativas. En un intento por homogeneizar los estímulos, se ha creado la base de datos *The EU Voice Database*, que aglutina más de 2000 estímulos auditivos validados con estímulos emocionales complejos, en inglés británico, sueco y hebreo, para su libre uso en la investigación del reconocimiento prosódico (225). Por otro lado, el diseño de escalas automatizadas, de fácil y rápida aplicación para su uso en la práctica clínica, y el uso de las nuevas tecnologías centradas en la representación de estímulos reales, permitirán en un futuro obtener herramientas válidas y fiables (226-227).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 2. Resumen de las principales escalas de valoración de la prosodia afectiva.

Escala de evaluación	Autores y año	Modalidad	Número de segmentos	Objetivo	Frases o fonemas	Idioma	Nº de emociones evaluadas	Otros
-	Banse y Scherer, 1996 (101)	Audiovisual	224	Identificación	Frases	Alemán	ira caliente, ira fría, miedo al pánico, ansiedad, desesperación, tristeza, euforia, felicidad, interés, aburrimiento, vergüenza, orgullo, asco, y desprecio	Creado en sujetos sanos Posterior uso en patología mental
Bell Lysaker Emotion Recognition Task (BLERT)	Bell, 1997 (228)	Auditiva y visual	21	Discriminación	Frases	Inglés	alegría, tristeza, miedo, disgusto, sorpresa, neutro, enfado	Diseñado para la esquizofrenia Clips de vídeo con información auditiva, visual y de movimiento corporal
The Aprosodia Battery	Ross, 1997 (229)	Auditiva	24 ítems en cada subtest (3 subtest)	Identificación y discriminación	Frases, frases con repeticiones monosilábicas, y repeticiones asilábicas	Inglés	Neutral, alegría, tristeza, sorpresa, enfado, desinteresado	Subtest de comprensión prosódica, test que incluye prosodia expresiva. Diseñado para pacientes con cerebral derecho
Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy 2 (DANVA-2)	Nowicki, 1994 (230)	Auditiva	24+16	Identificación	Frases	Inglés	Alegría, tristeza, enfado, miedo	Diseñado para evaluación en niños, posterior uso en patología mental. Incluye test facial, con gestos y postura corporal
Voice identification test (VOICE ID)	Kerr, 1993 (42)	Auditiva	21	Identificación	Frases	Inglés	Alegría, enfado, miedo, tristeza, sorpresa, vergüenza	Diseñado para esquizofrenia
Voice discrimination test (VOICE DISCRIM)	Kerr, 1993 (42)	Auditiva	35	Discriminación	Frases	Inglés	-	Diseñado para esquizofrenia

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Auditory Emotion Recognition (JL-AER)	Juslin y Laukka, 2001 (102)	Auditiva	88 y 32 (versión breve)	Identificación	Frases	Inglés y sueco	Enfado, asco, miedo, alegría, tristeza, neutral.	Diseñado en sujetos sanos, posterior uso en patologías mentales Emociones expresadas en alta y baja intensidad
Profiling Elements of Prosodic Systems - Children (PEPS-C)	Peppé and McCann, 2003 (231)	Auditiva	16 ítems x 12 tareas	Identificación, discriminación	Palabras	Español Inglés Francés Alemán Noruego	Tonos positivos y negativos	Trastorno espectro autista Prosodia receptiva y expresiva Versión en español (232)
Comprehensive Affective Test System (CATS)	Froming, 2006 (233)	Auditiva y visual	12 ítems x 3 subtest	Identificación, discriminación y test de Stroop	Frases	Inglés Italiano	Alegría, tristeza, enfado, miedo, sorpresa o neutralidad	-
Reading the Mind in The Voice-Test Revised	Golan, 2007 (234)	Auditiva	25 33 (versión española)	Identificación	Frases	Inglés	Emociones simples y complejas	Trastorno espectro autista Validación en español (235)
Prosodic processing task	Shea, 2007 (141)	Auditiva	45	Identificación	Frases	Inglés	Alegría, tristeza, neutral, “otros”.	Uso en esquizofrenia Escala de 7 puntos tipo Likert (-3 muy triste, 0 neutral, +3 muy contento)
PEI (identif) y DEI (discrim)	Chan, 2008 (236)	Auditiva	60 + 24	Identificación y discriminación	Frases o palabras sueltas	Chino	Alegría, enfado, tristeza, miedo, ira, sorpresa	Uso en esquizofrenia
Emotional language task	Scholten, 2008 (157)	Auditiva	96	Discriminación	Frases	Alemán	Alegría, enfado, tristeza, ansioso	Uso en esquizofrenia Cuatro subtest de 24 frases, con contenidos neutrales/emocionales y prosodia congruente e incongruente
Montreal Affective Voice Database	Belin, 2008 (222)	Auditiva	90	Identificación	Vocalizaciones no verbales	Francés	Enfado, asco, miedo, alegría, tristeza, sorpresa, dolor, placer, neutro.	Diseñado en sujetos sanos. Sin barrera idiomática Escala de calificación desde extremadamente negativa-extremadamente positiva

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Emotion prosody recognition task	Roux, 2010 (64)	Auditiva	79+80	Identificación, discriminación y test de Stroop	Palabras	Francés	Enfado, alegría	Uso en esquizofrenia
-	Ito, 2013 (149)	Auditiva	48	Discriminación, test de Stroop	Frases	Japonés	Emociones positivas o negativas	Uso en esquizofrenia
-	Iwashiro, 2013 (237)	Auditiva	40	Discriminación Tarea de escucha dicótica	Palabras	Japonés	Negativas, neutrales, positivas	Uso en esquizofrenia
-	Pinheiro, 2013 (89)	Auditiva	114	Identificación	Frases	Inglés	Alegría, enfado, neutral	Uso en esquizofrenia
-	Brazo, 2014 (210)	Auditiva	48+48	Discriminación	Frases	Francés	Alegría, enfado, tristeza	Uso en esquizofrenia 48 frases con contenido prosódico vs 48 sin contenido prosódico
	Müller, 2014 (238)	Auditiva y visual	30	Discriminación	Risas, gritos, bostezos	Inglés	-	Uso en esquizofrenia 30 imágenes de expresiones faciales alegres, neutrales y con miedo +10 caras borrosas
EMO	Razafimandimby, 2016 (73)	Auditiva	24+24	Identificación	Frases	Francés	Alegría, enfado, tristeza	Uso en esquizofrenia Formado por dos subtest: EMO y GRAM
Emotional Prosody test (subtest de Right Hemisphere Language Battery -RHLB-PL)	Pawelczyk, 2018 (239)	Auditiva	15	Identificación	Frases	Polaco	Alegría, enfado, tristeza	Creado para daño cerebral derecho Formado por 8 subtest, un subtest dedicado a la prosodia

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.2.5. Tratamiento de la prosodia afectiva en la esquizofrenia

Como se ha tratado de explicar anteriormente, la evidencia científica es consistente a la hora de establecer los déficits en el reconocimiento prosódico en los pacientes con esquizofrenia. De forma análoga sucede con el reconocimiento emocional y la CS en general (118). Los motivos por los cuales estos déficits son importantes, y han sido objeto de estudio en las últimas décadas, se pueden resumir en tres razones principales. En primer lugar, se trata de déficits presentes al inicio de la enfermedad y/o en fases prodrómicas, y persisten a lo largo de la misma. En segundo lugar, es una medida independiente a la neurocognición, a pesar de que puedan relacionarse o solaparse en algunas medidas. Finalmente, el significado clínico de este tipo de alteración se traduce en menores destrezas sociales en la comunicación interpersonal, con un mayor aislamiento del entorno social (45). Esto se puede ver reflejado en el estudio de Pinkham *et al.* (240), en el cual se estudió la influencia de la neurocognición y de la CS en las habilidades sociales de los pacientes con esquizofrenia, observándose que la neurocognición representa un 15% de la varianza, mientras que la CS suponía un 26% del total de predictores de las habilidades sociales (Figura 5). Por su parte, en el metaanálisis de Fett *et al.* (195), se encontró que la CS explicaba mejor la varianza en el funcionamiento en la comunidad (16%) que la neurocognición (6%) en sí misma.

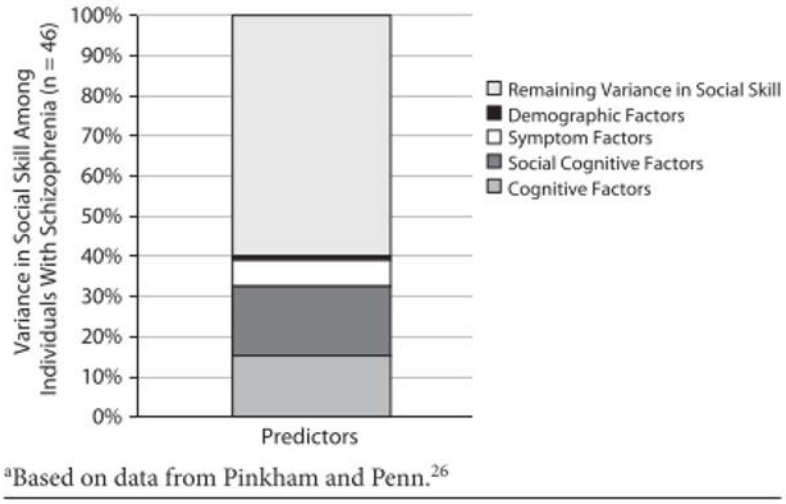


Figura 5. La CS predice las habilidades sociales en pacientes con esquizofrenia.
Fuente: *Pinkham A., "Social cognition in schizophrenia", The Journal of Clinical Psychiatry. 75(2),14-19, 2014. Physicians Postgraduate Press*. Copyright 2014.

La CS ha sido relacionada en numerosos trabajos con la funcionalidad, por su valor como medida predictora (138, 195, 241-243). La funcionalidad se define como capacidad de adaptación a las necesidades personales, familiares y sociales que posee un miembro adulto, productivo y sin enfermedad. Se valora a través de las actividades de la vida diaria y el funcionamiento en comunidad, de la capacidad para la resolución de problemas y de la adquisición de habilidades sociales o funcionamiento social (244).

También se ha establecido la asociación entre la percepción emocional y la funcionalidad, siendo la percepción emocional uno de los mediadores más frecuentes (196, 245). Su papel en el desarrollo de las habilidades sociales (240, 246-247), el funcionamiento en la comunidad (184, 191, 195), y la resolución de problemas ha sido constatado en diversos estudios (153, 184, 192).

Los déficits en la percepción prosódica también han demostrado ser relevantes para la funcionalidad de forma global, y en aptitudes más específicas como las habilidades sociales

(71, 106). Sus alteraciones producen malos entendidos, y respuestas sociales inapropiadas (192, 240). Se ha relacionado directamente el procesamiento auditivo primario con el funcionamiento social, de forma independiente a la cognición (248). En un estudio sobre el procesamiento auditivo temprano y funcionalidad, que aglutinó a un total de 1415 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, se examinó el procesamiento auditivo temprano, la cognición, la sintomatología negativa y el funcionamiento social. Se observó una relación entre el procesamiento auditivo y dicho funcionamiento, así como un efecto mediador de la cognición (249). Esto apoya la hipótesis del modelo *bottom-up*, donde los déficits en el procesamiento auditivo temprano contribuyen a la cognición alterada y reducen la funcionalidad (71, 249-250). De la misma forma se considera que dentro de la CS, las medidas más básicas (percepción emocional) son necesarias para el correcto funcionamiento de subdominios más complejos de la CS (251).

Otro de los modelos que relacionan la CS y el funcionamiento social es el expuesto por Couture *et al.* (252), que plantean esta relación como un proceso de varios pasos. Para responder de forma adecuada a una situación social, se debe inicialmente identificar una señal emocional (reconocimiento emocional), evaluar el contexto (percepción social), y realizar una inferencia sobre el estado mental de otra persona (ToM). En base a este proceso de evaluación, se desarrollará una respuesta adecuada al contexto. Si surgen fallos en alguna de las partes de este proceso, se obtendrá un comportamiento desadaptativo y una disfunción social.

En último término, el funcionamiento social alterado produce un impacto en la calidad de vida. Con ello predice el curso de la enfermedad, incluyendo recaídas y mal pronóstico. La disfunción social es, por lo tanto, una característica de la esquizofrenia que tiene importantes implicaciones en su desarrollo, curso y pronóstico (252-253).

Por todo ello, es de gran relevancia la búsqueda de tratamientos para mejorar el procesamiento auditivo temprano y la percepción emocional en el canal vocal. En la esquizofrenia, es fundamental desarrollar tratamientos que obtengan beneficios significativos sobre déficits cognitivos superiores (248, 254) y sobre el funcionamiento social (255).

Dentro del tratamiento para este tipo de déficits, existen diversas líneas de investigación. Una de ellas es la búsqueda de dianas farmacológicas. Este tema presenta un aumento importante de publicaciones en los últimos años, aunque hasta la fecha no se han presentado resultados que apoyen su introducción en la práctica clínica habitual. Los principales grupos farmacológicos han sido las hormonas hipotalámicas, las hormonas sexuales, los antipsicóticos, las anfetaminas u otros psicoestimulantes (256). La oxitocina ha sido el neuropéptido más estudiado en la literatura por su papel en el apego social (257), con resultados de eficacia variables (258-259) y resultados específicos en prosodia (260). El uso potencial como dianas de tratamiento en esquizofrenia del resto de los neuropéptidos también ha sido valorado (261). Por otro lado, se han realizado estudios sobre la optimización del tratamiento antipsicótico para una mejoría en la CS (199, 262). Otros estudios hablan de la introducción de tratamientos específicos, como la D-serina, que actúa sobre el receptor NMDA con la finalidad de mejorar la plasticidad cerebral (84), o las terapias combinadas con estimulación transcraneal (263-264).

En la actualidad, el tratamiento más desarrollado y que ha demostrado mejores resultados en las últimas décadas para estos déficits es la rehabilitación cognitiva. Junto con el resto de las intervenciones psicosociales y la detección precoz de los síntomas de la enfermedad, se plantea como la mejor opción para la disminución del impacto de los déficits en la CS en la esquizofrenia.

1.3. REHABILITACIÓN EN PROSODIA AFECTIVA Y ESQUIZOFRENIA

En las siguientes secciones se realiza una revisión del estado actual de uno de los objetos de estudio principales de esta Tesis: la rehabilitación en prosodia afectiva en la esquizofrenia. En la Sección 1.3.1 se describen los diferentes tipos de programas que existen, y en la 1.3.2 se explican las principales intervenciones de rehabilitación en reconocimiento prosódico. A continuación, en la Sección 1.3.3 se habla de los factores que se recogen en la literatura que predicen mejores resultados en los programas, y la 1.3.4 presenta las dificultades observadas en los programas actuales.

1.3.1. Clasificación de las intervenciones de rehabilitación en cognición social

Según la definición de la *Cognitive Remediation Experts Workshop* (Florencia, Italia, abril de 2010), la rehabilitación cognitiva[2] se define como el grupo de intervenciones basadas en el entrenamiento conductual, que tienen como objetivo mejorar los procesos cognitivos con la finalidad de la durabilidad y la generalización. El entrenamiento en CS es una intervención psicosocial en sí misma, que comparte elementos y se nutre de las intervenciones neurocognitivas, de los programas de habilidades sociales y de la terapia cognitivo-conductual (251).

Los programas que se encuentran en la literatura se pueden clasificar en función de los objetivos de la rehabilitación (251, 266-267):

- Intervenciones específicas en un subdominio de la CS. El reconocimiento emocional es el que presenta un mayor número de programas (251). Destacamos como ejemplo la herramienta *Training in Affect Recognition* (TAR) (268), que consiste en 12 sesiones de entrenamiento basadas en la identificación de los elementos prototípicos de las expresiones faciales de las emociones básicas, la integración de señales sobre la toma de decisiones rápidas, y la aplicación de la información recibida sobre las expresiones faciales ambiguas.
- Intervenciones integrales o completas. Se centran en uno o varios dominios de la CS, en ausencia de otros tratamientos psicosociales. El primer programa que se creó de este tipo fue el *Social Cognition Interaction Training* (SCIT) (269-270), consistente en una intervención grupal basada en 20-24 sesiones centrada en la percepción emocional, ToM y percepción social
- Intervenciones amplias, que integran el entrenamiento de aspectos en la CS junto con otras intervenciones (remediación neurocognitiva, entrenamiento de habilidades sociales...). El ejemplo a destacar es *el Cognitive Enhacement Treatment* (CET), que se centra en la CS, mediante 45 sesiones grupales semanales, y en la neurocognición, a través de 60 horas de ejercicios computarizados (271). Este programa incluye módulos de rehabilitación prosódica, pero no evalúa específicamente el impacto de la intervención sobre esta área.

Todos los programas mencionados han replicado mejorías en los dominios en los que se centran, y han sido utilizados para múltiples estudios hasta la actualidad. La literatura está dividida con respecto al tipo de intervención más efectiva: por un lado, se defienden las intervenciones específicas (267); por otro, las intervenciones amplias (11), o resultados similares entre específicas y amplias (266). Las intervenciones específicas se centran en entrenar una tarea, y se cuestiona la falta de transferencia del entrenamiento al funcionamiento

[2] A lo largo de la bibliografía, encontramos diferentes términos que hacen referencia a la rehabilitación cognitiva, como pueden ser entrenamiento cognitivo, remediación cognitiva, o rehabilitación cognitiva. Según Keshavan *et al.* (265), estos términos son intercambiables.

de la vida real. Por el contrario, las intervenciones integrales y amplias dificultan las conclusiones a la hora de atribuir una mejoría específica a una intervención concreta, dentro de la amplitud de dominios entrenados en cada intervención (272-273).

Otra forma de clasificar los programas actuales es a través de su diseño (274):

- Intervenciones "ensayo y error" (*drill and practice*), en las cuales el aprendizaje se asienta en la repetición de una tarea que gradualmente se vuelve más compleja. Presenta un mayor efecto en la neurocognición.
- Intervenciones "estrategia y error" (*drill and strategy*), con un aprendizaje basado en el uso concreto de una táctica a repetir. Es el más utilizado en el campo de la CS, con mayor efecto en la funcionalidad (275).

1.3.2. Intervenciones en reconocimiento prosódico en esquizofrenia

Los programas de rehabilitación cognitiva y de rehabilitación en CS para la esquizofrenia que se han diseñado a lo largo de las últimas décadas, no suelen incluir intervenciones para mejorar el reconocimiento prosódico. Cuando lo hacen, la percepción prosódica es un aspecto colateral o secundario dentro de la tarea rehabilitadora. En contadas ocasiones se evalúan de forma concreta los efectos de la intervención sobre esta variable (266, 276). A continuación, se repasarán los principales programas que incluyen la prosodia afectiva expresiva como parte de la intervención.

Entre los programas de intervención grupal, destacamos *el Cognitive Pragmatic Treatment*, donde se realiza una intervención basada en 20 sesiones de 30 minutos-1 hora, 2 veces a la semana de entrenamiento lingüístico, paralingüístico y extralingüístico, ToM y otras funciones cognitivas (277). Se recogen mejorías significativas en las funciones cognitivas valoradas a través de la batería ABaCo. El tamaño muestral es limitado (n=17) y no se observa una medida específica para la prosodia afectiva.

Se han descrito también programas de tratamiento multimodal, como el programa de Bechi *et al.* (247) basado en una intervención en la vía auditiva y visual. El programa se asienta sobre un entrenamiento grupal de una hora durante ocho semanas. Se empleó material audiovisual sobre interacciones sociales, unas con sonido y otras sin imagen. Uno de los objetivos del estudio era comparar ambas vías, valorando escalas de neurocognición, funcionamiento social y reconocimiento emocional. Los resultados mostraron una mejoría significativa en el canal específico entrenado para ambos grupos, así como un efecto extendido en el grupo de entrenamiento visual sobre la percepción auditiva.

Otro de los programas que incluye el reconocimiento prosódico en alguno de sus estudios es el TAR, mencionado previamente. Destacamos el trabajo de Wölwer *et al.* (279), en el que se plantean si el uso de TAR supone una mejoría en áreas no entrenadas directamente, como el reconocimiento prosódico, la ToM o el funcionamiento social, confirmándose una mejoría firme en el reconocimiento afectivo de forma global.

De la misma forma, en estudios posteriores del programa SCIT, se incluyeron medidas de reconocimiento prosódico. A pesar de que este programa ha presentado resultados óptimos significativos en funcionamiento social en ensayos clínicos controlados aleatorizados, los resultados del reconocimiento prosódico no fueron tan favorables (280-281). En el estudio de Bartholomeusz *et al.* (282), se recogen mejoras en el reconocimiento prosódico en un grupo de PEP. Sin embargo, se trata de un estudio no controlado. En el estudio cuasiexperimental de Roberts *et al.* (283), se reclutaron 31 pacientes con esquizofrenia y se aplicó el programa SCIT frente al tratamiento habitual. Se obtuvieron progresos en la percepción emocional facial y habilidades sociales, pero sin resultados significativos en el reconocimiento prosódico.

En ensayos clínicos aleatorizados controlados tampoco se encontraron mejoras significativas en el reconocimiento prosódico, ni al comparar los grupos sometidos a SCIT con el tratamiento habitual (284), ni al compararlos con otros programas que no incluyesen el tratamiento de habilidades en CS (285). En ninguno de los dos estudios hubo avances a nivel de otras medidas de CS o de funcionamiento social. Las muestras en estos trabajos son también de tamaño limitado, aunque destaca el estudio de Dark *et al.* (285), con una muestra de 120 participantes. En estos ensayos es llamativa la notable adherencia al programa. En Gordon *et al.* (284), el 85,7% de la muestra completó la intervención. Para favorecer la adherencia, otra medida fue la adaptación del programa a los servicios de salud mental de la comunidad (285). Para ello, se han planteado modificaciones sobre el diseño original, por ejemplo, a través de cambios en el número de sesiones y duración del programa (286), o por medio de un refuerzo atencional en la aplicación del programa (287-289). Estas estrategias demostraron mejorías en escalas de CS (incluida el reconocimiento prosódico), en comparación con otras medidas (refuerzos económicos o prácticas repetitivas).

En todos los estudios anteriormente citados se empleó como herramienta de valoración en el reconocimiento prosódico la escala BLERT, salvo en el de Bartholomeusz *et al.* (282), en el cual se aplicó la escala DANVA-2 (*Diagnostic Analisis of Nonverbal Accuracy*-2).

Por otro lado, el *Social Cognition Skills Training* (SCST) (290) fue diseñado a partir de los programas SCIT y TAR. El SCST amplía el número de dominios a entrenar (percepción emocional, ToM, percepción social y estilo atribucional), con 12 sesiones grupales de 1 hora de duración, divididas en 2 grupos de 6 sesiones. En el primer grupo, se trabaja la percepción de la emoción y la percepción social, centrándose en identificar las 6 emociones básicas tanto en el rostro como en la voz a través de fotografías digitales, clips de audios y clips de películas. En el segundo grupo de sesiones se trabaja sobre la atribución social y la ToM, por medio del estudio de la percepción de señales sociales y del contexto social.

En el estudio inicial de SCST se compararon 31 pacientes con esquizofrenia estable asignados bien aleatoriamente al SCST, bien a una intervención de control (entrenamiento en habilidades sociales, autocontrol, prevención de recaídas), durante 6 semanas (290). En las escalas de valoración cognitiva, de CS y de síntomas, se objetivó una mejoría significativa en la escala de percepción emocional. La valoración se realizó a través de la escala PONS (*Profile of Nonverbal Sensitivity*), que valora la percepción emocional a nivel audiovisual (291). La mejora observada no se hizo extensiva a otras medidas de CS. Según los autores, este hecho podría estar relacionado con la atención y con el tiempo que el entrenamiento emocional recibía en el programa.

Con la finalidad de comprobar la eficacia y la especificidad del programa SCST, se realizó un segundo ensayo clínico aleatorizado, con una muestra más amplia (n=68) (292). Se incrementó el tiempo de intervención a 24 sesiones durante 12 semanas, y se comparó con un grupo de control con tratamiento activo. Los resultados señalaron nuevamente una mejoría estadísticamente significativa en la percepción emocional en el grupo SCST, frente al resto de grupos, así como en la subsección de la escala MSCEIT (*Mayer-Salovey-Caruso Intelligence Test*) de manejo emocional.

Una de las líneas de investigación más consistentes es el desarrollo de programas computarizados para el entrenamiento en el canal acústico. En 2009, el grupo liderado por S. Vinogradov publicó el desarrollo del programa con módulos de entrenamiento auditivo computarizado *BrainHQ* (http://www.positscience.com), basado en una práctica repetitiva y adaptada individualmente, con un aumento progresivo de demandas auditivas de mayor complejidad, y reforzado por un sistema de recompensa (250). Los ejercicios consisten en reproducir estímulos auditivos que representan la organización acústica del habla, inicialmente

con representaciones abstractas, más drásticas y exageradas de la entonación, hasta adquirir de forma progresiva características más naturales y representativas del habla real. En este primer estudio, formado por 55 pacientes con esquizofrenia estable, se compara el grupo de tratamiento frente a un grupo control, entrenado durante un número equivalente de horas (50 h) en juegos de ordenador. En el grupo de tratamiento activo, se observan ganancias funcionales en cognición global, memoria de trabajo verbal, memoria y aprendizaje verbal. Sin embargo, no se recogen mejorías significativas en la CS. Una conclusión de este trabajo es que el procesamiento auditivo temprano, que presenta déficits en la esquizofrenia, puede estar relacionado con disfunciones cognitivas a un mayor nivel, por lo que es necesario entrenar estas deficiencias, con el objetivo de mejorar la velocidad y precisión del procesamiento de la información.

En la investigación de Biagianti *et al.* (254), perteneciente también a *Posit Science*, se entrenan 131 personas con esquizofrenia con 40 horas de un entrenamiento dirigido computarizado, centrado en el sistema auditivo, siguiendo la misma línea del anterior estudio. En este caso, en el módulo de entrenamiento, se pide a los participantes que identifiquen la dirección del cambio tonal en una secuencia de sonidos simples sucesivos, que podía ser o bien hacia "arriba" (de un tono bajo a uno alto), o bien hacia "abajo" (de un tono alto a otro bajo). El objetivo del ejercicio era mejorar la interferencia de señales sucesivas, lo que podría suponer una mejoría en la eficiencia del procesamiento auditivo. En los resultados, se encuentran progresos significativos en la velocidad del procesamiento auditivo en las primeras 20 horas de entrenamiento, seguidos de una fase de meseta. Los participantes que alcanzan dicha fase de forma más rápida muestran mayores efectos de transferencia a otros dominios cognitivos no entrenados (cognición global, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo verbal y visual, memoria visual y resolución de problemas).

En un siguiente estudio piloto se añaden a las 50 horas de entrenamiento auditivo computarizado, 12 horas de un entrenamiento específico en CS, centrado en la identificación emocional facial, percepción social y ToM (293). En los resultados, además de los avances en los aspectos neurocognitivos, se recogen también mejorías en sintomatología positiva, y en la CS (medida a través del MSCEIT, aunque sin incluir medidas específicas de prosodia). Se concluye que el entrenamiento neurocognitivo y de CS puede suponer mejoras a nivel neurocognitivo y en habilidades de CS más complejas. Los resultados deben ser interpretados con cautela dado el tamaño de la muestra (n=19).

Posteriormente, se presentó el programa *Socialville* (294). Este programa consiste en el entrenamiento a través de múltiples ejercicios dirigidos a la CS, desde la percepción emocional básica (auditiva y visual) y la percepción social, hasta tareas de mentalización de nivel superior, empatía y estilo autorreferencial. Consta de 19 sesiones, donde se incluyen 6 bloques con diferentes ejercicios de 10 minutos de duración. En este estudio, la muestra está compuesta por 17 pacientes jóvenes con esquizofrenia (18-31 años), estables, que realizan el programa de rehabilitación en línea desde casa o desde la clínica, durante 6-20 semanas. Se objetivan mejorías significativas a nivel cognitivo (velocidad de procesamiento, memoria de trabajo). Sin embargo, no se observan las mismas en las escalas de reconocimiento emocional.

En el siguiente estudio sobre *Socialville*, se incluyó una muestra mayor (n=108) y un uso más intensivo de la herramienta (40 sesiones de aproximadamente 42 minutos, con una frecuencia de 3-5 veces por semana, durante 8-12 semanas), utilizando en el grupo control el uso de juegos de ordenador (295-296). En este caso se evalúa la CS y el funcionamiento social, incluyendo una medida específica de prosodia afectiva (a través del test PROID (*PROsody IDentification*). A las 16 semanas se realizaron las primeras evaluaciones postintervención, presentando avances significativos en CS en el grupo de *Socialville*. En cuanto a las medidas

de funcionalidad, no hubo diferencias entre grupos, y se observaron mejorías con ambas intervenciones.

En el estudio de Fisher *et al.* (297) se utilizó *Socialville* en sujetos con psicosis de inicio reciente, con 40 horas de entrenamiento durante 8 semanas. Se constata mejoría en la cognición global, resolución de problemas y memoria verbal, así como una asociación entre la anticipación de la recompensa y una mejora en la velocidad de procesamiento. En otro estudio la muestra se centra en sujetos con psicosis crónica (n=111), donde se recoge tratamiento cognitivo intensivo y ejercicios en CS, estos últimos a través del programa *Socialville* (298). En los resultados se confirma una mejora significativa en percepción prosódica y en el procesamiento de recompensa.

Por último, al hablar de otro tipo de intervenciones psicosociales donde se recogen medidas específicas de prosodia afectiva, se destaca el estudio de Varga *et al.* (299), que compara diferentes abordajes psicosociales en esquizofrenia. En el trabajo se comparan grupos que tienen un coordinador de casos, frente a los que asisten a centros comunitarios y frente al tratamiento habitual. Se recogen mejoras en la prosodia afectiva en los participantes que asisten a un centro comunitario, así como en las puntuaciones del mismo grupo a los 6 meses. En la misma línea, la revisión sobre sintomatología negativa y su tratamiento recogen una mejora en el reconocimiento emocional tonal en los grupos en los que se trabajan las habilidades sociales (300).

Otra de las intervenciones destacables en los últimos años son los programas que trabajan con realidad virtual para las habilidades sociales, y producen mejorías a nivel psicopatológico, síntomas negativos y funcionamiento social (301). En este caso, se recogen medidas de tiempo empleado en una conversación a las cuatro semanas, así como una mejora a nivel de percepción emocional (con datos de reconocimiento emocional facial, no prosódico específicamente).

Para finalizar, tras la exposición de los principales programas de rehabilitación en reconocimiento prosódico, se constata la escasez de estas intervenciones. Su presencia en las revisiones sobre rehabilitación en CS también es limitada. A pesar de ello, es importante conocer estas revisiones, dado que muchos aspectos estudiados en otras áreas de la CS, podrían ser extrapolables al reconocimiento prosódico.

1.3.3. Factores predictores en los programas de rehabilitación en CS

En el estudio de los programas de rehabilitación en CS es destacable el análisis de los factores que favorecen la respuesta a las intervenciones. A pesar de que, en algunas revisiones, no hay un consenso claro (255, 10), en otros trabajos se especifican algunos factores que podrían ser predictores de una respuesta positiva:

- Factores relacionados con el tratamiento: el método computarizado frente a otro tipo de métodos, basado en prácticas repetitivas; el diseño del tratamiento de forma individualizada (302), la experiencia del clínico (303-304), o la intensidad de la intervención (304-305).
- Factores relacionados con el paciente: los factores culturales, la motivación basal, el estilo de aprendizaje o la habilidad para manejar el programa (251, 297, 304), y la edad temprana (306-308). Dentro de los factores cognitivos, la capacidad de atención mantenida (303, 307) y la reserva cognitiva preservada (303, 306).
- Factores relacionados con la enfermedad: según Medalia *et al.* (304), son los factores que menos influyen en el resultado del tratamiento. Los resultados son menos concluyentes. Por un lado, la mayor gravedad en la enfermedad, con mayor presencia de sintomatología basal asociada a una cognición inicial más deficiente, y mayor número de hospitalizaciones previas al tratamiento (255). Por otro, la presencia de

mayor cronicidad, que supone un mayor margen de mejora frente a la rehabilitación (309-310). Estos factores se contraponen a otros estudios, donde recogen como predictores los valores más bajos de PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) con bajos niveles de PANSS negativa y desorganizada, y menor severidad sintomática (307-308).

1.3.4. Limitaciones de los programas actuales

Como se ha comentado previamente, uno de los principales obstáculos de las herramientas para el entrenamiento del reconocimiento prosódico es la escasez de recursos validados. Esto puede deberse a una serie de limitaciones metodológicas ya mencionadas previamente, como el uso de muestras pequeñas, las condiciones cuasi experimentales, la falta de estandarización de las pruebas psicométricas, o la variabilidad de los instrumentos utilizados (11).

En relación con el diseño de las herramientas de rehabilitación prosódica, se deben considerar varias limitaciones. La más evidente es la variabilidad lingüística. Esto contrasta en parte con otros subdominios de la CS, como el reconocimiento facial, donde es común que las baterías puedan utilizarse de forma indistinta en grupos de población que se expresen en diferentes idiomas. Esta barrera ha sido abordada por diferentes estudios mediante el uso de tonos, o a través de lenguajes "inventados" que transmiten los contenidos afectivos, como la estrategia empleada, por ejemplo, en la escala de valoración *Geneva Vocal Emotion Expression Stimulus* (101). Adicionalmente, los programas de rehabilitación buscan mejorar las condiciones de la vida real. Para lograr esta generalización, parece intuitivo acercar el ejercicio rehabilitador lo más posible a las habilidades que el paciente tiene que practicar en la vida real.

Por otro lado, para garantizar la homogeneidad de las sesiones de los programas, es necesario que los estímulos vocales sean replicables y reproducibles, por lo que los programas deberían emplear métodos que garanticen estas condiciones. Los métodos computarizados podrían ser una opción más favorable, frente a otros tipos de intervención.

Otra de las limitaciones que se observa en el diseño de programas con elevada autonomía o en programas de larga duración es una elevada tasa de abandono (266). Entre el 20 y el 37% de los participantes abandonan los programas (295, 298, 311). Los autores señalan como posibles responsables la falta de atractivo del producto, la falta de motivación del participante, o la falta de percepción de mejorías durante la rehabilitación (10). En algunos estudios tratan de limitar la pérdida de participantes mediante una retribución económica (281, 291, 295), un seguimiento exhaustivo presencial por parte del personal (280) o telefónico (294-295).

Una vez terminado el programa, otra de las limitaciones que se recogen en las diferentes intervenciones es el mantenimiento de las mejorías alcanzadas tras la rehabilitación. Algunos estudios han abordado esta cuestión, realizando valoraciones postintervención, en tiempos muy variables y con medidas variables. Se han realizado valoraciones a la semana postintervención (288), a los tres meses (248), cuatro meses (284), seis meses (250, 298, 312), al año, a los dos años (78) y tres años postratamiento. Los resultados son diversos, aunque en gran parte de los estudios revisados hablan del mantenimiento de las mejorías postintervención (57, 248, 255, 284, 312-314). Es necesario continuar investigando la durabilidad de los resultados postratamiento, así como consensuar y estandarizar la temporalidad de estos resultados.

Por último, el entrenamiento en la percepción prosódica, en la CS y en la cognición en general, tiene como fin último mejorar la funcionalidad y la calidad de vida de los participantes. A pesar de que la evaluación de estas variables se ha ido incorporando en los últimos años, se recogen todavía en un reducido número de trabajos. Tras la revisión realizada, se objetiva que las intervenciones específicas centradas en una tarea (como la rehabilitación del reconocimiento prosódico), suelen tener resultados muy limitados en la funcionalidad (4, 11). En

contraposición, el uso de estos programas de intervención, dentro de una rehabilitación psiquiátrica más amplia, supone un mayor tamaño de efecto en la funcionalidad, frente a los que se aplican sin otras medidas adicionales (10, 274, 303). Esta idea está en probable relación con que la suma de aspectos a rehabilitar puede alcanzar de una forma global una mejora en la funcionalidad.

1.4. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con la información expuesta anteriormente, se concluye que la CS y los subdominios que la conforman son relevantes para rehabilitar la funcionalidad (4, 195), así como para mejorar la calidad de vida de los pacientes con trastornos psicóticos (316). Uno de los dominios menos estudiados de la CS es la transmisión de las emociones a través de la voz, una herramienta fundamental para la comunicación social, que está también alterada en la esquizofrenia (183). Algunas hipótesis plantean que, para mejorar los subdominios de la CS de primer orden (ToM, percepción social), es necesario tratar los subdominios más "primitivos", como los aspectos relacionados con el reconocimiento de las emociones (251). Preservar el reconocimiento emocional en el canal vocal es importante en sí mismo, y necesario para el desarrollo de otras habilidades cognitivas más complejas.

En la actualidad, el único tratamiento eficaz del que disponemos para los déficits cognitivos es la rehabilitación cognitiva (309). Sin embargo, los programas que incluyen medidas o intervenciones específicas para el reconocimiento prosódico son, en el momento actual, muy limitadas y, en el caso del idioma español, prácticamente inexistentes. Algunos de los motivos se han mencionado previamente, y se destaca la falta de estandarización de pruebas psicométricas que permitan la comparabilidad entre los estudios y el avance de esta área de conocimiento.

Esta Tesis Doctoral se centra, en primer lugar, en la búsqueda de una escala de evaluación del reconocimiento prosódico en pacientes con esquizofrenia, y, en segundo lugar, en el desarrollo de una nueva intervención en CS, específica en rehabilitación prosódica. La finalidad última es continuar ampliando las estrategias de rehabilitación, que permitan establecer mejorías en las interacciones sociales de las personas con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Para el desarrollo de esta Tesis, se han planteado una serie de hipótesis y objetivos, generales y específicos, sobre el diseño y la adaptación de herramientas de prosodia afectiva en los trastornos psicóticos. Se añaden, además, las publicaciones en que se abordan cada uno de ellos. Estos artículos de investigación han sido incluidos en el índice de publicaciones presentado al inicio de esta Tesis.

2.1. HIPÓTESIS GENERALES Y ESPECÍFICAS

De acuerdo con lo expuesto en el Capítulo 1, la hipótesis general de esta Tesis es que la selección y la creación de herramientas de evaluación y de intervención específicas en el reconocimiento prosódico permitirá obtener mejorías en este aspecto en pacientes con trastornos psicóticos.

2.1.1. Hipótesis específicas

- La escala *Reading the Mind in the Voice – Spanish Version* (RMV-SV), de utilidad para evaluar el reconocimiento prosódico en pacientes con trastornos del espectro autista, presentará características psicométricas similares en la población con esquizofrenia, en ausencia de otras herramientas similares en la actualidad (A1).
- La escala RMV-SV presentará diferencias significativas en el reconocimiento prosódico entre el grupo de pacientes con esquizofrenia y un grupo control sin patología (A1).
- La intervención específica con los programas *Voices* y *Voices 2* será efectiva para mejorar el reconocimiento prosódico en personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo clínicamente estables, con mejorías en la escala de reconocimiento prosódico tras la intervención, frente a las valoraciones iniciales (A2 y A3).
- El diseño del programa *Voices* y *Voices 2* será de fácil aplicabilidad y uso, y bien aceptado por los usuarios (A2 y A3).
- El programa *Voices 2* presentará un mantenimiento de mejorías tras la intervención, en comparación con un grupo de control activo (A3).

2.2. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

A continuación se recogen los objetivos generales y específicos que se abordan en las diferentes publicaciones de esta Tesis.

2.2.1. Objetivos generales

- Valorar la utilidad de la herramienta de evaluación del reconocimiento prosódico RMV-SV para pacientes con esquizofrenia, en ausencia de otras herramientas similares en español, en la actualidad (A1).
- Evaluar la eficacia del programa de intervención específico en reconocimiento prosódico *Voices* (A2), y su versión optimizada *Voices 2* (A3).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.2.2. Objetivos específicos

- Analizar los factores sociodemográficos y clínicos asociados a las diferencias prosódicas observadas en el RMV-SV, entre el grupo esquizofrenia y el grupo control sin patología (A1).
- Comparar las características de la prosodia afectiva a través de la herramienta RMV-SV en un grupo de personas con esquizofrenia, frente a la población sana (A1).
- Evaluar las mejorías en reconocimiento prosódico postintervención en el programa *Voices* y *Voices 2*, frente a la evaluación preintervención (A2 y A3).
- Evaluar la percepción subjetiva del usuario sobre los programas *Voices* y *Voices 2* (A2 y A3).
- Evaluar el mantenimiento de los beneficios de *Voices 2* en un periodo breve tras la suspensión de la intervención (A3).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3 HERRAMIENTAS METODOLÓGICAS

Con el fin de comprobar las hipótesis presentadas en esta Tesis Doctoral, se han llevado a cabo tres estudios clínicos diferentes, entre 2016 y 2021, en los cuales se han obtenido conclusiones interesantes. Describiremos en este Capítulo la metodología empleada en cada uno de ellos, presentando los resultados obtenidos y su discusión en las siguientes Secciones.

Inicialmente, y de forma previa al comienzo de los estudios, se realizó una revisión de las principales fuentes bibliográficas para conocer el estado actual del tema y el marco de actuación, tanto de las escalas de valoración del reconocimiento prosódico, como de las intervenciones en rehabilitación prosódica en los trastornos psicóticos. Posteriormente, se diseñó el protocolo metodológico. Existen una serie de aspectos comunes en todos los estudios, en lo que se refiere a criterios de inclusión y exclusión en los estudios, ética, instrumentos de medida y análisis, y algunas particularidades propias de cada investigación. Describiremos todos los aspectos a continuación.

3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron sujetos que accedieron voluntariamente a participar a través de la firma de un consentimiento informado escrito. Todos los participantes presentaron edades entre los 18 y 65 años (salvo en A2, hasta 60 años).

En el grupo de casos del estudio RMV-SV (A1), y en las muestras de los programas *Voices* (A2 y A3), los participantes presentaron diagnósticos de esquizofrenia o de trastorno esquizoafectivo, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), estaban clínicamente estables, y realizaban seguimiento por el servicio de Psiquiatría (en el caso del estudio RMV-SV con seguimiento farmacológico no modificado en los últimos tres meses), con un CI mayor de 70 y sin comorbilidades psiquiátricas, neurológicas o auditivas severas (o de consumo de tóxicos en activo, excepto nicotina en el caso de A2 y A3). Se excluyeron sujetos que presentasen una discapacidad legal por un trastorno mental.

En el grupo de controles del estudio A1, se incluyeron participantes que declararon no presentar patología mental, historia de daño cerebral severo o trastorno neurológico.

3.2. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Los tres estudios han sido aprobados por el Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense (Código de registro: 2016/407, 2016/548 y 2019/530) y, en el caso de *Voices* 2, también por el Comité de Ética de la Investigación de Euskadi (Código de registro PI2019192). Pueden consultarse las autorizaciones en el Anexo 8.

Los trabajos han sido diseñados respetando las reglas de buena práctica clínica y los principios éticos de investigación médica de la Asociación Médica Mundial, que se reflejan en la Declaración de Helsinki y sus modificaciones posteriores. Las tres investigaciones respetan la normativa europea y estatal en materia de protección de datos, en particular la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de 1999, sobre Protección de Datos Personales, la posterior Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de 2018, sobre Protección de Datos Personales, y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo, Reglamento General de Protección de Datos (RGPD), de 24 de mayo de 2016. Todos los pacientes incluidos fueron informados adecuadamente sobre el propósito de los estudios, y se les pidió que firmaran un consentimiento

informado. La capacidad de los pacientes para comprender la voluntariedad de los estudios fue evaluada por los investigadores, mediante el empleo de una entrevista clínica.

Los estudios cumplen con la normativa vigente en Materia de Propiedad Intelectual, de acuerdo con el Real Decreto Legislativo 1/1996 de 12 de abril.

En el caso de las investigaciones que se desarrollaron como ensayos clínicos aleatorizados (A2 y A3), fueron inscritas en un registro internacional de ensayos clínicos:

A2: https://doi.org/10.1186/ISRCTN10712315

A3: https://doi.org/10.17605/OSF.IO/G95C4

3.3. INSTRUMENTOS Y MEDIDAS

En lo que se refiere a las herramientas y medidas utilizadas en todos los trabajos, se citan las siguientes:

- Datos informativos: a través de la entrevista clínica y de la revisión del historial clínico electrónico, se completó un cuestionario de datos sociodemográficos generales y clínicos.
- *Reading the Mind in the Voice – Spanish Version* (RMV-SV): esta escala de reconocimiento de la prosodia afectiva está compuesta por 33 ítems, en los que se reflejan fragmentos de un discurso entonados con diferentes emociones complejas, y asociadas a cuatro respuestas posibles que el participante tiene que escoger. Es de fácil y rápida aplicación (10-15 minutos). Fue validada para el trastorno por espectro autista en inglés (234, 317) y posteriormente traducida al español (235).
- *Kaufman Brief Intelligence Test* (K-BIT): se trata de un test de cociente intelectual, aplicable a personas desde los 4 a los 90 años. Presenta una medida de cociente verbal y no verbal. Se utilizó dicha escala por su sencilla y breve aplicación (15-30 min) (318).
- *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS): instrumento específico de medida de síntomas en la esquizofrenia. Presenta una subescala de síntomas positivos, negativos y de psicopatología general (319).
- Encuesta de satisfacción del usuario: en el caso de las investigaciones en las que se emplearon los programas de intervención *Voices*, se les entregó a los usuarios una encuesta autoaplicada, donde se responde en una escala tipo Likert a preguntas como comprensión del programa, utilidad, entretenimiento, o facilidad de comprensión (320).
- Calculadora de equivalencias antipsicóticas: dada la falta de consenso entre las equivalencias de dosis entre los diferentes antipsicóticos, se utilizó la equivalencia a un miligramo de clorpromazina como medida estándar. Para ello se realizó una revisión de las equivalencias entre medicaciones antipsicóticas que incluyesen a los últimos fármacos del mercado y a las formulaciones inyectables, creando una herramienta calculadora de equivalencia de dosis que se empleó en los tres artículos (321-324).

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Con el fin de alcanzar resultados que permitan extraer conclusiones acordes con los objetivos en cada uno de los estudios efectuados, se realizaron los siguientes análisis:

- Análisis descriptivo, en el que se analizaron las variables sociodemográficas y clínicas de las muestras, y de los subgrupos de los diferentes estudios.
- Cálculo de probabilidades, empleando la distribución binomial. Se utilizó principalmente para el cálculo de respuestas esperadas por azar en la valoración del test RMV-SV (únicamente en A1).

- Test Shapiro-Wilk o test Kolmogorov-Smirnov, para conocer la normalidad de la muestra, para menos de 50 o más de 50 datos, respectivamente (únicamente en A2 y A3)
- Test paramétrico Chi-cuadrado y no paramétrico F-exacta de Fisher, para estudiar la asociación entre variables no categóricas.
- Test paramétrico t de Student y no paramétrico U de Mann-Whitney, para comparar las medias de muestras independientes (únicamente en A2 y A3).
- Análisis de regresión lineal, para comparar los grupos pre-post intervención con el programa *Voices* (únicamente en A2).
- Análisis de regresión múltiple, para establecer la relación que se establece con una variable (únicamente en A1).
- Análisis del coeficiente de correlación de Pearson, para conocer correlación entre variables de relevancia (únicamente en A1).
- Test no paramétrico de Wilcoxon, para valorar los cambios temporales en RMV-SV y PANSS pre-post intervención en el caso del programa *Voices 2* (únicamente en A3).
- Estadístico de Cohen para estimar el tamaño del efecto de una variable (únicamente en A3).

Se especifican a continuación las características particulares para cada una de las investigaciones desarrolladas. Todos los trabajos estudian el reconocimiento de emociones en la esquizofrenia a través de la prosodia. Se han expuesto siguiendo el orden temporal más lógico, a pesar de que no coincide con la cronología de la publicación de los estudios. Inicialmente se expone el estudio sobre la herramienta de valoración RMV-SV (A1) y, posteriormente, los estudios de la primera y segunda versión del programa de rehabilitación *Voices* (A2 y A3).

3.5. RMV-SV: VALORACIÓN DEL RECONOCIMIENTO EN PROSODIA AFECTIVA EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

Tipo de estudio

En este trabajo se diseñó un estudio para evaluar las características psicométricas de la escala RMV-SV en el reconocimiento prosódico en población con trastornos psicóticos. Para ello se realizó un estudio observacional, tipo caso-control, retrospectivo y multicéntrico, en el que participaron un total de 125 sujetos. Se explicarán brevemente algunos aspectos del estudio. Pueden consultarse todos los detalles en la publicación A1 (Anexo 9).

Población

El grupo de casos, formado por 62 personas con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, fue reclutado de distintos centros de rehabilitación psicosocial en Ourense, Vigo y A Coruña. El grupo control (63 personas), en este caso personas sin patología, fueron voluntarios provenientes de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá en Madrid.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Recogida de datos

Se recogieron datos sociodemográficos básicos y clínicos (a través de la escala PANSS), CI (a través del test K-BIT) y reconocimiento prosódico (con la escala RMV-SV). En los controles sanos, se recogieron los mismos datos, a excepción de la PANSS.

3.6. PROGRAMA *VOICES*: RECONOCIMIENTO EN PROSODIA AFECTIVA EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

Se especifican a continuación algunos detalles de los estudios desarrollados empleando la herramienta *Voices*, la cual será también descrita en profundidad en esta Sección para una mejor compresión de los estudios. La información completa se pueden encontrar en los artículos A2 y A3 (Anexo 9).

3.6.1. *Voices*

Tipo de estudio

En esta investigación se desarrolló y evaluó la primera versión del programa *Voices*. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado a simple ciego, multicéntrico, que seleccionó pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, clínicamente estables.

Población

Los participantes (n=53) fueron reclutados de dispositivos donde se realiza una intervención basada en la rehabilitación psiquiátrica, como hospitales de día o centros de rehabilitación psicosocial (Hospital de Día de Psiquiatría del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol y Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, la residencia Ceboliño en Ourense, y de los centros de rehabilitación psicosocial "Saúde Mental Ferrol, Eume e Ortegal" en Ferrol, y APEM en Carballo, ambos en A Coruña). Tras el reclutamiento, la muestra fue aleatorizada en grupos balanceados en cada centro.

Recogida de datos

Se realizó una valoración a toda la muestra que incluyó la recogida de datos sociodemográficos y clínicos, CI (K-BIT), estado psicopatológico (PANSS) y reconocimiento prosódico (RMV-SV). El grupo de tratamiento activo realizó ocho sesiones en total con el programa *Voices*, que se aplicó dos veces a la semana, durante 30 minutos. El grupo control continuó realizando su tratamiento psicosocial habitual. Tras la intervención, se realizó una nueva valoración para conocer el estado prosódico de todos los participantes, y una encuesta de satisfacción para la valoración de la intervención, en aquellos participantes del grupo que llevaron a cabo el entrenamiento con *Voices*.

3.6.2. *Voices 2*

Tipo de estudio

Se evaluó la eficacia de la segunda versión del programa *Voices* (llamado *Voices 2*), rediseñado a partir de las deficiencias observadas en la primera versión del programa. Se realizó un diseño similar al estudio previo, con un nuevo ensayo clínico aleatorizado, a simple ciego y multicéntrico, con pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo clínicamente estables.

USC

Población

Los participantes (n=44) pertenecían a centros de rehabilitación psicosocial "Saúde Mental Ferrol, Eume e Ortegal" en Ferrol y APEM Carballo en A Coruña, Centro de Rehabilitación Psicosocial Nueva Vida en Madrid y Agifes en Donostia-San Sebastián, Guipúzcoa. Todos los pacientes acudían a diario a dispositivos de rehabilitación desde el medio

ambulatorio. La muestra fue aleatorizada en grupos balanceados en cada centro. Los investigadores fueron ciegos a la aleatorización.

Recogida de datos

Como en el ensayo clínico anterior, el grupo de tratamiento activo realizó dos sesiones por semana de treinta minutos de duración cada una, con un total de ocho sesiones. La diferencia en este ensayo radicó en que el grupo de control realizó una tarea activa ideada como placebo, utilizando para ello el programa gratuito *on-line Lyrics Training* (https://es.lyricstraining.com), orientado al aprendizaje de idiomas por medio de canciones, no específico en reconocimiento emocional. Se llevó a cabo el mismo número de sesiones, duración y frecuencia que el grupo de intervención. En este estudio también se realizó una recogida de datos sociodemográficos y clínicos inicial, junto con una valoración del CI (K-BIT), estado de reconocimiento prosódico (RMV-SV) y clínico (PANSS). Tras la intervención, ambos grupos fueron evaluados a nivel clínico (PANSS), reconocimiento prosódico (RMV-SV), y se realizó una encuesta de satisfacción con la intervención de *Voices 2* solo en el grupo de tratamiento. Finalmente se recogieron de nuevo medidas de reconocimiento prosódico en toda la muestra (de nuevo a través de la RMV-SV), un mes tras finalizar la intervención, a fin de evaluar la duración de los cambios.

3.6.3. Diseño de la intervención: el programa *Voices*

Previamente al desarrollo del primer ensayo clínico, se creó la herramienta *Voices*, basada en el reconocimiento de la prosodia afectiva. *Voices* forma parte de las intervenciones disponibles en la página web del programa *e-Motional Training* (http://www.e-motionaltraining.com), una plataforma destinada a la rehabilitación *on-line* de la CS y de las habilidades sociales para personas con esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno del espectro autista, o trastorno límite de la personalidad (Figura 6). Los participantes pueden entrar en la página web a través de un usuario y clave personal, y mediante diferentes juegos autoaplicados, que presentan una gamificación y un *feedback* para el usuario, se pueden entrenar diferentes aspectos cognitivos. Los juegos disponibles en esta plataforma evaluados hasta el momento han demostrado su eficacia tras la intervención (325-327).



Figura 6. Página principal de *e-Motional Training*.
Fuente: Reimpreso de la página web, con permiso de Fundación Biomédica Galicia Sur, copyright original 2018.

El programa *Voices* se inicia con la escucha automática de una frase de un discurso aleatorio, con un contenido léxico neutro (por ejemplo, "Hoy es miércoles", "El trato ya está cerrado", "Ya llegaron con sus tambores"), y un tono emocional específico. Al escuchar dicha frase, se observarán en la pantalla diferentes opciones de respuesta en las que se recogen diferentes emociones (Figura 7). Al señalar una respuesta, el programa informa sobre si la opción elegida es correcta o incorrecta, dando de esta forma un *feedback* al usuario (Figura 8). Tras ello, se presenta automáticamente el siguiente fragmento para escuchar. Los fragmentos pueden ser escuchados tantas veces como el usuario necesite. No hay un tiempo límite para contestar, aunque una vez contestado, no puede volverse atrás. Una vez finalizado el juego, se recogen los puntos obtenidos por el usuario (Figura 9). En cada sesión, se escuchan entre 15 y 45 fragmentos en *Voices*, y 15 fragmentos en todas las sesiones de *Voices 2*. Los fragmentos se suceden de forma aleatoria y las opciones de respuesta han sido previamente balanceadas para disminuir el número de aciertos por azar.



Figura 7. Desarrollo del programa *Voices*. Pantalla de inicio.
Fuente: Reimpreso de la página web, con permiso de Fundación Biomédica Galicia Sur, copyright original 2018.

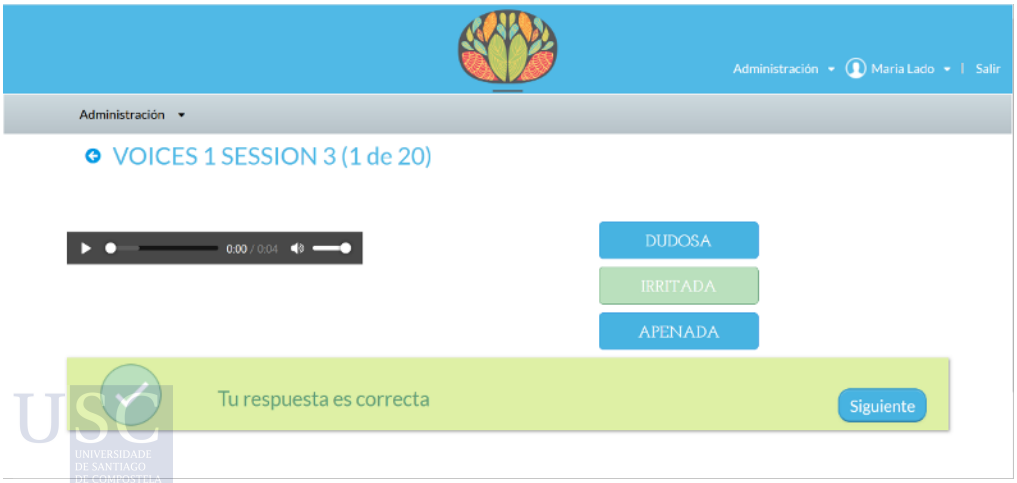


Figura 8. Desarrollo del programa *Voices*. Pantalla tras responder a la pregunta de forma correcta.
Fuente: Reimpreso de la página web, con permiso de Fundación Biomédica Galicia Sur, copyright original 2018.

Las sesiones presentan una dificultad gradual. En *Voices*, el número de fragmentos es menor en las primeras sesiones. Se presentan dos opciones de respuesta, principalmente con emociones

simples y dicotómicas (alegría-tristeza, enfado-miedo, asco-neutral). El número de opciones de respuesta se amplía progresivamente a tres o cuatro opciones, y se añaden emociones complejas. En esta versión se observó que, en las sesiones que presentaban un mayor número de fragmentos (30-45 fragmentos), el usuario presentaba mayores dificultades para mantener la atención, por lo que en *Voices 2* el número de fragmentos se volvió estable en 15 fragmentos por sesión. Dado que la intervención se mantiene en el tiempo total (20-30 minutos), no es esperable que esto influya en la eficacia de la intervención.



Figura 9. Desarrollo del programa *Voices*. Pantalla de cierre final mostrando puntuación acumulada de las diferentes sesiones.
Fuente: Reimpreso de la página web, con permiso de Fundación Biomédica Galicia Sur, copyright original 2018.

Para la construcción de los fragmentos en *Voices*, se contó con un actor y una actriz de origen gallego que participaron de forma desinteresada. Se seleccionaron 100 frases simples de contenido neutro, expresadas en un tono emocional simple o complejo, y se relacionaron con dos, tres o cuatro opciones de respuesta. Para seleccionar las opciones válidas, se construyó una presentación mediante el empleo de software de presentación de diapositivas, que fue testada con 20 evaluadores independientes (11 mujeres y 9 hombres). Se seleccionaron aquellas frases que presentaron una concordancia superior al 70%. Posteriormente se realizó una nueva presentación con las frases que superaron esta concordancia, y esta nueva versión fue aplicada a una muestra de 164 controles sanos voluntarios, reclutados en la facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela (101 mujeres y 63 hombres, con edades comprendidas entre los 19 y 44 años). En esta ocasión, se limitó el tiempo de respuesta a 10 segundos por pregunta. La duración total de la prueba fue de aproximadamente 14 minutos. Se seleccionaron las 63 frases que obtuvieron una concordancia mayor o igual al 80%. Estas oraciones fueron incluidas en la plataforma web de *e-Motional Training*, y utilizadas para configurar la primera versión del programa.

En *Voices 2* se repitió la estrategia empleada. Se grabaron 80 nuevos fragmentos con un actor y una actriz de doblaje voluntarios, en esta ocasión no gallegos, concretamente con acento castellano y latinoamericano. Se buscaba con ello diversificar las variedades de castellano para facilitar su difusión y comprensión a nivel global. Cada fragmento grabado fue relacionado con dos, tres o cuatro emociones simples o complejas, a seleccionar de manera forzada, y se construyó un nuevo test accesible de nuevo desde la plataforma *on-line* de *e-Motional Training*. Se facilitaron los datos de acceso al test a 105 alumnos de la Universidad de Santiago de

Compostela (39 hombres y 66 mujeres, con edades comprendidas entre 20 y 32 años). De forma análoga a lo ocurrido en la primera versión del programa, se seleccionaron aquellos fragmentos que presentaron una concordancia superior al 80%, resultando nuevamente un total de 63 fragmentos. En los fragmentos no seleccionados (n=17), se modificaron las respuestas y se reevaluaron en una población sana de similares características (134 alumnos sanos procedentes de la Universidad de Santiago de Compostela, 53 hombres y 81 mujeres entre los 19 y los 42 años). Se repitió de nuevo el proceso, y se seleccionaron los fragmentos con una concordancia mayor o igual al 80%. En total, se añadieron 73 fragmentos de audio que, junto con los fragmentos de la primera versión del programa, suman un total de 136 fragmentos que conforman *Voices 2*. El aumento de fragmentos supuso una mayor diversificación de opciones en la aleatorización, y la disminución de la repetición de los fragmentos a escuchar en cada una de las sesiones.

En la primera versión del juego se observó que los usuarios presentaban dificultades a la hora de entender algunas de las emociones complejas recogidas en el juego. Esto podía suponer un peor rendimiento, que podríamos atribuir de forma errónea a un fallo en el reconocimiento prosódico, cuando en realidad se podría tratar de un problema de comprensión léxica. Por ello, en la segunda versión del juego se añadió un glosario emocional (Figura 10), que explica los términos más complejos incluidos en el programa, accesible de nuevo desde la página web de *e-Motional Training*, en concreto desde la sección de Manual de usuario.

Este glosario se generó tratando de evitar la circularidad de las definiciones. Se cumplieron dos requisitos fundamentales en la estructura de cualquier definición: 1) el principio de transparencia: "los componentes de la definición estarán siempre representados por palabras más comprensibles (corrientes y conocidas) que la representada por el definido"; y 2) el principio de autosuficiencia: "estas palabras más comprensibles han de ser entradas dentro del mismo diccionario a fin de evitar las pistas perdidas" (328). Conseguir este doble objetivo en el léxico de contenido emocional es particularmente complejo, existiendo una rama de la lingüística específica que se ocupa de la definición y traducción de las expresiones emocionales a nivel transcultural para lo que utiliza el denominado *Natural Semantic Metalanguage* o NSM (329).

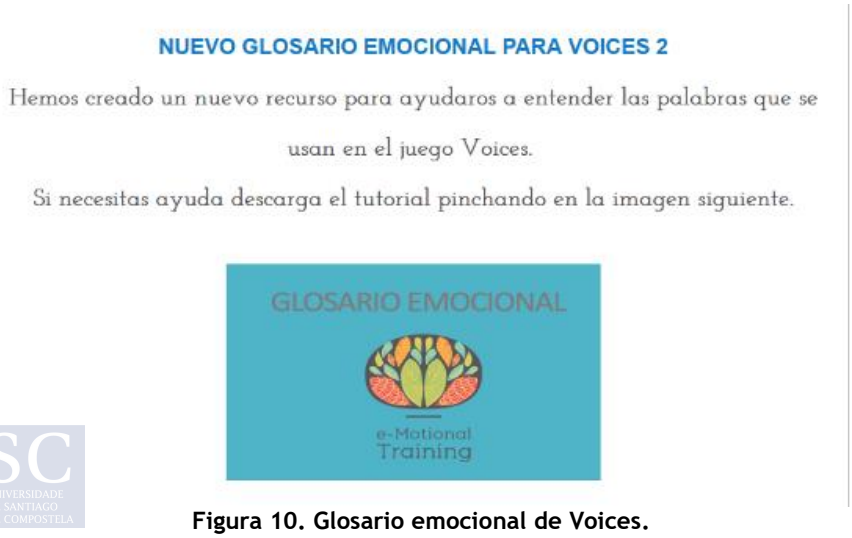


Figura 10. Glosario emocional de Voices.
Fuente: Reimpreso de la página web, con permiso de Fundación Biomédica Galicia Sur, Copyright original 2018.

El NSM es una aproximación a las emociones humanas a través del metalenguaje, usando una gramática y unos conceptos universales, expresados en un lenguaje "neutral"

(http://https://nsm-approach.net). Se basa en la evidencia de que existe un pequeño grupo de "unidades léxicas" básicas, que representan conceptos estables en todos los idiomas del mundo. Este grupo de unidades léxicas se emplea como una herramienta que permite describir palabras y construcciones gramaticales más complejas, como sucede con los términos emocionales. A través del NSM, las emociones complejas se pueden comparar de forma independiente al lenguaje y a la cultura. Esto se traduce en una explicación clara, precisa e inteligible para una persona sin formación especializada. Se han encontrado aplicaciones en varias áreas de la lingüística y la adquisición de idiomas. Ha sido aplicado recientemente en el ámbito de la salud mental, en patologías como el autismo, ampliando modelos cognitivos que permitan una mejor comprensión de los contextos complejos (330). Otros campos de la medicina, como el modelo de la medicina narrativa, cuyo objetivo es buscar una comunicación eficaz y facilitar compresión por parte de los pacientes, en este caso a través de las fórmulas simples que ofrece el NSM, también lo han empleado recientemente (331).

Para crear este glosario emocional se ha contactado con los creadores del NSM a través de su plataforma web, en particular con la profesora María Auxiliadora Barrios Rodríguez, del Departamento de Lengua Española y Teoría de la Literatura, Facultad de Filología de la Universidad Complutense de Madrid. Gracias a su colaboración, dedicación e interés en este proyecto ha sido posible elaborar este glosario emocional.

El glosario emocional resultante es un archivo de presentación de diapositivas donde se recogen los términos emocionales complejos en orden alfabético y se puede utilizar durante el juego. El usuario puede o bien leer la definición, o bien escucharla mediante una grabación que se activa en la propia presentación. Un ejemplo puede ser el siguiente: "Desconfiado: cuando alguien es desconfiado, no se siente bien ante alguien o ante algo. Siente que alguien o algo puede ser malo para él. Cuando alguien es desconfiado nunca confía en otras personas; como cuando un comercial quiere regalarle algo a alguien y esa persona piensa: este comercial no quiere algo bueno para mí, quiere algo bueno para él". En la encuesta de satisfacción del usuario, se añade una pregunta específica para valorar la ayuda de este material complementario.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4 RESULTADOS

Se presentan a continuación los resultados de las tres publicaciones que conforman esta Tesis. En la Sección 4.1 se realiza una síntesis de los resultados de cada una de las publicaciones. Inicialmente se expone el estudio de la herramienta de valoración del reconocimiento en prosodia RMV-SV (A1), y posteriormente, los estudios de la primera y segunda versión del programa *Voices* (A2 y A3).

La Sección 4.2 presenta los resultados obtenidos en el estudio A1, incluyendo una descripción de las características sociodemográficas y clínicas de la muestra y el análisis de las variables principales de dicho trabajo. Dada la similitud de su metodología y la posibilidad de comparar los resultados, los resultados relativos a *Voices* y *Voices 2* se han sintetizado en los apartados de la Sección 4.3.

4.1. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

A1. Lado-Codesido M, Sánchez-Reales S, Caballero-Peláez C, Iglesias M, Lado MJ, García-Caballero A, Lahera G. Reconocimiento de las emociones a través de la prosodia en español en personas con esquizofrenia. Actas Españolas de Psiquiatría 2021; (pendiente de publicación, aceptado).

En este artículo se realiza un estudio sobre la herramienta de reconocimiento de la prosodia afectiva *Reading the Mind in the Voice – Spanish Version* (RMV-SV) en una muestra de pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, clínicamente estables (n=62), frente a un grupo control sin patología (n=63). Se valoraron las características sociodemográficas, clínicas, el CI y el rendimiento en la escala RMV-SV. El grupo de casos presentó diferencias significativamente más bajas en las puntuaciones de RMV-SV, frente al grupo control. En 17/22 de las respuestas erróneas, los enunciados contenían emociones negativas. Se observó una correlación positiva entre RMV-SV y el CI, e inversamente proporcional entre la RMV-SV y la PANSS, principalmente en la subescala negativa, y la edad.

A2. Lado-Codesido M, Méndez Pérez C, Mateos R, Olivares JM, García Caballero A. Improving emotion recognition in schizophrenia with "VOICES": An on-line prosodic self-training. PLoS One. 2019 Jan;14(1):e0210816. doi: 10.1371/journal.pone.0210816.

En este artículo se describe un ensayo clínico aleatorizado, a simple ciego, multicéntrico, con 53 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo clínicamente estables, que acudían habitualmente a un centro de rehabilitación psicosocial. Se aleatorizó y dividió la muestra en un grupo de intervención, que realizó una rehabilitación en reconocimiento prosódico con el programa *Voices* durante un mes, frente a un grupo control. Ambos grupos continuaron con su tratamiento habitual en rehabilitación. El grupo de intervención con *Voices* presentó diferencias significativas en la escala de reconocimiento prosódico tras la rehabilitación, frente al grupo control. El grupo de intervención calificó el programa *Voices* como fácil de entender y entretenido.

A3. Lado-Codesido M, Rey Varela RM, Larios Quiñones M, Martínez Agulleiro L, Ossa Basanes J, Martínez Querol M, Mateos R, Spuch C, García-Caballero A. Voices 2: Improving prosodic recognition in schizophrenia with an online rehabilitation program. Front Psychol. 2021 Dec;12:739252. doi: 10.3389/fpsyg.2021.739252.

En este artículo se optimizó la herramienta *Voices*, mediante la ampliación de los recursos disponibles y la creación de una herramienta de consulta autónoma para los términos emocionales complejos, disponible durante la intervención (llamada "glosario emocional"). Se creó así el programa llamado *Voices 2*. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego, multicéntrico, con 44 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, clínicamente estables y que acudían a un centro de rehabilitación psicosocial de forma habitual. Se aleatorizó la muestra generando un grupo intervención, que completó el programa *Voices 2* durante un mes, frente al grupo control activo, que realizó un programa de entrenamiento musical, no específico en CS. Los resultados, al comparar el grupo control y el grupo intervención, no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la medida de reconocimiento prosódico. Al comparar temporalmente la escala pre-post intervención, sí se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el grupo intervención, que no estaban presentes en el grupo control. Similares resultados se observaron en la escala preintervención y un mes postintervención en el grupo intervención. La valoración subjetiva de *Voices 2* fue similar a la de la primera versión, añadiendo puntuaciones elevadas en la facilidad de uso, el entretenimiento, la utilidad y la conveniencia del glosario emocional.

4.2. ESTUDIO RMV-SV

4.2.1. Caracterización de la muestra

En cuanto al análisis descriptivo de la muestra de este estudio, el grupo control (n=63) está compuesto por una población joven (M=19,8±4,1), frente a la mayor edad (M=40,0±11,7) del grupo de casos (n=62), también llamado grupo SQZ. Presenta un porcentaje de mujeres y hombres balanceado. El 100,0% de los controles y el 64,0% del grupo SQZ superaron la educación secundaria. En cuanto al CI, a pesar de que existen diferencias significativas entre grupos, ambos presentan puntuaciones en rango de normalidad para el CI total. Se puede destacar el CI no verbal, donde el grupo SQZ presenta puntuaciones por debajo de la media normal (M=88,8±18,8) (Tabla 3).

Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, tanto en las variables sociodemográficas, como en las puntuaciones totales del K-BIT ($p<0,001$) y sus subescalas (ambas $p<0,001$). Con la finalidad de controlar estas variables, se llevaron a cabo dos análisis de regresión lineal múltiple. En un primer modelo se incluyó la edad, el CI verbal y el grupo; por otro lado, la edad, el CI no verbal y el grupo. En ambos modelos se añadió el género y el nivel de estudios, que no fueron significativos. En el modelo del CI no verbal, tampoco fue significativa la edad.

En cuanto a las características específicas del grupo SQZ, se observó un diagnóstico principal de esquizofrenia (91,9%), y el 75,8% no presentaron diagnósticos asociados. Las dosis medias de clorpromazina fueron de 985,7± 638,1 mg. Se diferenció el tipo de antipsicótico, con el 93,5% de antipsicóticos con perfil atípico. El uso de medicación oral fue mayoritario (63,0%), frente al uso inyectable (37,0%), y por último un uso combinado en el 32,2% de los casos. Los valores de PANSS total fueron de 54,8±17,5) con una PANSS positiva de 13.0±5,43, negativa de 20,9±8,14, y de psicopatología general de 28,6±9,1 (Tabla 3).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 3. Datos sociodemográficos y clínicos de los grupos del estudio RMV-SV.

	GRUPO CONTROL				GRUPO SQZ			
	N	**Media**	**Rango**	**%**	**N**	**Media**	**Rango**	**%**
Edad	63	19,8±4,1	18-43		62	40±11,7	19-63	
Femenino				63,4				45,1
Masculino				36,6				54,9
Nivel educativo								
Primaria								32,2
Secundaria				100				64,5
Desconocido								3,2
Ocupación								
Activo				6,3				4,9
Inactivo								87
Estudiante				93,7				4,9
Actividad marginal								3,2
Estado civil								
Soltero/a				98,4				85,5
Casado/a				1,6				6,4
Viudo/a								1,6
Separado/a								6,4
Convivencia								
Solo/a				1,6				6,2
Con padres				85,7				56,5
En pareja				1,6				8
Con hermanos				11,1				4,8
Otros								24,2
CI total		104,7±8,4	74-119			98,7±28,1	70-201	
CI verbal		106,5±8,5	80-122			96,6±15,6	72-132	
CI no verbal		105,8±10,7	54-119			88,8±18,8	61-123	
Diagnóstico								
Esquizofrenia					57			91,9
Trastorno esquizoafectivo					5			8,1
Otros diagnósticos psiquiátricos								
F9-F19					9			14,5
730-F39					1			1,6
F40-F49					1			1,6
F60-F69					3			4,8
F90-F98					1			1,6
Sin otros diagnósticos					47			75,8
Equivalencia a CPZ								
APS típicos					4	985,7±638	25-3050	6,5
APS atípicos					58			93,5
Formulación								
Sólo oral					39			63,0
Sólo inyectable					23			37,0
Inyectable+oral					20			32,2
PANSS								
Positiva						13±5,4	7-33	
Negativa						20,9±8,1	7-46	
PG						28,6±9,1	16-54	
Total						54,8±17,5	30-100	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.2.2. Resultados de las variables principales

En relación a la variable principal del estudio, la escala de valoración prosódica RMV-SV, se observó que todos los participantes del grupo SQZ y control, salvo un participante de cada grupo, superaron el número de respuestas correctas por azar en la RMV-SV (12 puntos, $p < 0,05$, test binomial) de la escala.

Por otro lado, en la comparación del RMV-SV entre grupos se demostraron diferencias estadísticamente significativas con puntuaciones mayores en el grupo control frente al SQZ ($p < 0,001$). Al analizar los resultados por ítem de respuestas, 17 de los 22 ítems de respuestas que se puntuaron como significativamente erróneas presentaban enunciados que contenían emociones con valencias negativas. En cuanto al género, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos de estudio.

Por último, en este estudio se realizó una correlación de Pearson entre la escala RMV-SV y otras variables de interés. En el grupo SQZ, se observó una correlación positiva entre el CI y la RMV-SV (0,43), que también estuvo presente en las subescalas de CI verbal (0,41) y no verbal (0,47). Por otro lado, los valores de la PANSS presentaron una correlación negativa con la puntuación de la escala RMV-SV, principalmente con la PANSS negativa (-0,20). En cuanto a la edad, la correlación con el grupo SQZ también fue negativa (-0,30). En el caso de los controles, las correlaciones observadas fueron más débiles que en el caso del grupo SQZ.

4.3. ESTUDIOS *VOICES* Y *VOICES 2*

4.3.1. Caracterización de la muestra

La muestra del trabajo de *Voices* (A2) estuvo formada por 53 participantes, con una edad media de 40,9±12,1. El 52,0% de los participantes fueron hombres y el 48,0%, mujeres. El 90,0% fueron diagnosticados de esquizofrenia, y el 76,0% no presentaron comorbilidades psiquiátricas asociadas. La media de la equivalencia a clorpromazina del tratamiento antipsicótico habitual fue de 1008,30±652,75 mg.

En el estudio *Voices 2* (A3), con 44 participantes iniciales (41 finales), la edad media fue de 43,2±1,3, con un 61,0% de los participantes varones frente al 39,0% de las participantes, mujeres. El 87,4% fueron diagnosticados de esquizofrenia. En este artículo se recogió el dato de la duración de la enfermedad, de 19,34±1,4 años. La media de la equivalencia a clorpromazina del tratamiento antipsicótico habitual fue de 971,76±197,33 mg.

Los resultados de la muestra global con las características sociodemográficas, clínicas y valoración neuropsicológica previas a la intervención del estudio *Voices* y *Voices 2* se recogen en la Tabla 4.

En ambos estudios, las muestras entre el grupo intervención y el grupo control resultaron ser homogéneas, sin presentar diferencias estadísticamente significativas en los datos sociodemográficos, o clínicos, con un $p<0,05$. A diferencia del estudio de *Voices*, en el estudio de *Voices 2*, además de la duración de la enfermedad, se recogió la medida de la lateralidad, y se excluyó la recogida de psicofármacos que no fuesen antipsicóticos.

En cuanto a las características neuropsicológicas recogidas (valores de CI, estado clínico y RMV-SV), en ambos artículos se recogen estos datos de forma diferenciada entre el grupo control e intervención. No existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos en estas variables ($p>0,05$), por lo que ambos estudios son homogéneos frente a la intervención.

Tabla 4. Características sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas de la muestra de los estudios *Voices*.

	Voices (n=53)	***Voices 2*** (n=41)
Características demográficas		
Género	52,0%	61,0%
Masculino	48,0%	39,0%
Femenino		
Edad, años±SD	40,93±12,06	43,22±1,3
Ocupación		
Activo	6,0%	31.7%
Inactivo	88,0%	68.3%
Estudiante	4,0%	-
Actividades marginales	2,0%	-
Nivel educativo		
Sin estudios primarios	8,0%	-
Estudios primarios	22,0%	26,8%
Estudios secundarios	62,0%	73,2%
Estudios universitarios	4,0%	-
Desconocidos	4,0%	-
Estado civil		
Solteros	84,0%	95,1%
Casados	6,0%	4,9%
Viudos	2,0%	-
Separados	8,0%	-
Convivencia actual		
Solo	8,0%	7,3%
En familia (padres, pareja, hermanos)	64,0%	58,6%
Otros	28,0%	34,1%
Características clínicas		
Diagnóstico		
Esquizofrenia	90,0%	87,8%
Tx esquizoafectivo	10,0%	12,2%
Diagnósticos asociados		
No diagnósticos	76,0%	63,5%
Trastorno por uso de sustancias (no activo)	10,0%	19,5%
Trastornos del ánimo	2,0%	-
Síntomas somáticos o trastornos relacionados	2,0%	4,9%
Trastornos de la personalidad	8,0%	7,3%
Trastornos del neurodesarrollo	2,0%	2,4%
Trastornos obsesivo-compulsivo	-	2,4%
Equivalencia a clorpromazina, mg±SD	1008.3±652.7	971.76±197.3
Tratamiento oral, mg.	632.6±548.2	-
Tratamiento inyectable, mg.	972.0±476.5	-
Benzodiacepinas	Sí: 44,0% No: 56,0%	- -
Antidepresivos	Sí: 52,0% No: 48,0%	- -
Estabilizadores del humor	Sí: 18,0% No: 82,0%	- -
Duración de la enfermedad, años±SD	-	19,4±1,4
Lateralidad	-	Diestro: 90,2% Zurdo: 9,8%

SD: desviación estándar

4.3.2. Resultados de las variables principales

En el estudio del programa *Voices*, el grupo de intervención presentó resultados estadísticamente significativos (p<0,05) de RMV-SV tras la intervención, frente al grupo de control (Figura 11). En el caso de *Voices 2*, no hubo diferencias significativas entre grupos, pero sí se recogieron estas en los diferentes estados temporales de la escala RMV-SV al compararla pre y postintervención en el grupo control, que no estaba presente en el grupo de intervención (Figura 12).

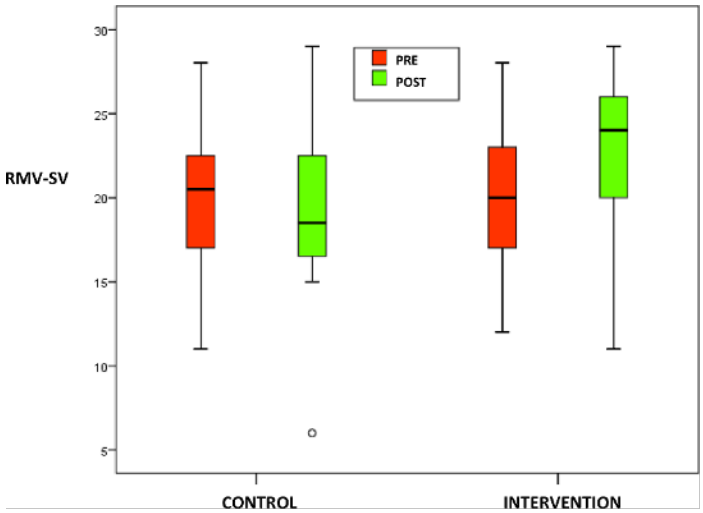


Figura 11. Resultados escala RMV-SV en grupo control e intervención pre y postintervención con *Voices*.
Reimpreso desde PLOS ONE, bajo licencia CC BY.

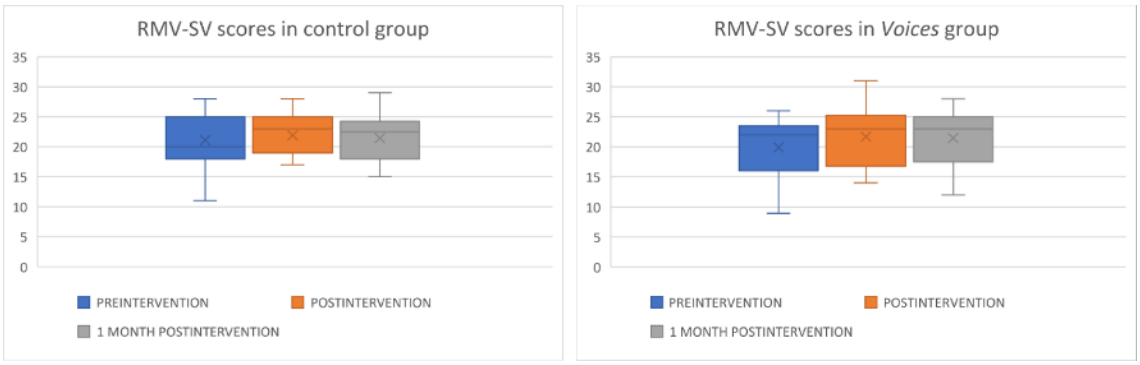


Figura 12. Resultados de las escalas RMV-SV en el grupo control e intervención pre, postintervención y un mes postintervención en el programa *Voices 2*.
Reimpreso desde Frontiers in Psychology, bajo licencia CC BY.

En el caso del trabajo relacionado con *Voices 2* también se añadió una medida de durabilidad de los beneficios obtenidos, evaluando la RMV-SV un mes tras la suspensión de la intervención, con resultados significativos en relación con RMV-SV preintervención (p>0,05) en el grupo de intervención con *Voices 2*. Estas diferencias no se observaron en el grupo de control. De igual modo que en las medidas postintervención, al comparar las medidas del RMV-SV un mes después de la intervención de ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

De forma adicional, en el artículo de *Voices 2* se recogieron valores postintervención de la escala PANSS que, al ser comparados con los valores de estado clínico al inicio, no presentaron

diferencias estadísticamente significativas en el grupo intervención, ni diferencias entre grupos ($p>0,05$).

Por último, en ambos estudios se aplicó una encuesta de satisfacción del usuario tras la intervención con el grupo intervención para valorar la herramienta. En ambos estudios se observó que el programa *Voices* y su adaptación posterior ha sido valorada positivamente en varios ítems de respuesta. En el caso de *Voices*, destacó la facilidad para entender la herramienta y el entretenimiento, con una media superior de 4 sobre 5 puntos en el 80,0% de los participantes del grupo *Voices*. En el caso de *Voices 2*, también destacó la facilidad para entender la herramienta, el entretenimiento, la utilidad, y el uso del glosario emocional, con una mediana superior a 4 sobre 5 puntos en todos estos ítems.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5 DISCUSIÓN

5.1. DISCUSIÓN DE LA HIPÓTESIS Y DEL MÉTODO

Uno de los objetivos generales de esta Tesis fue valorar la escala de reconocimiento prosódico RMV-SV, en ausencia de otras herramientas similares en español. En el primer artículo (Anexo 9) se llevaron a cabo los objetivos específicos planteados. Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas, clínicas y de reconocimiento prosódico a través de la herramienta RMV-SV, en una muestra de personas con esquizofrenia, frente a una muestra de controles sin patología mental. La falta de homogeneidad entre grupos limitó su comparabilidad.

Por otro lado, se analizaron las puntuaciones globales del test, y las puntuaciones desglosadas por los ítems de respuesta, que fueron significativamente menores en el grupo de participantes con esquizofrenia, frente a los controles sanos. En el desglose de resultados por ítems, se observó que los errores observados en el grupo clínico se produjeron en mayor número en las respuestas con valencias negativas (en 17 de 22 respuestas).

El otro objetivo general de esta Tesis fue evaluar la eficacia de un programa de intervención específica en reconocimiento prosódico en esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Este objetivo se llevó a cabo en los dos siguientes artículos (Anexo 9). El segundo artículo de esta Tesis describe el programa de rehabilitación prosódica *Voices*. Al realizar una intervención con este programa, se observaron mejorías significativas en las puntuaciones de la escala RMV-SV, frente al tratamiento habitual que se proporciona en los centros de rehabilitación psicosocial. La muestra fue de pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo clínicamente estables. En el tercer y último artículo se describe la versión optimizada del programa de rehabilitación prosódica, *Voices 2*, en el que se vuelve a comparar el programa mejorado, en este caso con respecto a un grupo de control activo, al que se sometió a una intervención no específica en reconocimiento prosódico. Aunque no se objetivaron mejoras en la comparación entre grupos, sí se objetivaron diferencias pre-post intervención en el grupo al que se aplicó *Voices 2*.

Para cumplir el objetivo de la evaluación de la percepción subjetiva del usuario, en ambas versiones del programa se realizó una encuesta de satisfacción tras el uso de la herramienta. El programa *Voices* fue valorado de forma positiva, y considerado comprensible y entretenido. En el caso de *Voices 2*, los usuarios evaluaron de forma adicional el programa como útil, y la introducción del glosario emocional fue también valorada como adecuada. Este tipo de escalas de valoración subjetiva han sido empleadas en otros programas de rehabilitación (294, 301, 332). La percepción subjetiva del usuario, así como el *feedback* recibido durante la rehabilitación pueden contribuir de forma positiva a la adherencia al programa (255). Por todo ello, podemos concluir que el programa *Voices*, y su versión optimizada *Voices 2*, parecen ser eficaces de cara a mejorar el reconocimiento de emociones en el habla, siendo además percibido de forma positiva por los usuarios a los que va dirigido.

Por último, otro de los objetivos específicos fue la duración del efecto tras el uso del programa. En el tercer artículo, donde se describe *Voices 2*, se incluyó la valoración del reconocimiento prosódico un mes después de la finalización de la intervención. Se objetivaron mejorías al mes de la intervención con respecto a la evaluación preintervención. Estos cambios no se observaron en el grupo control, por lo que podrían ser atribuibles al programa *Voices 2*.

El mantenimiento de mejorías tras el programa es uno de los fines de la rehabilitación cognitiva. Otros estudios recogen resultados favorables, aunque los periodos evaluados difieren mucho entre los estudios (desde un día, a los tres años postratamiento) (251, 312-313, 333). En el metaanálisis de Nijman *et al.* (334), que analiza 46 estudios aleatorizados de entrenamientos en CS, se sostiene que existe esta mejora en el medio plazo, pero con menores resultados que los alcanzados en la valoración inmediatamente posterior a la intervención.

En relación con la metodología de los estudios clínicos, se han planteado dos diseños diferentes. En primer lugar, el diseño del estudio RMV-SV es un estudio observacional, tipo caso-control, retrospectivo y multicéntrico, en el que participaron un total de 125 sujetos. En este estudio se realiza un análisis descriptivo de la herramienta de RMV-SV en la esquizofrenia. Se trata de un estudio exploratorio, con resultados favorables para la herramienta y similares a otros grupos de patología (trastorno del espectro autista). Sería de interés realizar un estudio de validación de esta escala, donde se evalúen las características psicométricas en cuanto a fiabilidad, validez, sensibilidad y factibilidad, para la esquizofrenia u otros trastornos psicóticos (335).

En segundo lugar, las investigaciones relacionadas con los programas *Voices* se realizaron a través de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, a simple ciego. Se considera que el ensayo clínico aleatorizado es la herramienta más adecuada para testar estudios de intervención, y la que presenta una mayor consistencia dentro de la jerarquía de la evidencia científica. De cara a mejorar la metodología del estudio en *Voices 2*, se añadió un grupo de control con entrenamiento activo, lo que implica un mayor rigor metodológico. En el caso de *Voices 2*, se planteó un diseño del estudio con una muestra superior a 57 participantes. Dada la situación de pandemia mundial a causa del COVID-19 en marzo del 2020, no fue posible la participación de todos los centros propuestos, por lo que el tamaño de la muestra se vio reducida a 44 participantes. A pesar de que la muestra de los estudios pueda resultar pequeña (en *Voices*, n=53; en *Voices 2*, n=44), este tamaño muestral es aproximado a otros estudios similares, que presentan un número medio de 45 participantes (266).

En cuanto a los datos psicométricos evaluados, en los tres estudios se ha valorado el reconocimiento prosódico por medio del RMV-SV, y el cociente intelectual a través del K-BIT. El RMV-SV, como veremos a continuación es una herramienta de fácil aplicación, y accesible. El K-BIT, por su parte, tiene características similares. Ambos instrumentos no requieren entrenamiento especializado y pueden evaluarse en un período de tiempo breve (de 10-30 minutos), lo que facilita en gran medida la valoración psicométrica por parte del equipo investigador.

A la hora de diseñar los dos ensayos clínicos, en ambos artículos se ha mantenido estable el número y el tiempo de las sesiones de trabajo. Esto permite comparar de una forma más clara los resultados de los dos estudios de intervención entre sí. Por otro lado, persiste la incógnita en la bibliografía actual respecto a cuál es el número de sesiones mínimo necesario para producir mejorías (302), con gran disparidad en el número y la duración de las sesiones entre los diferentes programas de rehabilitación (251). La comparabilidad entre intervenciones de rehabilitación en CS es compleja, dada la falta de estandarización de las pruebas y la heterogeneidad de las intervenciones (266).

Hay que destacar la adherencia al plan de investigación inicial diseñado para la Tesis Doctoral (Anexo 1), en el que se describen los objetivos que finalmente se llevaron a cabo, y se amplificó al adaptar la herramienta de valoración RMV-SV.

Se mantuvo también el plan descrito a nivel metodológico, aunque no se pudo cumplir el calendario previsto, por diversos motivos (tiempos de publicación, diseño de la herramienta, pandemia COVID-19…).

Por todo ello, la adaptación de herramientas de evaluación, como la escala RMV-SV, y el diseño de nuevas estrategias de intervención, como los programas *Voices*, son relevantes por dos motivos principales. El primero de ellos es la escasez de herramientas descritas en esta área del conocimiento. El segundo motivo es la creciente evidencia que se ha reunido sobre los déficits del reconocimiento prosódico y su relación con la funcionalidad social en los trastornos psicóticos (71, 106, 196, 249).

5.2. DISCUSIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS

5.2.1. Reconocimiento de las emociones a través de la prosodia en español en personas con esquizofrenia

Dentro de las variables sociodemográficas recogidas en este estudio, son destacables las diferencias existentes entre el grupo de casos y de los controles. El grupo de casos estuvo compuesto por participantes con esquizofrenia y/o trastorno esquizoafectivo que provienen de centros de rehabilitación psicosocial y hospitales de día, con una edad media de 40,0±11,7 años, y en su mayoría con estudios secundarios. El grupo de los controles fueron participantes sin patología mental y presentaron una edad media de 19,0±4,1 años, y todos cursaban estudios universitarios. Ambos grupos estaban balanceados en género. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en la comparación entre grupos. En la literatura revisada, se recogen dos principales metaanálisis que revisan 17 y 29 estudios sobre prosodia y esquizofrenia, respectivamente (6, 183), y en ninguna de ellas se recogen diferencias significativas entre los factores sociodemográficos como posibles moderadores dentro del reconocimiento prosódico.

La heterogeneidad observada entre estas variables de los grupos de estudio trató de controlarse mediante dos análisis de regresión lineal múltiple. De igual forma, para futuros estudios sobre la escala RMV-SV, convendría comparar grupos de estudio homogéneos, o el uso de muestras emparejadas por edad, género y CI, que permitan dotar de mayor consistencia a los resultados del estudio.

Otra variable relevante, como el CI, presentó parámetros de normalidad en ambos grupos, pero también presentó diferencias significativas entre los grupos de estudio. El CI ha sido valorado en algunos estudios como el cofactor más influyente en el reconocimiento prosódico (135, 185), aunque en los metaanálisis anteriormente citados no se presenta como un factor de influencia (183), o no se estudió como un factor moderador (6). Es necesario seguir profundizando en cual es la relación entre los aspectos cognitivos en la enfermedad.

Los resultados obtenidos reflejan una mayor dificultad a la hora de reconocer los ítems que contienen emociones negativas. Este resultado se ha replicado en otros estudios de la literatura (70, 157, 159, 210-211), y existen varias teorías que podrían explicar el motivo. Se ha descrito que la similitud entre las emociones negativas supone una mayor dificultad de cara a su discriminación (336). También se ha postulado que la desregulación dopaminérgica presente en la psicosis podría producir alteraciones en la asignación de relevancia a los estímulos, lo que provocaría una interpretación anómala y negativa de estímulos neutros o irrelevantes (337). Vogel *et al.* (336) recogen la idea de que en las escalas de valoración suele haber mayor presencia de emociones negativas, lo que podría suponer un sesgo, siendo lógico al haber un mayor número de ítems que presenten una mayor alteración. En el reciente metaanálisis de Gong *et al.* (212), se analizaron 18 estudios con un total de 615 pacientes con trastornos psicóticos y 488 controles sanos, donde se concluye un efecto moderado en el reconocimiento de la tristeza, enfado, miedo, asco, sorpresa y alegría en personas con esquizofrenia frente a

controles sanos, con una correlación positiva entre la sintomatología negativa, y las emociones negativas.

En cuanto a los estímulos neutrales, el metaanálisis de Gong *et al.* (212) recoge un efecto moderado en relación a las deficiencias observadas al estudiar los estímulos neutrales, basándose en 16 estudios que lo analizan. Sin embargo, en nuestro artículo, en uno de los ítems de la escala RMV-SV en los que se refleja una emoción neutral, el resultado presentó un número estadísticamente significativo de aciertos en el grupo esquizofrenia frente al grupo control (concretamente el ítem 9: "esto es muy divertido, Ana". Opciones de respuesta: A) sarcástica, B) sorprendida, C) resignada, D) despreocupada). Este dato fue replicado en los artículos de la versión anglosajona y española de la escala con el trastorno del espectro autista (317, 234-235). Esto podría tener relación con que las personas con esquizofrenia tengan mayores alteraciones para reconocer los estímulos emocionales que los neutrales, al presentar menor carga emocional (70, 93, 185, 214, 237), o con el hecho de que la sorpresa sea una emoción simple. Para aclarar esta cuestión, podrían ser de interés estudios más específicos sobre el reconocimiento de estímulos neutrales y sus diferencias con los emocionales.

Al analizar de forma detallada la escala RMV-SV, se destaca la presencia de ítems que recogen emociones simples y complejas. Las emociones complejas presentan una mayor preservación de recursos cognitivos a la hora de ser transmitidas, y se presentan de forma cotidiana en la vida diaria (47). Por este motivo, es llamativo que las escalas de reconocimiento prosódico creadas hasta la fecha presenten en su mayoría solo emociones simples (Tabla 2). La escala RMV-SV recoge emociones complejas, por lo que se considera de mayor utilidad a la hora de valorar la repercusión real del reconocimiento prosódico.

Por otro lado, se estudió la correlación entre la escala RMV-SV y la PANSS con sus subescalas, el CI y la edad. En los resultados del grupo con esquizofrenia, se observó una correlación positiva entre peores puntuaciones de reconocimiento prosódico y mayor sintomatología negativa en la PANSS, que es congruente con la literatura previa (120, 209). La correlación también fue positiva entre el CI y la RMV-SV. Aunque los resultados han de ser interpretados con cautela, a partir de este resultado se hipotetizó que los individuos que presenten un CI verbal más limitado podrían presentar mayores dificultades para el reconocimiento prosódico, al no tener un buen dominio del léxico emocional. Por ello, reforzar el conocimiento de los términos emocionales complejos (a través del glosario emocional que se creó para el estudio *Voices 2*), podría ayudar a solventar estos déficits relacionados con el CI verbal, y no con el reconocimiento emocional. En último lugar, se demostró una correlación positiva entre la RMV-SV y la edad, que es acorde con la literatura, si tenemos en cuenta las edades de adultos jóvenes de la muestra (90).

Como se señala en el artículo, los resultados principales obtenidos en población con esquizofrenia son similares a los obtenidos en autismo, tanto en la versión anglosajona, como en la versión española de la escala (234-235). Esto apoyaría la hipótesis del fenotipo continuo entre el trastorno del espectro autista y la esquizofrenia. Se considera que ambos son trastornos del neurodesarrollo que comparten características sociales, conductuales, clínicas, de imagen y genética, con diferentes magnitudes; y más específicamente también comparten déficits en la CS (338-339). Por este motivo, también parecería viable plantear que las herramientas existentes en autismo podrían ser útiles en esquizofrenia, y viceversa.

La RMV-SV es la primera herramienta que valora el reconocimiento prosódico a través de emociones complejas y simples en esquizofrenia en el idioma español. Su validación en castellano ha sido el punto de partida de esta Tesis, siendo un trabajo relevante, dada la necesidad de desarrollar escalas útiles y fácilmente accesibles, automatizadas y de rápida aplicación, que permitan la comparabilidad entre estudios. El estudio de la escala RMV-SV ha

permitido evaluar la herramienta como útil en la valoración de la prosodia, así como el desarrollo de los siguientes ensayos clínicos aquí presentados.

5.2.2. Investigaciones relacionadas con los programas *Voices*

El perfil sociodemográfico en ambos experimentos con el programa *Voices* fue similar, probablemente por ser el perfil más habitual de asistencia a los centros de rehabilitación psicosocial y a los hospitales de día de salud mental convencionales. Los participantes presentaron edades próximas a los 40 años, se encontraban inactivos desde el punto de vista laboral, y presentaban un nivel de estudios secundarios. En su mayoría eran solteros que convivían con sus familias o en recursos residenciales. El número entre mujeres y hombres en ambos estudios fue balanceado, y no se realizaron determinaciones separadas por género. Es probable que el grado de inactividad laboral y el nivel de estudios secundarios guarden relación con el tiempo transcurrido desde el debut de la enfermedad. Este dato fue evaluado en el estudio de *Voices 2*, con un tiempo de duración de la psicosis de 19,3±1,4 años. Según la revisión sistemática de Grant *et al.* (266), el perfil habitual del participante en programas de rehabilitación en CS es el de un varón, con una edad media de 36 años, con asistencia ambulatoria, y con una duración de la enfermedad entre 3 y 19 años (media de 13,4 años). El hecho de que nuestras muestras sean algo mayores en edad tiene probablemente que ver con el tipo de estructuras de rehabilitación más frecuentes en nuestro país, y su dependencia de las asociaciones de familiares. A este tipo de recursos, al igual que pasa con los hospitales de día, los pacientes acceden solo cuando llevan tiempo dentro del circuito de asistencia de salud mental. Este hecho debería hacernos reflexionar sobre si las intervenciones de rehabilitación están llegando a los usuarios con esquizofrenia de nuestro país en el momento más adecuado.

A nivel clínico, en ambos estudios se observa un predominio diagnóstico de esquizofrenia (alrededor del 90% de las muestras). La participación conjunta de pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo se refleja de forma habitual en los programas de rehabilitación en CS, con mayor presencia de diagnósticos de esquizofrenia (271, 279, 301, 311, 340-341). En el estudio de Roberts *et al.* (283), el diagnóstico mayoritario es el de trastorno esquizoafectivo, y en otros estudios, además del trastorno esquizoafectivo, se incluye la psicosis no especificada o el trastorno esquizofreniforme (281, 284, 294, 297, 313). Probablemente esto también represente a la población que asiste a los centros de rehabilitación psicosocial, con mayor número de casos de esquizofrenia versus otros trastornos psicóticos. Dando un paso más, algunos autores han planteado la teoría de que existen diferentes perfiles de esquizofrenia, en función de las diferencias estructurales y funcionales observadas entre la población que presenta un mismo diagnóstico. Se ha planteado el estudio de diversos endofenotipos, según los diferentes perfiles de déficits en la CS (118, 342). De forma más específica, se ha valorado en algunos estudios un marcador que pueda definirse a través de las diferencias observadas en su procesamiento auditivo (180, 249), aunque son hipótesis que requieren la realización de más estudios para su confirmación.

La sintomatología, recogida por la escala PANSS, y los déficits de reconocimiento prosódico se han relacionado con una mayor presencia de sintomatología negativa (20). En el caso de nuestros estudios, los valores de PANSS negativa están alrededor entre 19,7-22,6, siendo similares a otros estudios realizados en programas de rehabilitación en CS (45). En cuanto a las puntuaciones de PANSS Total, los participantes de *Voices 2* presentaron unas puntuaciones más altas (En *Voices 2*: 73,5 puntos vs *Voices*: 54 puntos). Remarcamos que en nuestros estudios se observaron dosis equivalentes superiores de clorpromazina (entre 993-1011 mg) con respecto a otros estudios revisados (en Wykes *et al.* (10), hasta 791 mg; en Kurtz *et al.* (273), 460,44 mg de clorpromazina). Además, hay que tener en cuenta que en la literatura

existe una falta de consenso clara con respecto a las equivalencias de clorpromazina, especialmente en relación con las dosis de antipsicóticos inyectables comercializados más recientemente (324). Como se recoge en la introducción de esta Tesis, no se ha demostrado la influencia del tratamiento neuroléptico en el reconocimiento prosódico (183).

En relación con los resultados de los dos estudios sobre *Voices*, la optimización de la primera versión del programa no ha supuesto una mejoría aparente en los resultados entre *Voices 2* vs *Voices*. A pesar de ello, las distintas modificaciones que se realizaron han podido jugar un papel favorecedor en los resultados de *Voices 2*: tras aumentar el número de fragmentos que componen el juego y el número de actores y actrices que lo han desarrollado, se disminuiría el sesgo de aprendizaje, y se añadiría una mayor diversidad a la herramienta; al incluir el grupo de control activo aumentaría la calidad científica del ensayo clínico, y tras añadir el glosario emocional, iniciaríamos el estudio de herramientas accesorias que faciliten la comprensión global del programa.

En cuanto al diseño de los programas *Voices*, se destacan varios puntos. En el campo de la rehabilitación en CS existen diferentes modalidades de programas, con variables resultados a nivel de eficacia. Los programas computarizados, que aboguen por un alto grado de autonomía de uso, que utilicen estrategias de gamificación y *feedback* al usuario son una modalidad interesante y adaptada a las realidades actuales de los centros de rehabilitación psicosociales. Este modelo de programas de rehabilitación se ha replicado en otros estudios de CS con resultados satisfactorios, aunque de forma muy limitada en el abordaje del reconocimiento prosódico. Se realizaron varios estudios con el programa *Socialville*, que demostró en un ensayo clínico controlado, aleatorizado, multicéntrico, y a doble ciego, mejorías a nivel del compuesto de CS (en donde se incluye una medida de reconocimiento prosódico), y en algunas subescalas de funcionamiento social (295). Este ensayo clínico incluyó una muestra de 108 personas con esquizofrenia, con edades comprendidas entre 18-65, y con 40 sesiones de trabajo repartidas entre 8-12 semanas. Se replicaron mejorías en la identificación prosódica al utilizar el programa *Socialville* junto con un entrenamiento cognitivo dirigido vs entrenamiento cognitivo dirigido, en 111 sujetos con psicosis, que recibieron 70 horas de entrenamiento (298). El programa *Socialville* es el programa más comparable con *Voices* por las características anteriormente descritas. Sin embargo, el número mayor de horas de intervención, así como la intervención combinada con otras tareas cognitivas, frente a la intervención más recortada y más específica en el programa *Voices*, hacen pensar en nuevos diseños para nuestro programa, que lo doten de una mayor eficacia en otras tareas cognitivas y en funcionalidad.

En lo relativo a la adherencia al programa, recogida en el estudio de *Voices 2*, la tasa de abandono fue del 6,7%. Otros programas similares sitúan su tasa de abandono entre el 23-37 % (295, 298, 311), por lo que consideramos que la adherencia a *Voices 2* fue satisfactoria, siendo una de las fortalezas del programa. En otros estudios, se han llevado a cabo estrategias para fomentar la adherencia, como el uso de recompensas económicas (298) o el uso del programa desde el domicilio (297-298), que no se contemplaron en los programas *Voices*. La flexibilidad de los investigadores para adaptar los horarios de la rehabilitación al usuario, o la buena acogida por parte de los usuarios de los distintos dispositivos, podría favorecer la adherencia en nuestro caso.

Uno de los aspectos que se ha tenido en cuenta desde la creación del primer programa *Voices*, ha sido fomentar la autonomía del usuario a la hora de realizar la intervención. El diseño intuitivo y sencillo ha permitido que los usuarios pudieran utilizar el programa fuera de los centros de rehabilitación para otros usos (por ejemplo, utilizar otros juegos de *e-Motional Training* en el domicilio). También ha permitido que su uso se ampliase a otros usuarios de los centros que no participaron en los estudios y así lo solicitaron, o el uso en otros centros de

rehabilitación psicosocial que se interesaron por el programa. De cara a mejorar esta autonomía observada ya en *Voices*, se creó en *Voices 2*, el glosario emocional.

El desarrollo del glosario emocional ha sido más lento de lo esperado. Ha requerido la colaboración con una filóloga experta en el campo por lo que no sido posible realizar más que un estudio exploratorio de este instrumento. Este glosario ha sido creado utilizando el NSM, una vía innovadora de aproximación a los problemas de comprensión del léxico emocional para los pacientes con trastorno mental grave, particularmente para el paciente con psicosis. En futuros trabajos será necesario testar la utilidad de la herramienta desarrollada, a fin de conocer su eficacia a la hora de transmitir el significado de emociones complejas a los pacientes con esquizofrenia, comparando este sistema con otros, así como con la definición de diccionario como *gold standard*. Como trabajo en curso está el aumentar el número de ítems definidos y el desarrollo de la metodología de comparación, para lo que trabajamos con el Departamento de Lengua Española y Teoría de la Literatura de la Facultad de Filología de la Universidad Complutense de Madrid.

En el escenario actual se siguen planteando antiguas incógnitas respecto a los entrenamientos cognitivos, que también son extrapolables a los entrenamientos en reconocimiento prosódico. Algunas cuestiones, como si la rehabilitación cognitiva precoz puede frenar el deterioro del reconocimiento emocional en la enfermedad, o cuáles son los "ingredientes esenciales" que deben estar presentes en la rehabilitación para que sea exitosa, siguen sin respuesta hoy en día (302). Otros nuevos interrogantes, como si existen diferentes perfiles en la enfermedad (el desarrollo de los endofenotipos, la presencia de diferentes perfiles neurocognitivos, o la búsqueda de biomarcadores) que puedan favorecer los diferentes tipos de rehabilitación, o cuáles son las sinergias existentes entre los diferentes tipos de intervenciones psicosociales que puedan favorecer la utilidad de la rehabilitación, abren nuevas ventanas de trabajo en el campo de la rehabilitación en CS.

En ese camino, nuestro equipo trabaja en la actualidad en el desarrollo de biomarcadores de tipo proteómico que permita la identificación de perfiles asociados con la mejoría neurocognitiva (343).

5.2.3. Ventajas de las investigaciones

Son varias las ventajas que podemos señalar en las investigaciones llevadas a cabo:

1. Por una parte, está la novedad a la hora de aplicar la escala RMV-SV en población con psicosis. Por otra, el desarrollo y evaluación de eficacia de los programas *Voices* para rehabilitación prosódica, al no existir hasta el momento ningún instrumento parecido en español, de forma que complementa las intervenciones rehabilitadoras que existían en nuestro medio, en concreto *e-Motional Training* (325-327). Se abarca con esta herramienta la interpretación emocional del lenguaje hablado, implementándola por medio de un instrumento fácilmente adaptable al día a día de la rehabilitación de las personas con trastornos psicóticos en nuestro país.
2. Debemos señalar que los tres estudios son multicéntricos. Aunque en el estudio inicial del programa *Voices* solo participaron centros de Galicia, en los otros dos estudios se añadieron centros de Madrid, y en *Voices 2*, también de Euskadi. Garantizar esa heterogeneidad en la muestra era importante porque en las cuestiones prosódicas el acento importa, por ello consideramos que los resultados obtenidos con *Voices 2* pueden más fácilmente hacerse extensibles al resto de la población hispanoparlante.
3. El hecho de que la escala RMV-SV sea gratuita y de fácil acceso desde la web del CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red-Salud Mental) (https://bi.cibersam.es/busqueda-de-instrumentos/ficha?Id=481), la convierte en un

instrumento muy accesible tanto para investigadores como sobre todo para clínicos de forma que se facilite el avance del conocimiento en esta materia.

4. Los programas *Voices* han sido evaluados cualitativamente por los usuarios de forma muy positiva y se ha demostrado una alta tasa de adherencia al programa en el caso de *Voices 2*, lo que apoya el uso de este tipo de estrategias *on-line* y anima a seguir investigando en el desarrollo de estas herramientas.
5. En relación al diseño de los programas de intervención, su principal fortaleza es metodológica, al haber sido analizados por medio de ensayos clínicos aleatorizados. Como se mencionó anteriormente, los ensayos clínicos aleatorizados suponen el medio más robusto para evaluar una intervención. El segundo estudio además contó con un placebo activo de la misma duración y modalidad sensorial de entrenamiento que la intervención en estudio, lo que dota a los resultados de un mayor valor.
6. El diseño del programa es atractivo y fácil de utilizar por el usuario, de manera flexible y autónoma, lo que debería fomentar su utilización fuera del terreno investigador para promover mejorías en el reconocimiento prosódico en condiciones reales.

5.2.4. Limitaciones de las investigaciones

Una de las limitaciones encontradas, tanto de la escala RMV-SV como de los programas que hemos diseñado que emplean estímulos auditivos verbales, tiene que ver con la propia creación de los fragmentos de voz que componen la escala y los programas *Voices*. Una vez creados los textos de forma que no puedan ser interpretados unívocamente por su contenido, son grabados por actores y actrices voluntarios, que los entonan siguiendo las instrucciones que les damos con respecto a la intención, o emoción que deben transmitir. Estos fragmentos de audio fueron posteriormente pilotados por compañeros/as a la hora de proponer las alternativas emocionales (etiquetas) más convenientes, y finalmente validados con alumnos/as de Medicina. Solo aquellos fragmentos cuya concordancia interexaminador fue superior al 80% se han utilizado en la batería final. Sin embargo, como es lógico, una cuestión es si el oyente medio concuerda en la interpretación que se da a un audio en una respuesta forzada entre varias opciones, y otra es si estos audios representan de forma ecológica lo que ocurre en las conversaciones de la vida real, donde presumiblemente el énfasis emocional puede ser más sutil, aunque al mismo tiempo está también embebido en un contexto que sirve para iluminar de forma más sencilla cual es el criterio interpretativo (223). En este mismo sentido, el uso de audios de un solo interlocutor podría también limitar su aplicabilidad en condiciones reales (224).

Existen una serie de limitaciones inherentes al tema de estudio, como puede ser la escasez de estudios de evaluación y rehabilitación prosódica llevados a cabo hasta la actualidad, y la heterogeneidad observada entre los mismos (22, 266). Esto limita en gran medida la comparación con otros resultados de estudios de intervención, o de evaluación.

Es destacable también en los tres trabajos el limitado tamaño muestral, así como el hecho de haber circunscrito el estudio a los problemas prosódicos incluyendo solo medidas de CI y clínicas, sin incluir otras baterías más extensas de tipo cognitivo o de funcionamiento social. Estudios con evaluaciones más amplias podrían haber sido de interés con el objetivo de relacionar los déficits del reconocimiento prosódico con otras variables cognitivas, y estudiar cuál es el comportamiento del resto de parámetros tras la intervención, o cuál es el impacto en la vida real del participante. En el estudio de Biagianti *et al.* (254) se recoge que el entrenamiento cognitivo dirigido del sistema auditivo reportó mejorías cognitivas generalizadas. En el caso de una investigación en la que se aplica el TAR (279), comentado anteriormente como un entrenamiento específico del reconocimiento facial, se recogen mejorías

en otros aspectos no entrenados, concretamente el reconocimiento prosódico, la ToM y la competencia social.

En los estudios del programa *Voices* destacamos el sesgo de aprendizaje que podría haber en los fragmentos del juego, que trató de eliminarse con la aleatorización de los fragmentos en cada sesión del programa. Se intentó corregir este aspecto en *Voices 2*, aumentando el número de fragmentos. Por otro lado, en *Voices 2*, este sesgo también podría estar presente al repetirse en tres ocasiones la misma escala de reconocimiento prosódico para la valoración pre, post y un mes tras la intervención. Sin embargo, las diferencias observadas entre grupos no van a favor de la existencia de estos sesgos de aprendizaje.

5.2.5. Trabajo futuro

De cara al futuro se considera necesario el desarrollo de nuevas versiones del programa *Voices*, que incrementen el número de ítems de entrenamiento disponibles, con diferentes actores y actrices de diferentes puntos de la geografía hispanoparlante, así como el diseño de nuevas estrategias que mejoren los juegos. Una posibilidad es el desarrollo de herramientas que analicen los fragmentos vocales del paciente en tiempo real y gamifiquen el resultado en función de si el paciente es capaz de darle a la palabra la entonación correcta, como ocurre de hecho en programas de idiomas. Este tipo de herramientas requieren desarrollos de inteligencia artificial, por lo que son necesarias inversiones económicas que no han sido posibles hasta la actualidad y que abren la posibilidad, no solo de rehabilitar el reconocimiento prosódico, sino también la producción prosódica emocional.

Desde el punto de vista del reconocimiento, quizás puedan ser de utilidad en el futuro estrategias de análisis del tono, como las desarrolladas por el grupo de Sophia Vinogradov para la rehabilitación centrada en el déficit subyacente (254). Además de estas posibilidades, nuestro equipo se encuentra ya trabajando en el proceso de desarrollo de un glosario emocional que facilite la comprensión por parte de los pacientes del contenido emocional complejo lo que podría mejorar el etiquetado prosódico.

El estudio de la duración de los beneficios tras la intervención es un factor clave en el desarrollo de los programas de rehabilitación prosódica. En este momento no sabemos si las intervenciones mantienen su efecto a largo plazo, o bien si es necesario realizar recuerdos o entrenamientos continuos para mantener o mejorar los efectos obtenidos. De igual forma, tampoco conocemos los cambios neuroplásticos subyacentes o los cambios funcionales secundarios a estas intervenciones.

Finalmente, el estudio de los beneficios de los programas *Voices* en otras patologías del espectro psicótico (pacientes de alto riesgo de psicosis, PEP, psicosis inducidas por tóxicos,...), podría aportar nueva información sobre el comportamiento del programa en los trastornos psicóticos. Otra línea de trabajo es el uso del programa en otras patologías mentales, donde también se observe una afectación del reconocimiento prosódico (trastornos del espectro autista, trastorno bipolar, trastorno de la conducta alimentaria,...), o en patologías neurológicas, como el daño cerebral, enfermedad de Parkinson, o las demencias. El objetivo sería valorar su utilidad para otros perfiles de usuarios, que también podrían beneficiarse de esta herramienta.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6 CONCLUSIONES

1. La escala de evaluación RMV-SV parece ser útil para la valoración del reconocimiento prosódico en la esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, en ausencia de otras herramientas similares en español diseñadas para esta población, y presenta características psicométricas similares a las observadas en la escala al aplicarla al trastorno del espectro autista.
2. La escala RMV-SV, cuando se aplica en personas con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, proporciona puntuaciones significativamente menores, frente a personas sanas.
3. El programa de intervención específica *Voices*, y su adaptación posterior *Voices 2*, son eficaces para la rehabilitación del reconocimiento prosódico en los trastornos psicóticos.
4. Los programas *Voices* son considerados por el usuario como fácilmente comprensibles y entretenidos. En el caso del programa *Voices 2*, se valoró positivamente la utilidad del programa y la presencia del glosario emocional.
5. El programa *Voices 2* parece mantener durante un mes las mejorías observadas en el reconocimiento prosódico tras la intervención en los pacientes con trastornos psicóticos.
6. El estudio de herramientas de evaluación e intervención específicas en el reconocimiento prosódico, como la escala RMV-SV y los programas *Voices* y *Voices 2*, permiten crear nuevas estrategias de rehabilitación y, con ello, mejorar la funcionalidad social de estas personas.
7. Es necesario de cara al futuro continuar investigando sobre el reconocimiento prosódico en los trastornos psicóticos, con el fin último de mejorar el funcionamiento social y calidad de vida de estas personas.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7 FUENTES REFERENCIADAS

(1) Callaway E. Oldest Homo sapiens fossil claim rewrites our species' history. Nature; 2017. doi: 10.1038/nature.2017.22114.

(2) Ostrom TM. The sovereignty of social cognition. En: Wyer Jr, RS, Srull TK, eds. *Handbook of social cognition,* vol. 1. 2ª ed. New York: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 1994. p. 1-38. Disponible en: https://www.informaciopsicologica.info/revista/article/view/247

(3) Durá IF, Ruiz JCR, Ferrer SG, Boada MJS, Vivo CD. Esquizofrenia: déficit en cognición social y programas de intervención. Informació Psicològica. 2008; 16(93):53–64.

(4) Halverson TF, Orleans-Pobee M, Merritt C, Sheeran P, Fett AK, Penn DL. Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. Neurosci Biobehav Rev. 2019 Oct; 105:212-219. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.07.020.

(5) Organización Mundial de la Salud. OMS: Schizophrenia. [Internet]. [Consultado 8 Abril 2022]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/ detail/schizophrenia.

(6) Hoekert M, Kahn RS, Pijnenborg M, Aleman A. Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. Schizophr Res. 2007 Nov;96(1-3):135-145. doi: 10.1016/j.schres.2007.07.023.

(7) Lucarini V, Grice M, Cangemi F, Zimmermann JT, Marchesi C, Vogeley K, et al. Speech prosody as a bridge between psychopathology and linguistics: the case of the schizophrenia spectrum. Front Psychiatry. 2020 Sep;11:531863. doi: 10.3389/fpsyt.2020.531863.

(8) Bozikas VP, Kosmidis MH, Tonia T, Andreou C, Focas K, Karavatos A. Impaired perception of affective prosody in remitted patients with bipolar disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007 Fall;19(4):436-440. doi: 10.1176/jnp.2007.19.4.436.

(9) McCann J, Peppé S. Prosody in autism spectrum disorders: a critical review. Int J Lang Commun Disord. 2003 Oct-Dec;38(4):325-350. doi: 10.1080/1368282031000154204.

(10) Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. Am J Psychiatry. 2011 May;168(5):472-485. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060855.

(11) Horan WP, Green MF. Treatment of social cognition in schizophrenia: current status and future directions. Schizophr Res. 2019 Jan;203:3-11. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.013.

(12) Martín M. Evolución e historia en el desarrollo de la comunicación humana. En: Teoría de la comunicación. La comunicación, la vida y la sociedad. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2012. p. 58.

(13) Darwin C, Fernández TR. La expresión de las emociones en los animales y en el hombre. Madrid: Alianza Editorial; 1984.

(14) Darwin C. The expression of the emotions in man and animals. London: Murray J; 1872.

(15) Juslin PN, Laukka P. Communication of emotions in vocal expression and music performance: different channels, same code? Psychol Bull. 2003 Sep;129(5):770-814. doi: 10.1037/0033-2909.129.5.770.

(16) King AJ, Narraway C, Hodgson L, Weatherill A, Sommer V, Sumner S. Performance of human groups in social foraging: the role of communication in consensus decision making. Biol Lett. 2011 Apr;7(2):237-240. doi: 10.1098/rsbl.2010.0808.

(17) Critchley M. The language of gesture. 1ª ed. London: Edward Arnold; 1939.
(18) Monrad-Krohn GH. Dysprosody or altered melody of language. Brain. 1947 Dec;70(Pt 4):405-415. doi: 10.1093/brain/70.4.405.
(19) Monrad-Krohn GH (1947). The prosodic quality of speech and its disorders: (a brief survey from a neurologist's point of view). Acta Psychiatr Scand. 1947 Dec;22(3-4), 255–269. doi: 10.1111/j.1600-0447.1947.tb08246.x.
(20) Castagna F, Montemagni C, Maria Milani A, Rocca G, Rocca P, Casacchia M, et al. Prosody recognition and audiovisual emotion matching in schizophrenia: the contribution of cognition and psychopathology. Psychiatry Res. 2013 Feb;205(3):192-198. doi: 10.1016/j.psychres.2012.08.038.
(21) Alba-Ferrara L, Fernyhough C, Weis S, Mitchell RL, Hausmann M. Contributions of emotional prosody comprehension deficits to the formation of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. Clin Psychol Rev. 2012 Jun;32(4):244-250. doi: 10.1016/j.cpr.2012.02.003.
(22) Edwards J, Jackson HJ, Pattison PE. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. Clin Psychol Rev. 2002 Jul;22(6):789-832. doi: 10.1016/s0272-7358(02)00130-7. Erratum in: Clin Psychol Rev. 2002 Nov;22(8):1267-85.
(23) Martínez-Sánchez F, Muela-Martínez JA, Cortés-Soto P, García Meilán JJ, Vera Ferrándiz JA, Egea Caparrós A, et al. Can the acoustic analysis of expressive prosody discriminate schizophrenia?. Span J Psychol. 2015 Nov;18:E86. doi: 10.1017/sjp.2015.85.
(24) Heilman KM, Scholes R, Watson RT. Auditory affective agnosia. Disturbed comprehension of affective speech. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1975 Jan;38(1):69-72. doi: 10.1136/jnnp.38.1.69.
(25) Ross ED, Mesulam MM. Dominant language functions of the right hemisphere? Prosody and emotional gesturing. Arch Neurol. 1979 Mar;36(3):144-148. doi: 10.1001/archneur.1979.00500390062006.
(26) Tucker DM, Watson RT, Heilman KM. Discrimination and evocation of affectively intoned speech in patients with right parietal disease. Neurology. 1977 Oct;27(10):947-950. doi: 10.1212/wnl.27.10.947.
(27) Ross ED. The aprosodias. Functional-anatomic organization of the affective components of language in the right hemisphere. Arch Neurol. 1981 Sep;38(9):561-569. doi: 10.1001/archneur.1981.00510090055006.
(28) Hirschberg J. Communication and prosody: functional aspects of prosody. Speech Communication. 2002 Jan;36(1-2):31-43. doi: 10.1016/S0167-6393(01)00024-3.
(29) Lima CF, Castro SL. Speaking to the trained ear: musical expertise enhances the recognition of emotions in speech prosody. Emotion. 2011 Oct;11(5):1021-1031. doi: 10.1037/a0024521.
(30) Zhang M, Xu S, Chen Y, Lin Y, Ding H, Zhang Y. Recognition of affective prosody in autism spectrum conditions: a systematic review and meta-analysis. Autism. 2021 Mar;15:1362361321995725. doi: 10.1177/1362361321995725.
(31) Organización Mundial de la Salud. OMS. CIE-10: Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor; 1992.
(32) Sadock DJ, Sadock VA. Sinopsis de psiquiatría Kaplan & Sadock. 11ª ed. Barcelona: Wolters Kluver España; 2009.
(33) Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. UpToDate. Wolters Kluwer. 2016.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(34) Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, McGrath JJ, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. Schizophr Bull. 2018 Oct;44(6):1195-1203. doi: 10.1093/schbul/sby058.
(35) Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia, Chicago: Chicago Medical Book Co.; 1919.
(36) Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. International Universities Press; 1950.
(37) Billingberg O, Jonsson CO. The ability of schizophrenic patients to interpret intonation. Acta Psychiatr Scand. 1965;41(2):218-226. doi: 10.1111/j.1600-0447.1965.tb04981.x.
(38) Jonsson CO, Sjöstedt A. Auditory perception in schizophrenia: a second study of the Intonation test. Acta Psychiatr Scand. 1973;49(5):588-600. doi: 10.1111/j.1600-0447.1973.tb04450.x.
(39) Alpert M, Anderson LT. Imagery mediation of vocal emphasis in flat affect. Arch Gen Psychiatry. 1977 Feb;34(2):208-212. doi: 10.1001/archpsyc.1977.01770140098011.
(40) Fricchione G, Howanitz E. Aprosodia and alexithymia--a case report. Psychother Psychosom. 1985;43(3):156-160. doi: 10.1159/000287873.
(41) Murphy D, Cutting J. Prosodic comprehension and expression in schizophrenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Sep;53(9):727-730. doi: 10.1136/jnnp.53.9.727.
(42) Kerr SL, Neale JM. Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance? J Abnorm Psychol. 1993 May;102(2):312-318. doi: 10.1037//0021-843x.102.2.312.
(43) Brüne M. Emotion recognition, 'theory of mind,' and social behavior in schizophrenia. Psychiatry Res. 2005 Feb;133(2-3):135-147. doi: 10.1016/j.psychres.2004.10.007.
(44) Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. Schizophr Bull. 2008 Nov;34(6):1211-1220. doi: 10.1093/schbul/sbm145.
(45) Pinkham AE. Social cognition in schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2014;75 Suppl 2:14-19. doi: 10.4088/JCP.13065su1.04.
(46) Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. Schizophr Bull. 2013 Sep;39(5):979-992. doi: 10.1093/schbul/sbs080.
(47) Pinheiro AP, Rezaii N, Rauber A, Liu T, Nestor PG, McCarley RW, et al. Abnormalities in the processing of emotional prosody from single words in schizophrenia. Schizophr Res. 2014 Jan;152(1):235-241. doi: 10.1016/j.schres.2013.10.042.
(48) Pinheiro AP, Vasconcelos M, Dias M, Arrais N, Gonçalves ÓF. The music of language: an ERP investigation of the effects of musical training on emotional prosody processing. Brain Lang. 2015 Jan;140:24-34. doi: 10.1016/j.bandl.2014.10.009.
(49) Schirmer A, Kotz SA. Beyond the right hemisphere: brain mechanisms mediating vocal emotional processing. Trends Cogn Sci. 2006 Jan;10(1):24-30. doi: 10.1016/j.tics.2005.11.009.
(50) Wildgruber D, Ethofer T, Grandjean D, Kreifelts B. A cerebral network model of speech prosody comprehension. International Journal of Speech-Language Pathology. 2009 Jan;11(4):277-281. doi: 10.1080/17549500902943043.
(51) Witteman J, Van Heuven VJP, Schiller NO. Hearing feelings: a quantitative meta-analysis on the neuroimaging literature of emotional prosody perception. Neuropsychologia. 2012 Oct;50(12):2752-2763. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.026.

(52) Bach DR, Grandjean D, Sander D, Herdener M, Strik WK, Seifritz E. The effect of appraisal level on processing of emotional prosody in meaningless speech. Neuroimage. 2008 Aug;42(2):919-927. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.034.
(53) Jara N, Délano PH. Avances en corteza auditiva. Rev. Otorrinolaringol. 2014;74(3):249–258. doi: 10.4067/S0718-48162014000300010.
(54) Frühholz S, Ceravolo L, Grandjean D. Specific brain networks during explicit and implicit decoding of emotional prosody. Cereb Cortex. 2012 May;22(5):1107-1117. doi: 10.1093/cercor/bhr184.
(55) Grandjean D, Sander D, Pourtois G, Schwartz S, Seghier ML, Scherer KR, et al. The voices of wrath: brain responses to angry prosody in meaningless speech. Nat Neurosci. 2005 Feb;8(2):145-146. doi: 10.1038/nn1392.
(56) Beaucousin V, Lacheret A, Turbelin MR, Morel M, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. FMRI study of emotional speech comprehension. Cereb Cortex. 2007 Feb;17(2):339-352. doi: 10.1093/cercor/bhj151.
(57) Brück C, Kreifelts B, Wildgruber D. Emotional voices in context: a neurobiological model of multimodal affective information processing. Phys Life Rev. 2011 Dec;8(4):383-403. doi: 10.1016/j.plrev.2011.10.002.
(58) Ethofer T, Anders S, Wiethoff S, Erb M, Herbert C, Saur R, et al. Effects of prosodic emotional intensity on activation of associative auditory cortex. Neuroreport. 2006 Feb;17(3):249-253. doi: 10.1097/01.wnr.0000199466.32036.5d.
(59) Leitman DI, Wolf DH, Ragland JD, Laukka P, Loughead J, Valdez JN, et al. "It's not what you say, but how you say it": a reciprocal temporo-frontal network for affective prosody. Front Hum Neurosci. 2010 Feb;4:19. doi: 10.3389/fnhum.2010.00019.
(60) Wiethoff S, Wildgruber D, Kreifelts B, Becker H, Herbert C, Grodd W, et al. Cerebral processing of emotional prosody--influence of acoustic parameters and arousal. Neuroimage. 2008 Jan;39(2):885-893. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.09.028.
(61) Brück C, Kreifelts B, Wildgruber D. From evolutionary roots to a broad spectrum of complex human emotions: Future research perspectives in the field of emotional vocal communication: reply to comments on "Emotional voices in context: a neurobiological model of multimodal affective information processing". Phys Life Rev. 2012 Mar;9(1):9-12. doi: 10.1016/j.plrev.2011.12.003.
(62) Ethofer T, Kreifelts B, Wiethoff S, Wolf J, Grodd W, Vuilleumier P, et al. Differential influences of emotion, task, and novelty on brain regions underlying the processing of speech melody. J Cogn Neurosci. 2009 Jul;21(7):1255-1268. doi: 10.1162/jocn.2009.21099.
(63) Wildgruber D, Ackermann H, Kreifelts B, Ethofer T. Cerebral processing of linguistic and emotional prosody: fMRI studies. Prog Brain Res. 2006;156:249-268. doi: 10.1016/S0079-6123(06)56013-3.
(64) Roux P, Christophe A, Passerieux C. The emotional paradox: dissociation between explicit and implicit processing of emotional prosody in schizophrenia. Neuropsychologia. 2010 Oct;48(12):3642-3649. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.08.021.
(65) Ethofer T, Anders S, Erb M, Herbert C, Wiethoff S, Kissler J, et al. Cerebral pathways in processing of affective prosody: a dynamic causal modeling study. Neuroimage. 2006 Apr;30(2):580-587. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.059.
(66) LeDoux J. The emotional brain: the mysterious underpinnings of emotional life. New York: Simon & Schuster Paperbacks; 1996.

(67) Ethofer T, Anders S, Erb M, Droll C, Royen L, Saur R, et al. Impact of voice on emotional judgment of faces: an event-related fMRI study. Hum Brain Mapp. 2006 Sep;27(9):707-714. doi: 10.1002/hbm.20212.
(68) Kotz SA, Schwartze M. Cortical speech processing unplugged: a timely subcortico-cortical framework. Trends Cogn Sci. 2010 Sep;14(9):392-399. doi: 10.1016/j.tics.2010.06.005.
(69) Ross ED, Monnot M. Neurology of affective prosody and its functional-anatomic organization in right hemisphere. Brain Lang. 2008 Jan;104(1):51-74. doi: 10.1016/j.bandl.2007.04.007.
(70) Bach DR, Herdener M, Grandjean D, Sander D, Seifritz E, Strik WK. Altered lateralisation of emotional prosody processing in schizophrenia. Schizophr Res. 2009 May;110(1-3):180-187. doi: 10.1016/j.schres.2009.02.011.
(71) Leitman DI, Hoptman MJ, Foxe JJ, Saccente E, Wylie GR, Nierenberg J et al. The neural substrates of impaired prosodic detection in schizophrenia and its sensorial antecedents. Am J Psychiatry. 2007 Mar;164(3):474-482. doi: 10.1176/ajp.2007.164.3.474.
(72) Junghöfer M, Bröckelmann AK, Küppers K, Ohrmann P, Pedersen A. Abnormal, affect-specific modulatory effects on early auditory processing in schizophrenia: magnetoencephalographic evidence. Schizophr Res. 2015 Feb;161(2-3):308-313. doi: 10.1016/j.schres.2014.11.025.
(73) Razafimandimby A, Hervé PY, Marzloff V, Brazo P, Tzourio-Mazoyer N, Dollfus S. Functional deficit of the medial prefrontal cortex during emotional sentence attribution in schizophrenia. Schizophr Res. 2016 Dec;178(1-3):86-93. doi: 10.1016/j.schres.2016.09.004.
(74) Leitman DI, Wolf DH, Laukka P, Ragland JD, Valdez JN, Turetsky BI, et al. Not pitch perfect: sensory contributions to affective communication impairment in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2011 Oct;70(7):611-618. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.05.032.
(75) Kantrowitz JT, Hoptman MJ, Leitman DI, Moreno-Ortega M, Lehrfeld JM, Dias E, et al. Neural substrates of auditory emotion recognition deficits in schizophrenia. J Neurosci. 2015 Nov;35(44):14909-14921. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4603-14.2015.
(76) Mitchell RL, Elliott R, Barry M, Cruttenden A, Woodruff PW. Neural response to emotional prosody in schizophrenia and in bipolar affective disorder. Br J Psychiatry. 2004 Mar;184:223-230. doi: 10.1192/bjp.184.3.223.
(77) Javitt DC. Sensory processing in schizophrenia: neither simple nor intact. Schizophr Bull. 2009 Nov;35(6):1059-1064. doi: 10.1093/schbul/sbp110.
(78) Javitt DC. When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. Annu Rev Clin Psychol. 2009;5:249-275. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.032408.153502.
(79) Miller CL, Freedman R. Medial septal neuron activity in relation to an auditory sensory gating paradigm. Neuroscience. 1993 Jul;55(2):373-380. doi: 10.1016/0306-4522(93)90506-b.
(80) Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. Psychopharmacology (Berl). 2001 Jul;156(2-3):194-215. doi: 10.1007/s002130100799.
(81) Adell A, Jiménez-Sánchez L, López-Gil X, Romón T. Is the acute NMDA receptor hypofunction a valid model of schizophrenia? Schizophr Bull. 2012 Jan;38(1):9-14. doi: 10.1093/schbul/sbr133.
(82) Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. Int Rev Neurobiol. 2007;78:69-108. doi: 10.1016/S0074-7742(06)78003-5.

(83) Kantrowitz JT, Javitt DC. Thinking glutamatergically: changing concepts of schizophrenia based upon changing neurochemical models. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2010 Oct;4(3):189-200. doi: 10.3371/CSRP.4.3.6.
(84) Kantrowitz JT, Epstein ML, Beggel O, Rohrig S, Lehrfeld JM, Revheim N, et al. Neurophysiological mechanisms of cortical plasticity impairments in schizophrenia and modulation by the NMDA receptor agonist D-serine. Brain. 2016 Dec;139(Pt 12):3281-3295. doi: 10.1093/brain/aww262.
(85) Knott V, Shah D, Millar A, McIntosh J, Fisher D, Blais C, Ilivitsky V. Nicotine, Auditory sensory memory, and sustained attention in a human ketamine model of schizophrenia: Moderating Influence of a Hallucinatory Trait. Front Pharmacol. 2012 Sep;3:172. doi: 10.3389/fphar.2012.00172.
(86) Markand ON. Clinical Evoked Potentials: An Illustrated Manual. 1ª ed. Springer Nature; 2020. doi: 10.1007/978-3-030-36955-2.
(87) Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. Schizophr Res. 2004 Oct;70(2-3):315-329. doi: 10.1016/j.schres.2004.01.004.
(88) de Wilde OM, Bour LJ, Dingemans PM, Koelman JH, Linszen DH. A meta-analysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: differences in methodology between research groups. Schizophr Res. 2007 Dec;97(1-3):137-151. doi: 10.1016/j.schres.2007.04.028
(89) Pinheiro AP, Del Re E, Mezin J, Nestor PG, Rauber A, McCarley RW, et al. Sensory-based and higher-order operations contribute to abnormal emotional prosody processing in schizophrenia: an electrophysiological investigation. Psychol Med. 2013 Mar;43(3):603-618. doi: 10.1017/S003329171200133X.
(90) Paulmann S, Pell MD, Kotz SA. How aging affects the recognition of emotional speech. Brain Lang. 2008 Mar;104(3):262-269. doi: 10.1016/j.bandl.2007.03.002.
(91) Pell MD, Rothermich K, Liu P, Paulmann S, Sethi S, Rigoulot S. Preferential decoding of emotion from human non-linguistic vocalizations versus speech prosody. Biol Psychol. 2015 Oct;111:14-25. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.08.008.
(92) Frühholz S, Grandjean D. Processing of emotional vocalizations in bilateral inferior frontal cortex. Neurosci Biobehav Rev. 2013 Dec;37(10 Pt 2):2847-2855. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.10.007.
(93) Jahshan C, Wynn JK, Green MF. Relationship between auditory processing and affective prosody in schizophrenia. Schizophr Res. 2013 Feb;143(2-3):348-353. doi: 10.1016/j.schres.2012.11.025.
(94) Bramon E, McDonald C, Croft RJ, Landau S, Filbey F, Gruzelier JH, et al. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. Neuroimage. 2005 Oct;27(4):960-968. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.05.022.
(95) Pinheiro AP, Niznikiewicz M. Altered attentional processing of happy prosody in schizophrenia. Schizophr Res. 2019 Apr;206:217-224. doi: 10.1016/j.schres.2018.11.024.
(96) Dondé C, Silipo G, Dias EC, Javitt DC. Hierarchical deficits in auditory information processing in schizophrenia. Schizophr Res. 2019 Apr;206:135-141. doi: 10.1016/j.schres.2018.12.001.
(97) Colombetti G. Appraising valence. J Conscious Stud. 2015;12(8-10):8-10.
(98) Yang C, Zhang T, Li Z, Heeramun-Aubeeluck A, Liu N, Huang N, et al. Changes in event-related potentials in patients with first-episode schizophrenia and their siblings. BMC Psychiatry. 2017 Jan;17(1):20. doi: 10.1186/s12888-016-1189-7.

(99) Dondaine T, Robert G, Péron J, Grandjean D, Vérin M, Drapier D, et al. Biases in facial and vocal emotion recognition in chronic schizophrenia. Front Psychol. 2014 Aug;5:900. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00900.
(100) Javitt DC, Sweet RA. Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. Nat Rev Neurosci. 2015 Sep;16(9):535-550. doi: 10.1038/nrn4002.
(101) Banse R, Scherer KR. Acoustic profiles in vocal emotion expression. J Pers Soc Psychol. 1996 Mar;70(3):614-636. doi: 10.1037//0022-3514.70.3.614.
(102) Juslin PN, Laukka P. Impact of intended emotion intensity on cue utilization and decoding accuracy in vocal expression of emotion. Emotion. 2001 Dec;1(4):381-412. doi: 10.1037/1528-3542.1.4.381.
(103) Kantrowitz JT, Leitman DI, Lehrfeld JM, Laukka P, Juslin PN, Butler PD, et al. Reduction in tonal discriminations predicts receptive emotion processing deficits in schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophr Bull. 2013 Jan;39(1):86-93. doi: 10.1093/schbul/sbr060.
(104) Petkova E, Lu F, Kantrowitz J, Sanchez JL, Lehrfeld J, Scaramello N, et al. Auditory tasks for assessment of sensory function and affective prosody in schizophrenia. Compr Psychiatry. 2014 Nov;55(8):1862-1874. doi: 10.1016/j.comppsych.2014.08.046.
(105) Dondé C, Luck D, Grot S, Leitman DI, Brunelin J, Haesebaert F. Tone-matching ability in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2017 Mar;181:94-99. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.009.
(106) Leitman DI, Foxe JJ, Butler PD, Saperstein A, Revheim N, Javitt DC. Sensory contributions to impaired prosodic processing in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2005 Jul;58(1):56-61. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.02.034.
(107) Bach DR, Buxtorf K, Strik WK, Neuhoff JG, Seifritz E. Evidence for impaired sound intensity processing in schizophrenia. Schizophr Bull. 2011 Mar;37(2):426-431. doi: 10.1093/schbul/sbp092.
(108) Gold R, Butler P, Revheim N, Leitman DI, Hansen JA, Gur RC, et al. Auditory emotion recognition impairments in schizophrenia: relationship to acoustic features and cognition. Am J Psychiatry. 2012 Apr;169(4):424-432. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11081230. Erratum in: Am J Psychiatry. 2012 Apr;169(4):439.
(109) Davalos DB, Kisley MA, Ross RG. Effects of interval duration on temporal processing in schizophrenia. Brain Cogn. 2003 Aug;52(3):295-301. doi: 10.1016/s0278-2626(03)00157-x.
(110) Elvevåg B, McCormack T, Gilbert A, Brown GD, Weinberger DR, Goldberg TE. Duration judgements in patients with schizophrenia. Psychol Med. 2003 Oct;33(7):1249-1261. doi: 10.1017/s0033291703008122.
(111) McLachlan NM, Phillips DS, Rossell SL, Wilson SJ. Auditory processing and hallucinations in schizophrenia. Schizophr Res. 2013 Nov;150(2-3):380-5. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.039.
(112) Javitt DC, Freedman R. Sensory processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia. Am J Psychiatry. 2015 Jan;172(1):17-31. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13121691.
(113) Weinberger DR. The pathogenesis of schizophrenia; a neurodevelopmental theory. En: Nasrallah HA, Weinberger DR eds. The neurology of schizophrenia. Amsterdam: Elsevier Science; 1986. p. 397–406.
(114) Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum:evidence from genomics. World Psychiatry. 2017 Oct;16(3):227-235. doi: 10.1002/wps.20440.

(115) Baltaxe CA, Simmons JQ 3rd. Speech and language disorders in children and adolescents with schizophrenia. Schizophr Bull. 1995;21(4):677-692. doi: 10.1093/schbul/21.4.677.
(116) Kahn RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. JAMA Psychiatry. 2013 Oct;70(10):1107-1112. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.155.
(117) Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. JAMA Psychiatry. 2013 Jan;70(1):107-120. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.269.
(118) Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. Nat Rev Neurosci. 2015 Oct;16(10):620-631. doi: 10.1038/nrn4005.
(119) Thompson A, Papas A, Bartholomeusz C, Allott K, Amminger GP, Nelson B, et al. Social cognition in clinical "at risk" for psychosis and first episode psychosis populations. Schizophr Res. 2012 Nov;141(2-3):204-209. doi: 10.1016/j.schres.2012.08.007.
(120) Amminger GP, Schäfer MR, Klier CM, Schlögelhofer M, Mossaheb N, Thompson A, et al. Facial and vocal affect perception in people at ultra-high risk of psychosis, first-episode schizophrenia and healthy controls. Early Interv Psychiatry. 2012 Nov;6(4):450-454. doi: 10.1111/j.1751-7893.2012.00362.x.
(121) Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Schlögelhofer M, Mossaheb N, et al. Emotion recognition in individuals at clinical high-risk for schizophrenia. Schizophr Bull. 2012 Sep;38(5):1030103-9. doi: 10.1093/schbul/sbr015.
(122) Michie PT, Innes-Brown H, Todd J, Jablensky AV. Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. Biol Psychiatry. 2002 Oct;52(7):749-758. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01379-3.
(123) Turetsky BI, Calkins ME, Light GA, Olincy A, Radant AD, Swerdlow NR. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. Schizophr Bull. 2007 Jan;33(1):69-94. doi: 10.1093/schbul/sbl060.
(124) Corcoran CM, Keilp JG, Kayser J, Klim C, Butler PD, Bruder GE, et al. Emotion recognition deficits as predictors of transition in individuals at clinical high risk for schizophrenia: a neurodevelopmental perspective. Psychol Med. 2015 Oct;45(14):2959-2973. doi: 10.1017/S0033291715000902.
(125) Addington J, Piskulic D, Perkins D, Woods SW, Liu L, Penn DL. Affect recognition in people at clinical high risk of psychosis. Schizophr Res. 2012 Sep;140(1-3):87-92. doi: 10.1016/j.schres.2012.06.012.
(126) Hunter SK, Kisley MA, McCarthy L, Freedman R, Ross RG. Diminished cerebral inhibition in neonates associated with risk factors for schizophrenia: parental psychosis, maternal depression, and nicotine use. Schizophr Bull. 2011 Nov;37(6):1200-1208. doi: 10.1093/schbul/sbq036.
(127) Phillips LK, Seidman LJ. Emotion processing in persons at risk for schizophrenia. Schizophr Bull. 2008 Sep;34(5):888-903. doi: 10.1093/schbul/sbn085.
(128) Kee KS, Horan WP, Mintz J, Green MF. Do the siblings of schizophrenia patients demonstrate affect perception deficits? Schizophr Res. 2004 Mar;67(1):87-94. doi: 10.1016/s0920-9964(03)00217-2.
(129) Allott KA, Rice S, Bartholomeusz CF, Klier C, Schlögelhofer M, Schäfer MR, et al. Emotion recognition in unaffected first-degree relatives of individuals with first-episode schizophrenia. Schizophr Res. 2015 Feb;161(2-3):322-328. doi: 10.1016/j.schres.2014.12.010.
(130) Tucker R, Farhall J, Thomas N, Groot C, Rossell SL. An examination of auditory processing and affective prosody in relatives of patients with auditory hallucinations. Front Hum Neurosci. 2013 Sep;7:531. doi: 10.3389/fnhum.2013.00531.

(131) Şevik AE, Anıl Yağcıoğlu AE, Yağcıoğlu S, Karahan S, Gürses N, Yıldız M. Neuropsychological performance and auditory event related potentials in schizophrenia patients and their siblings: a family study. Schizophr Res. 2011 Aug;130(1-3):195-202. doi: 10.1016/j.schres.2011.04.018.
(132) Alvarez-Jimenez M, Gleeson JF, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Amminger GP, et al. Prediction of a single psychotic episode: a 7.5-year, prospective study in first-episode psychosis. Schizophr Res. 2011 Feb;125(2-3):236-426. doi: 10.1016/j.schres.2010.10.020.
(133) Healey KM, Bartholomeusz CF, Penn DL. Deficits in social cognition in first episode psychosis: a review of the literature. Clin Psychol Rev. 2016 Dec;50:108-137. doi: 10.1016/j.cpr.2016.10.001.
(134) Caletti E, Delvecchio G, Andreella A, Finos L, Perlini C, Tavano A et al. Prosody abilities in a large sample of affective and non-affective first episode psychosis patients. Compr Psychiatry. 2018 Oct;86:31-38. doi: 10.1016/j.comppsych.2018.07.004.
(135) Edwards J, Pattison PE, Jackson HJ, Wales RJ. Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. Schizophr Res. 2001 Mar;48(2-3):235-253. doi: 10.1016/s0920-9964(00)00099-2.
(136) Kucharska-Pietura K, David AS, Masiak M, Phillips ML. Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. Br J Psychiatry. 2005 Dec;187:523-8. doi: 10.1192/bjp.187.6.523.
(137) Tseng HH, Roiser JP, Modinos G, Falkenberg I, Samson C, McGuire P, et al. Corticolimbic dysfunction during facial and prosodic emotional recognition in first-episode psychosis patients and individuals at ultra-high risk. Neuroimage Clin. 2016 Sep;12:645-654. doi: 10.1016/j.nicl.2016.09.006.
(138) Green MF, Bearden CE, Cannon TD, Fiske AP, Hellemann GS, Horan WP, et al. Social cognition in schizophrenia, part 1: performance across phase of illness. Schizophr Bull. 2012 Jun;38(4):854-64. doi: 10.1093/schbul/sbq171.
(139) Schneider F, Gur RC, Gur RE, Shtasel DL. Emotional processing in schizophrenia: neurobehavioral probes in relation to psychopathology. Schizophr Res. 1995 Sep;17(1):67-75. doi: 10.1016/0920-9964(95)00031-g.
(140) Cutting J. The right cerebral hemisphere and psychiatric disorders. Oxford University Press; 1990.
(141) Shea TL, Sergejew AA, Burnham D, Jones C, Rossell SL, Copolov DL, et al. Emotional prosodic processing in auditory hallucinations. Schizophr Res. 2007 Feb;90(1-3):214-220. doi: 10.1016/j.schres.2006.09.021.
(142) Frith CD. The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action. Psychol Med. 1987 Aug;17(3):631-648. doi: 10.1017/s0033291700025873.
(143) Frith CD, Done DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. Br J Psychiatry. 1988 Oct;153:437-443. doi: 10.1192/bjp.153.4.437.
(144) Frith CD. Schizophrenia and theory of mind. Psychol Med. 2004 Apr;34(3):385-389. doi: 10.1017/s0033291703001326.
(145) Rossell SL, Boundy CL. Are auditory-verbal hallucinations associated with auditory affective processing deficits? Schizophr Res. 2005 Oct;78(1):95-106. doi: 10.1016/j.schres.2005.06.002.
(146) Kompus K, Westerhausen R, Hugdahl K. The "paradoxical" engagement of the primary auditory cortex in patients with auditory verbal hallucinations: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. Neuropsychologia. 2011 Oct;49(12):3361-3369. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.08.010.

(147) Li B, Cui LB, Xi YB, Friston KJ, Guo F, Wang HN, et al. Abnormal effective connectivity in the brain is involved in auditory verbal hallucinations in schizophrenia. Neurosci Bull. 2017 Jun;33(3):281-291. doi: 10.1007/s12264-017-0101-x.
(148) Chou CC, Mao WC, Huang CJ, Li CT, Su TP, Yeh CB, et al. Deficient emotional intelligence and dysfunctional early emotional prosody processing varying with the severity of auditory hallucinations in schizophrenics. Neuropsychiatry 2018 Jun;8(4):1297-1309. doi: 10.4172/Neuropsychiatry.1000459.
(149) Ito F, Matsumoto K, Miyakoshi T, Ohmuro N, Uchida T, Matsuoka H. Emotional processing during speech communication and positive symptoms in schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2013 Nov;67(7):526-531. doi: 10.1111/pcn.12103.
(150) Aue T, Cuny C, Sander D, Grandjean D. Peripheral responses to attended and unattended angry prosody: a dichotic listening paradigm. Psychophysiology. 2011 Mar;48(3):385-392. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01064.x.
(151) Haskins B, Shutty MS, Kellogg E. Affect processing in chronically psychotic patients: development of a reliable assessment tool. Schizophr Res. 1995 May;15(3):291-297. doi: 10.1016/0920-9964(94)00081-i.
(152) Bryson G, Bell M, Lysaker P. Affect recognition in schizophrenia: a function of global impairment or a specific cognitive deficit. Psychiatry Res. 1997 Jul;71(2):105-113. doi: 10.1016/s0165-1781(97)00050-4.
(153) Irani F, Seligman S, Kamath V, Kohler C, Gur RC. A meta-analysis of emotion perception and functional outcomes in schizophrenia. Schizophr Res. 2012 May;137(1-3):203-11. doi: 10.1016/j.schres.2012.01.023.
(154) Kantrowitz JT, Hoptman MJ, Leitman DI, Silipo G, Javitt DC. The 5% difference: early sensory processing predicts sarcasm perception in schizophrenia and schizo-affective disorder. Psychol Med. 2014 Jan;44(1):25-36. doi: 10.1017/S0033291713000834.
(155) Simpson C, Pinkham AE, Kelsven S, Sasson NJ. Emotion recognition abilities across stimulus modalities in schizophrenia and the role of visual attention. Schizophr Res. 2013 Dec;151(1-3):102-106. doi: 10.1016/j.schres.2013.09.026.
(156) Ruffman T, Henry JD, Livingstone V, Phillips LH. A meta-analytic review of emotion recognition and aging: implications for neuropsychological models of aging. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(4):863-881. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.01.001.
(157) Scholten MR, Aleman A, Kahn RS. The processing of emotional prosody and semantics in schizophrenia: relationship to gender and IQ. Psychol Med. 2008 Jun;38(6):887-898. doi: 10.1017/S0033291707001742.
(158) Vaskinn A, Sundet K, Friis S, Simonsen C, Birkenaes AB, Engh JA, et al. The effect of gender on emotion perception in schizophrenia and bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2007 Oct;116(4):263-270. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.00991.x.
(159) Bozikas VP, Kosmidis MH, Anezoulaki D, Giannakou M, Andreou C, Karavatos A. Impaired perception of affective prosody in schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006 Winter;18(1):81-85. doi: 10.1176/jnp.18.1.81.
(160) Gogos A, Sbisa AM, Sun J, Gibbons A, Udawela M, Dean B. A role for estrogen in schizophrenia: clinical and preclinical findings. Int J Endocrinol. 2015;2015:615356. doi: 10.1155/2015/615356.
(161) Häfner H. Gender differences in schizophrenia. Psychoneuroendocrinology. 2003 Apr;28 Suppl 2:17-54. doi: 10.1016/s0306-4530(02)00125-7.
(162) Everhart DE, Demaree HA, Shipley AJ. Perception of emotional prosody: moving toward a model that incorporates sex-related differences. Behav Cogn Neurosci Rev. 2006 Jun;5(2):92-102. doi: 10.1177/1534582306289665.

(163) Gogos A, Ney LJ, Seymour N, Van Rheenen TE, Felmingham KL. Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and post-traumatic stress disorder: are gonadal hormones the link? Br J Pharmacol. 2019 Nov;176(21):4119-4135. doi: 10.1111/bph.14584.
(164) Pearson R, Lewis MB. Fear recognition across the menstrual cycle. Horm Behav. 2005 Mar;47(3):267-271. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.11.003.
(165) Protopopescu X, Pan H, Altemus M, Tuescher O, Polanecsky M, McEwen B, et al. Orbitofrontal cortex activity related to emotional processing changes across the menstrual cycle. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Nov;102(44):16060-16065. doi: 10.1073/pnas.0502818102.
(166) Ramos-Loyo J, Mora-Reynoso L, Sánchez-Loyo LM, Medina-Hernández V. Sex differences in facial, prosodic, and social context emotional recognition in early-onset schizophrenia. Schizophr Res Treatment. 2012;2012:584725. doi: 10.1155/2012/584725.
(167) Schirmer A, Kotz SA, Friederici AD. Sex differentiates the role of emotional prosody during word processing. Cogn Brain Res. 2002 Aug;14(2):228-233. doi: 10.1016/s0926-6410(02)00108-8.
(168) Bach DR, Buxtorf K, Grandjean D, Strik WK. The influence of emotion clarity on emotional prosody identification in paranoid schizophrenia. Psychol Med. 2009 Jun;39(6):927-938. doi: 10.1017/S0033291708004704.
(169) Baltaxe CA. Vocal communication of affect and its perception in three- to four-year-old children. Percept Mot Skills. 1991 Jun;72(3 Pt 2):1187-1202. doi: 10.2466/pms.1991.72.3c.1187.
(170) Covic A, von Steinbüchel N, Kiese-Himmel C. Emotion recognition in kindergarten children. Folia Phoniatr Logop. 2020;72(4):273-281. doi: 10.1159/000500589.
(171) Allgood R, Heaton P. Developmental change and cross-domain links in vocal and musical emotion recognition performance in childhood. Br J Dev Psychol. 2015 Sep;33(3):398-403. doi: 10.1111/bjdp.12097.
(172)Chronaki G, Hadwin JA, Garner M, Maurage P, Sonuga-Barke EJ. The development of emotion recognition from facial expressions and non-linguistic vocalizations during childhood. Br J Dev Psychol. 2015 Jun;33(2):218-236. doi: 10.1111/bjdp.12075.
(173) Grosbras MH, Ross PD, Belin P. Categorical emotion recognition from voice improves during childhood and adolescence. Sci Rep. 2018 Oct;8(1):14791. doi: 10.1038/s41598-018-32868-3.
(174) Sauter DA, Panattoni C, Happé F. Children's recognition of emotions from vocal cues. Br J Dev Psychol. 2013 Mar;31(Pt 1):97-113. doi: 10.1111/j.2044-835X.2012.02081.x.
(175) Amorim M, Anikin A, Mendes AJ, Lima CF, Kotz SA, Pinheiro AP. Changes in vocal emotion recognition across the life span. Emotion. 2021 Mar;21(2):315-325. doi: 10.1037/emo0000692.
(176) Gil S, Hattouti J, Laval V. How children use emotional prosody: crossmodal emotional integration? Dev Psychol. 2016 Jul;52(7):1064-1072. doi: 10.1037/dev0000121.
(177) Morton JB, Trehub SE. Children's understanding of emotion in speech. Child Dev. 2001 May-Jun;72(3):834-843. doi: 10.1111/1467-8624.00318.
(178) Lambrecht L, Kreifelts B, Wildgruber D. Age-related decrease in recognition of emotional facial and prosodic expressions. Emotion. 2012 Jun;12(3):529-539. doi: 10.1037/a0026827.
(179) Mitchell RL, Kingston RA. Is age-related decline in vocal emotion identification an artefact of labelling cognitions?. International Journal of Psychological Studies. 2011 Dec;3(2):156. doi: 10.5539/ijps.v3n2p156.

(180) Moschopoulos NP, Nimatoudis I, Kaprinis S, Iliadou V. Behavioral assessment of auditory processing deficits in schizophrenia: literature review and suggestions for future research. Scand J Psychol. 2019 Apr;60(2):116-127. doi: 10.1111/sjop.12514.
(181) Maat A, van Montfort SJ, de Nijs J, Derks EM, Kahn RS, Linszen DH, et al. Emotion processing in schizophrenia is state and trait dependent. Schizophr Res. 2015 Feb;161(2-3):392-398. doi: 10.1016/j.schres.2014.11.027.
(182) Revsbech R, Mortensen EL, Nordgaard J, Jansson LB, Saebye D, Flensborg-Madsen T, et al. Exploring social cognition in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017 Oct;267(7):611-619. doi: 10.1007/s00406-016-0745-y.
(183) Lin Y, Ding H, Zhang Y. Emotional prosody processing in schizophrenic patients: a selective review and meta-analysis. J Clin Med. 2018 Oct;7(10):363. doi: 10.3390/jcm7100363.
(184) Poole JH, Tobias FC, Vinogradov S. The functional relevance of affect recognition errors in schizophrenia. J Int Neuropsychol Soc. 2000 Sep;6(6):649-658. doi: 10.1017/s135561770066602x.
(185) Pijnenborg GH, Withaar FK, Bosch RJ, Brouwer WH. Impaired perception of negative emotional prosody in schizophrenia. Clin Neuropsychol. 2007 Sep;21(5):762-775. doi: 10.1080/13854040600788166.
(186) Rapp AM, Langohr K, Mutschler DE, Wild B. Irony and proverb comprehension in schizophrenia: do female patients "dislike" ironic remarks? Schizophr Res Treatment. 2014;2014:841086. doi: 10.1155/2014/841086.
(187) Kar SK, Jain M. Current understandings about cognition and the neurobiological correlates in schizophrenia. J Neurosci Rural Pract. 2016 Jul-Sep;7(3):412-418. doi: 10.4103/0976-3147.176185.
(188) Ventura J, Wood RC, Jimenez AM, Hellemann GS. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. Schizophr Res. 2013 Dec;151(1-3):78-84. doi: 10.1016/j.schres.2013.10.015.
(189) Bozikas VP, Kosmidis MH, Anezoulaki D, Giannakou M, Karavatos A. Relationship of affect recognition with psychopathology and cognitive performance in schizophrenia. J Int Neuropsychol Soc. 2004 Jul;10(4):549-558. doi: 10.1017/S1355617704104074.
(190) de Jong JJ, Hodiamont PP, de Gelder B. Modality-specific attention and multisensory integration of emotions in schizophrenia: reduced regulatory effects. Schizophr Res. 2010 Sep;122(1-3):136-143. doi: 10.1016/j.schres.2010.04.010.
(191) Brekke J, Kay DD, Lee KS, Green MF. Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. Schizophr Res. 2005 Dec;80(2-3):213-225. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.008.
(192) Kee KS, Green MF, Mintz J, Brekke JS. Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? Schizophr Bull. 2003;29(3):487-497. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007021.
(193) Vaskinn A, Sundet K, Friis S, Simonsen C, Birkenaes AB, Jónsdóttir H, et al. Emotion perception and learning potential: mediators between neurocognition and social problem-solving in schizophrenia? J Int Neuropsychol Soc. 2008 Mar;14(2):279-288. doi: 10.1017/S1355617708080314.
(194) Vauth R, Rüsch N, Wirtz M, Corrigan PW. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? Psychiatry Res. 2004 Sep;128(2):155-165. doi: 10.1016/j.psychres.2004.05.018.

(195) Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2011 Jan;35(3):573-588. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.07.001.
(196) Schmidt SJ, Mueller DR, Roder V. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. Schizophr Bull. 2011 Sep;37 Suppl 2(Suppl 2):S41-S54. doi: 10.1093/schbul/sbr079.
(197) Ibarrarán-Pernas GY, Guevara MA, Cerdán LF, Ramos-Loyo J. Efectos de la olanzapina sobre el reconocimiento emocional en pacientes esquizofrénicos refractarios al tratamiento [Olanzapine effects on emotional recognition in treatment refractory schizophrenics]. Actas Esp Psiquiatr. 2003 Sep-Oct;31(5):256-262. Spanish.
(198) van Veelen NM, Vink M, Ramsey NF, Sommer IE, van Buuren M, Hoogendam JM, et al. Reduced language lateralization in first-episode medication-naive schizophrenia. Schizophr Res. 2011 Apr;127(1-3):195-201. doi: 10.1016/j.schres.2010.12.013.
(199) Kucharska-Pietura K, Mortimer A. Can antipsychotics improve social cognition in patients with schizophrenia? CNS Drugs. 2013 May;27(5):335-343. doi: 10.1007/s40263-013-0047-0.
(200) Penn DL, Keefe RS, Davis SM, Meyer PS, Perkins DO, Losardo D, et al. The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. Schizophr Res. 2009 Nov;115(1):17-23. doi: 10.1016/j.schres.2009.08.016.
(201) Kee KS, Kern RS, Marshall BD Jr, Green MF. Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: preliminary findings. Schizophr Res. 1998 May;31(2-3):159-165. doi: 10.1016/s0920-9964(98)00026-7.
(202) Sergi M, Green M, Widmark C, Reist C, Erhart S, Braff D, et al. Social cognition and neurocognition: effects of risperidone, olanzapine, and haloperidol. Am J Psychiatry. 2007 Oct;164(10):1585-1592. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06091515.
(203) Li Y, Sun K, Liu D, Chen MX, Li G, Ma J, et al. The effects of combined social cognition and interaction training and paliperidone on early-onset schizophrenia. Front Psychiatry. 2020 Sep;11:525492. doi: 10.3389/fpsyt.2020.525492.
(204) Duggirala SX, Schwartze M, Pinheiro AP, Kotz SA. Interaction of emotion and cognitive control along the psychosis continuum: a critical review. Int J Psychophysiol. 2020 Jan;147:156-175. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2019.11.004.
(205) Ekman P. Are there basic emotions? Psychol Rev. 1992 Jul;99(3):550-553. doi: 10.1037/0033-295x.99.3.550.
(206) Feingold D, Hasson-Ohayon I, Laukka P, Vishne T, Dembinsky Y, Kravets S. Emotion recognition deficits among persons with schizophrenia: Beyond stimulus complexity level and presentation modality. Psychiatry Res. 2016 Jun;240:60-65. doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.015.
(207) Alba-Ferrara LM. Emotional prosody processing in the schizophrenia spectrum. PhD Thesis, Durham University; 2011.
(208) Perlovsky L. "High" cognitive emotions in language prosody. Commentary on "Emotional voices in context: a neurobiological model of multimodal affective information processing" by C. Brück, B. Kreifelts, & D. Wildgruber. Phys Life Rev. 2011 Dec;8(4):408-409. doi: 10.1016/j.plrev.2011.10.007.

(209) Alba-Ferrara L, Hausmann M, Mitchell RL, Weis S. The neural correlates of emotional prosody comprehension: disentangling simple from complex emotion. PLoS One. 2011;6(12):e28701. doi: 10.1371/journal.pone.0028701.
(210) Brazo P, Beaucousin V, Lecardeur L, Razafimandimby A, Dollfus S. Social cognition in schizophrenic patients: the effect of semantic content and emotional prosody in the comprehension of emotional discourse. Front Psychiatry. 2014 Sep;5:120. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00120.
(211) Huang J, Chan RC, Lu X, Ma Z, Li Z, Gong QY. An exploratory study of the influence of conversation prosody on emotion and intention identification in schizophrenia. Brain Res. 2009 Jul;1281:58-63. doi: 10.1016/j.brainres.2009.05.054.
(212) Gong B, Li Q, Zhao Y, Wu C. Auditory emotion recognition deficits in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Asian J Psychiatr. 2021 Nov;65:102820. doi: 10.1016/j.ajp.2021.102820.
(213) Leitman DI, Laukka P, Juslin PN, Saccente E, Butler P, Javitt DC. Getting the cue: sensory contributions to auditory emotion recognition impairments in schizophrenia. Schizophr Bull. 2010 May;36(3):545-556. doi: 10.1093/schbul/sbn115.
(214) Rossell SL, Van Rheenen TE, Groot C, Gogos A, O'Regan A, Joshua NR. Investigating affective prosody in psychosis: a study using the Comprehensive Affective Testing System. Psychiatry Res. 2013 Dec;210(3):896-900. doi: 10.1016/j.psychres.2013.07.037.
(215) de Gelder B, Vroomen J, de Jong SJ, Masthoff ED, Trompenaars FJ, Hodiamont P. Multisensory integration of emotional faces and voices in schizophrenics. Schizophr Res. 2005 Jan;72(2-3):195-203. doi: 10.1016/j.schres.2004.02.013.
(216) de Jong JJ, Hodiamont PP, Van den Stock J, de Gelder B. Audiovisual emotion recognition in schizophrenia: reduced integration of facial and vocal affect. Schizophr Res. 2009 Feb;107(2-3):286-293. doi: 10.1016/j.schres.2008.10.001.
(217) Fiszdon JM, Bell MD. Effects of presentation modality and valence on affect recognition performance in schizophrenia and healthy controls. Psychiatry Res. 2009 Dec;170(2-3):114-118. doi: 10.1016/j.psychres.2008.11.014.
(218) Scherer KR, Wallbott HG. Evidence for universality and cultural variation of differential emotion response patterning. J Pers Soc Psychol. 1994 Feb;66(2):310-328. doi: 10.1037//0022-3514.66.2.310. Erratum in: J Pers Soc Psychol 1994 Jul;67(1):55.
(219) Elfenbein HA, Ambady N. On the universality and cultural specificity of emotion recognition: a meta-analysis. Psychol Bull. 2002 Mar;128(2):203-235. doi: 10.1037/0033-2909.128.2.203.
(220) Pinkham AE, Penn DL, Green MF, Buck B, Healey K, Harvey PD. The social cognition psychometric evaluation study: results of the expert survey and RAND panel. Schizophr Bull. 2014 Jul;40(4):813-823. doi: 10.1093/schbul/sbt081.
(221) Green MF, Penn DL. Going from social neuroscience to schizophrenia clinical trials. Schizophr Bull. 2013 Nov;39(6):1189-1191. doi: 10.1093/schbul/sbt128.
(222) Belin P, Fillion-Bilodeau S, Gosselin F. The Montreal Affective Voices: a validated set of nonverbal affect bursts for research on auditory affective processing. Behav Res Methods. 2008 May;40(2):531-539. doi: 10.3758/brm.40.2.531.
(223) Jürgens R, Hammerschmidt K, Fischer J. Authentic and play-acted vocal emotion expressions reveal acoustic differences. Front Psychol. 2011 Jul;2:180. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00180.
(224) van Santen JP, Prud'hommeaux ET, Black LM. Automated assessment of prosody production. Speech Commun. 2009 Nov;51(11):1082-1097. doi: 10.1016/j.specom.2009.04.007.

(225) Lassalle A, Pigat D, O'Reilly H, Berggen S, Fridenson-Hayo S, Tal S, et al. The EU-Emotion Voice Database. Behav Res Methods. 2019 Apr;51(2):493-506. doi: 10.3758/s13428-018-1048-1.
(226) Chaturvedi R, Kraus M, Keefe RSE. A new measure of authentic auditory emotion recognition: application to patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2020 Aug;222:450-454. doi: 10.1016/j.schres.2019.11.043.
(227) Varga E, Herold R, Tényi T, Endre S, Fekete J, Bugya T. Social cognition analyzer application-a new method for the analysis of social cognition in patients diagnosed with schizophrenia. Front Psychiatry. 2019 Dec;10:912. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00912.
(228) Bell M, Bryson G, Lysaker P. Positive and negative affect recognition in schizophrenia: a comparison with substance abuse and normal control subjects. Psychiatry Res. 1997 Nov;73(1-2):73-82. doi: 10.1016/s0165-1781(97)00111-x.
(229) Ross ED, Thompson RD, Yenkosky J. Lateralization of affective prosody in brain and the callosal integration of hemispheric language functions. Brain Lang. 1997 Jan;56(1):27-54. doi: 10.1006/brln.1997.1731.
(230) Nowicki S, Duke MP. Individual differences in the nonverbal communication of affect: The diagnostic analysis of nonverbal accuracy scale. J Nonverbal Behav. 1994 Mar;18(1):9-35. doi: 10.1007/BF02169077.
(231) Peppé S, McCann J. Assessing intonation and prosody in children with atypical language development: the PEPS-C test and the revised version. Clin Linguist Phon. 2003 Jun-Aug;17(4-5):345-354. doi: 10.1080/0269920031000079994.
(232) Martínez-Castilla P, Peppé S. Developing a test of prosodic ability for speakers of Iberian Spanish. Speech Communication. 2008 Nov;50(11-12):900-915. doi: 10.1016/j.specom.2008.03.002.
(233) Froming KB, Ekman P, Levy M. Comprehensive affect testing system (CATS) [Database record]. APA PsycTests; 2006. doi: 10.1037/t06823-000.
(234) Golan O, Baron-Cohen S, Hill JJ, Rutherford MD. The 'Reading the Mind in the Voice' test-revised: a study of complex emotion recognition in adults with and without autism spectrum conditions. J Autism Dev Disord. 2007 Jul;37(6):1096-1106. doi: 10.1007/s10803-006-0252-5.
(235) Sánchez-Reales S, Caballero-Peláez C, Prado-Abril J, Inchausti F, Lado-Codesido M, García-Caballero A, et al. Spanish validation of the “Reading the Mind in the Voice” task: A study of complex emotion recognition in adults with autism spectrum conditions. Research in Autism Spectrum Disorders. 2019 Nov;67:101421. doi: 10.1016/j.rasd.2019.101421.
(236) Chan CC, Wong R, Wang K, Lee TM. Emotion recognition in Chinese people with schizophrenia. Psychiatry Res. 2008 Jan;157(1-3):67-76. doi: 10.1016/j.psychres.2006.03.028.
(237) Iwashiro N, Yahata N, Kawamuro Y, Kasai K, Yamasue H. Aberrant interference of auditory negative words on attention in patients with schizophrenia. PLoS One. 2013 Dec;8(12):e83201. doi: 10.1371/journal.pone.0083201
(238) Müller VI, Kellermann TS, Seligman SC, Turetsky BI, Eickhoff SB. Modulation of affective face processing deficits in schizophrenia by congruent emotional sounds. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014 Apr;9(4):436-444. doi: 10.1093/scan/nss107.
(239) Pawełczyk A, Kotlicka-Antczak M, Łojek E, Ruszpel A, Pawełczyk T. Schizophrenia patients have higher-order language and extralinguistic impairments. Schizophr Res. 2018 Feb;192:274-280. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.030.

(240) Pinkham AE, Penn DL. Neurocognitive and social cognitive predictors of interpersonal skill in schizophrenia. Psychiatry Res. 2006 Aug;143(2-3):167-178. doi: 10.1016/j.psychres.2005.09.005.
(241) Couture SM, Penn DL, Losh M, Adolphs R, Hurley R, Piven J. Comparison of social cognitive functioning in schizophrenia and high functioning autism: more convergence than divergence. Psychol Med. 2010 Apr;40(4):569-579. doi: 10.1017/S003329170999078X.
(242) Penn DL, Spaulding W, Reed D, Sullivan M. The relationship of social cognition to ward behavior in chronic schizophrenia. Schizophr Res. 1996 Jul;20(3):327-335. doi: 10.1016/0920-9964(96)00010-2.
(243) Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Lieberman J. Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. Am J Psychiatry. 2003 May;160(5):815-824. doi: 10.1176/appi.ajp.160.5.815.
(244) Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? Schizophr Bull. 2000;26(1):119-136. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430.
(245) Hooker C, Park S. Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. Psychiatry Res. 2002 Sep;112(1):41-50. doi: 10.1016/s0165-1781(02)00177-4.
(246) Ihnen GH, Penn DL, Corrigan PW, Martin J. Social perception and social skill in schizophrenia. Psychiatry Res. 1998 Sep;80(3):275-286. doi: 10.1016/s0165-1781(98)00079-1.
(247) Meyer MB, Kurtz MM. Elementary neurocognitive function, facial affect recognition and social-skills in schizophrenia. Schizophr Res. 2009 May;110(1-3):173-179. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.015.
(248) Medalia A, Saperstein AM, Qian M, Javitt DC. Impact of baseline early auditory processing on response to cognitive remediation for schizophrenia. Schizophr Res. 2019 Jun;208:397-405. doi: 10.1016/j.schres.2019.01.012.
(249) Thomas ML, Green MF, Hellemann G, Sugar CA, Tarasenko M, Calkins ME, et al. Modeling deficits from early auditory information processing to psychosocial functioning in schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2017 Jan;74(1):37-46. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2980.
(250) Fisher M, Holland C, Merzenich MM, Vinogradov S. Using neuroplasticity-based auditory training to improve verbal memory in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2009 Jul;166(7):805-811. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.08050757.
(251) Fiszdon JM, Reddy LF. Review of social cognitive treatments for psychosis. Clin Psychol Rev. 2012 Dec;32(8):724-740. doi: 10.1016/j.cpr.2012.09.003.
(252) Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. Schizophr Bull. 2006 Oct;32 Suppl 1(Suppl 1):S44-S63. doi: 10.1093/schbul/sbl029.
(253) Green MF. Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2016 Feb;77 Suppl 2:8-11. doi: 10.4088/JCP.14074su1c.02.
(254) Biagianti B, Fisher M, Neilands TB, Loewy R, Vinogradov S. Engagement with the auditory processing system during targeted auditory cognitive training mediates changes in cognitive outcomes in individuals with schizophrenia. Neuropsychology. 2016 Nov;30(8):998-1008. doi: 10.1037/neu0000311.

(255) Fiszdon JM, Kurtz MM, Parente L, Choi J. What variables predict cognitive remediation associated improvement in individuals with psychosis? Schizophr Res Cogn. 2019 May;19:100148. doi: 10.1016/j.scog.2019.100148.
(256) Fernández-Sotos P, Navarro E, Torio I, Dompablo M, Fernández-Caballero A, Rodriguez-Jimenez R. Pharmacological interventions in social cognition deficits: a systematic mapping review. Psychiatry Res. 2018 Dec;270:57-67. doi: 10.1016/j.psychres.2018.09.012.
(257) Hammock EA. Developmental perspectives on oxytocin and vasopressin. Neuropsychopharmacology. 2015 Jan;40(1):24-42. doi: 10.1038/npp.2014.120.
(258) Bürkner PC, Williams DR, Simmons TC, Woolley JD. Intranasal oxytocin may improve high-level social cognition in schizophrenia, but not social cognition or neurocognition in general: a multilevel bayesian meta-analysis. Schizophr Bull. 2017 Oct;43(6):1291-1303. doi: 10.1093/schbul/sbx053.
(259) Keech B, Crowe S, Hocking DR. Intranasal oxytocin, social cognition and neurodevelopmental disorders: a meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2018 Jan;87:9-19. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.09.022.
(260) Chuang BJ, Campellone TR, Woolley JD. Oxytocin does not improve emotional prosody recognition in schizophrenia-spectrum disorders. Comprehensive Psychoneuroendocrinology. 2020 Nov;4:100011. doi: 10.1016/j.cpnec.2020.100011.
(261) LaCrosse AL, Olive MF. Neuropeptide systems and schizophrenia. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2013 Aug;12(5):619-632. doi: 10.2174/18715273113120500010.
(262) Kimoto S, Makinodan M, Kishimoto T. Neurobiology and treatment of social cognition in schizophrenia: bridging the bed-bench gap. Neurobiol Dis. 2019 Nov;131:104315. doi: 10.1016/j.nbd.2018.10.022.
(263) Nienow TM, MacDonald AW 3rd, Lim KO. TDCS produces incremental gain when combined with working memory training in patients with schizophrenia: a proof of concept pilot study. Schizophr Res. 2016 Apr;172(1-3):218-219. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.053.
(264) Rassovsky Y, Dunn W, Wynn J, Wu AD, Iacoboni M, Hellemann G, et al. The effect of transcranial direct current stimulation on social cognition in schizophrenia: a preliminary study. Schizophr Res. 2015 Jul;165(2-3):171-174. doi: 10.1016/j.schres.2015.04.016.
(265) Keshavan MS, Vinogradov S, Rumsey J, Sherrill J, Wagner A. Cognitive training in mental disorders: update and future directions. Am J Psychiatry. 2014 May;171(5):510-522. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13081075.
(266) Grant N, Lawrence M, Preti A, Wykes T, Cella M. Social cognition interventions for people with schizophrenia: a systematic review focussing on methodological quality and intervention modality. Clin Psychol Rev. 2017 Aug;56:55-64. doi: 10.1016/j.cpr.2017.06.001.
(267) Roelofs RL, Wingbermühle E, Egger JI, Kessels RP. Social cognitive interventions in neuropsychiatric patients: a meta-analysis. Brain Impairment. 2017 Mar;18(1):138-173. doi: 10.1017/BrImp.2016.31.
(268) Frommann N, Streit M, Wölwer W. Remediation of facial affect recognition impairments in patients with schizophrenia: a new training program. Psychiatry Res. 2003 Mar;117(3):281-284. doi: 10.1016/s0165-1781(03)00039-8.
(269) Penn D, Roberts DL, Munt ED, Silverstein E, Jones N, Sheitman B. A pilot study of social cognition and interaction training (SCIT) for schizophrenia. Schizophr Res. 2005 Dec;80(2-3):357-359. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.011.

(270) Combs DR, Adams SD, Penn DL, Roberts D, Tiegreen J, Stem P. Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: preliminary findings. Schizophr Res. 2007 Mar;91(1-3):112-116. doi: 10.1016/j.schres.2006.12.010.
(271) Eack SM, Hogarty GE, Greenwald DP, Hogarty SS, Keshavan MS. Cognitive enhancement therapy improves emotional intelligence in early course schizophrenia: preliminary effects. Schizophr Res. 2007 Jan;89(1-3):308-311. doi: 10.1016/j.schres.2006.08.018.
(272) Kurtz MM, Gagen E, Rocha NB, Machado S, Penn DL. Comprehensive treatments for social cognitive deficits in schizophrenia: a critical review and effect-size analysis of controlled studies. Clin Psychol Rev. 2016 Feb;43:80-89. doi: 10.1016/j.cpr.2015.09.003.
(273) Kurtz MM, Richardson CL. Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. Schizophr Bull. 2012 Sep;38(5):1092-1104. doi: 10.1093/schbul/sbr036.
(274) McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2007 Dec;164(12):1791-1802. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07060906.
(275) Paquin K, Wilson AL, Cellard C, Lecomte T, Potvin S. A systematic review on improving cognition in schizophrenia: which is the more commonly used type of training, practice or strategy learning? BMC Psychiatry. 2014 May;14:139. doi: 10.1186/1471-244X-14-139.
(276) Tan BL, Lee SA, Lee J. Social cognitive interventions for people with schizophrenia: a systematic review. Asian J Psychiatr. 2018 Jun;35:115-131. doi: 10.1016/j.ajp.2016.06.013. Epub 2016 Sep 23.
(277) Bosco FM, Gabbatore I, Gastaldo L, Sacco K. Communicative-pragmatic treatment in schizophrenia: A pilot study. Front Psychol. 2016 Feb;7:166. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00166.
(278) Bechi M, Bosia M, Spangaro M, Pigoni A, Buonocore M, Scrofani D, et al. Visual and audio emotion processing training for outpatients with schizophrenia: an integrated multisensory approach. Neuropsychol Rehabil. 2018 Oct;28(7):1131-1144. doi: 10.1080/09602011.2016.1240698.
(279) Wölwer W, Frommann N. Social-cognitive remediation in schizophrenia: generalization of effects of the Training of Affect Recognition (TAR). Schizophr Bull. 2011 Sep;37 Suppl 2(Suppl 2):S63-S70. doi: 10.1093/schbul/sbr071.
(280) Hasson-Ohayon I, Mashiach-Eizenberg M, Avidan M, Roberts DL, Roe D. Social cognition and interaction training: preliminary results of an RCT in a community setting in Israel. Psychiatr Serv. 2014 Apr;65(4):555-558. doi: 10.1176/appi.ps.201300146.
(281) Roberts DL, Combs DR, Willoughby M, Mintz J, Gibson C, Rupp B, et al. A randomized, controlled trial of Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for outpatients with schizophrenia spectrum disorders. Br J Clin Psychol. 2014 Sep;53(3):281-298. doi: 10.1111/bjc.12044.
(282) Bartholomeusz CF, Allott K, Killackey E, Liu P, Wood SJ, Thompson A. Social cognition training as an intervention for improving functional outcome in first-episode psychosis: a feasibility study. Early Interv Psychiatry. 2013 Nov;7(4):421-426. doi: 10.1111/eip.12036.
(283) Roberts DL, Penn DL. Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with schizophrenia: a preliminary study. Psychiatry Res. 2009 Apr;166(2-3):141-147. doi: 10.1016/j.psychres.2008.02.007.
(284) Gordon A, Davis PJ, Patterson S, Pepping CA, Scott JG, Salter K, Connell M. A randomized waitlist control community study of Social Cognition and Interaction Training

for people with schizophrenia. Br J Clin Psychol. 2018 Mar;57(1):116-130. doi: 10.1111/bjc.12161. Epub 2017 Oct 9.
(285) Dark F, Scott JG, Baker A, Parker S, Gordon A, Newman E, et al. Randomized controlled trial of social cognition and interaction training compared to befriending group. Br J Clin Psychol. 2020 Sep;59(3):384-402. doi: 10.1111/bjc.12252.
(286) Parker S, Foley S, Walker P, Dark F. Improving the social cognitive deficits of schizophrenia: a community trial of Social Cognition and Interaction Training (SCIT). Australas Psychiatry. 2013 Aug;21(4):346-351. doi: 10.1177/1039856213486305.
(287) Combs DR, Chapman D, Waguspack J, Basso MR, Penn DL. Attention shaping as a means to improve emotion perception deficits in outpatients with schizophrenia and impaired controls. Schizophr Res. 2011 Apr;127(1-3):151-156. doi: 10.1016/j.schres.2010.05.011.
(288) Combs DR, Tosheva A, Penn DL, Basso MR, Wanner JL, Laib K. Attentional-shaping as a means to improve emotion perception deficits in schizophrenia. Schizophr Res. 2008 Oct;105(1-3):68-77. doi: 10.1016/j.schres.2008.05.018.
(289) Combs DR, Tosheva A, Wanner J, Basso MR. Remediation of emotion perception deficits in schizophrenia: the use of attentional prompts. Schizophr Res. 2006 Oct;87(1-3):340-341. doi: 10.1016/j.schres.2006.05.003.
(290) Horan WP, Kern RS, Shokat-Fadai K, Sergi MJ, Wynn JK, Green MF. Social cognitive skills training in schizophrenia: an initial efficacy study of stabilized outpatients. Schizophr Res. 2009 Jan;107(1):47-54. doi: 10.1016/j.schres.2008.09.006.
(291) Rosenthal R, Archer D, Hall JA, DiMatteo MR, Rogers PL. Measuring sensitivity to nonverbal communication: the PONS test. En: Hall JA, ed. Nonverbal Behavior, Academic Press; 1974. p. 67-98.
(292) Horan WP, Kern RS, Tripp C, Hellemann G, Wynn JK, Bell M, et al. Efficacy and specificity of social cognitive skills training for outpatients with psychotic disorders. J Psychiatr Res. 2011 Aug;45(8):1113-1122. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.01.015.
(293) Sacks S, Fisher M, Garrett C, Alexander P, Holland C, Rose D, Hooker C, Vinogradov S. Combining computerized social cognitive training with neuroplasticity-based auditory training in schizophrenia. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2013 Summer;7(2):78-86A. doi: 10.3371/CSRP.SAFI.012513.
(294) Nahum M, Fisher M, Loewy R, Poelke G, Ventura J, Nuechterlein KH, et al. A novel, online social cognitive training program for young adults with schizophrenia: a pilot study. Schizophr Res Cogn. 2014 Mar;1(1):e11-e19. doi: 10.1016/j.scog.2014.01.003.
(295) Nahum M, Lee H, Fisher M, Green MF, Hooker CI, Ventura J, et al. Online social cognition training in schizophrenia: a double-blind, randomized, controlled multi-site clinical trial. Schizophr Bull. 2021 Jan;47(1):108-117. doi: 10.1093/schbul/sbaa085.
(296) Rose A, Vinogradov S, Fisher M, Green MF, Ventura J, Hooker C, Merzenich M, Nahum M. Randomized controlled trial of computer-based treatment of social cognition in schizophrenia: the TRuSST trial protocol. BMC Psychiatry. 2015 Jul;15:142. doi: 10.1186/s12888-015-0510-1.
(297) Fisher M, Loewy R, Carter C, Lee A, Ragland JD, Niendam T, Schlosser D, Pham L, Miskovich T, Vinogradov S. Neuroplasticity-based auditory training via laptop computer improves cognition in young individuals with recent onset schizophrenia. Schizophr Bull. 2015 Jan;41(1):250-258. doi: 10.1093/schbul/sbt232.
(298) Fisher M, Nahum M, Howard E, Rowlands A, Brandrett B, Kermott A, et al. Supplementing intensive targeted computerized cognitive training with social cognitive

exercises for people with schizophrenia: An interim report. Psychiatr Rehabil J. 2017 Mar;40(1):21-32. doi: 10.1037/prj0000244.
(299) Varga E, Endre S, Bugya T, Tényi T, Herold R. Community-based psychosocial treatment has an impact on social processing and functional outcome in schizophrenia. Front Psychiatry. 2018 Jun;9:247. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00247.
(300) Elis O, Caponigro JM, Kring AM. Psychosocial treatments for negative symptoms in schizophrenia: current practices and future directions. Clin Psychol Rev. 2013 Dec;33(8):914-928. doi: 10.1016/j.cpr.2013.07.001.
(301) Rus-Calafell M, Gutiérrez-Maldonado J, Ribas-Sabaté J. A virtual reality-integrated program for improving social skills in patients with schizophrenia: a pilot study. J Behav Ther Exp Psychiatry. 2014 Mar;45(1):81-89. doi: 10.1016/j.jbtep.2013.09.002.
(302) Genevsky A, Garrett CT, Alexander PP, Vinogradov S. Cognitive training in schizophrenia: a neuroscience-based approach. Dialogues Clin Neurosci. 2010;12(3):416-421. doi: 10.31887/DCNS.2010.12.3/agenevsky.
(303) Kurtz MM. Cognitive remediation for schizophrenia: current status, biological correlates and predictors of response. Expert Rev Neurother. 2012 Jul;12(7):813-821. doi: 10.1586/ern.12.71.
(304) Medalia A, Richardson R. What predicts a good response to cognitive remediation interventions? Schizophr Bull. 2005 Oct;31(4):942-953. doi: 10.1093/schbul/sbi045.
(305) Choi J, Medalia A. Factors associated with a positive response to cognitive remediation in a community psychiatric sample. Psychiatr Serv. 2005 May;56(5):602-604. doi: 10.1176/appi.ps.56.5.602.
(306) Kontis D, Huddy V, Reeder C, Landau S, Wykes T. Effects of age and cognitive reserve on cognitive remediation therapy outcome in patients with schizophrenia. Am J Geriatr Psychiatry. 2013 Mar;21(3):218-230. doi: 10.1016/j.jagp.2012.12.013.
(307) Lindenmayer JP, Ozog VA, Khan A, Ljuri I, Fregenti S, McGurk SR. Predictors of response to cognitive remediation in service recipients with severe mental illness. Psychiatr Rehabil J. 2017 Mar;40(1):61-69. doi: 10.1037/prj0000252.
(308) Vita A, Deste G, De Peri L, Barlati S, Poli R, Cesana BM, et al. Predictors of cognitive and functional improvement and normalization after cognitive remediation in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2013 Oct;150(1):51-57. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.011.
(309) Morin L, Franck N. Rehabilitation interventions to promote recovery from schizophrenia: a systematic review. Front Psychiatry. 2017 Jun;8:100. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00100.
(310) Revell ER, Neill JC, Harte M, Khan Z, Drake RJ. A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia. Schizophr Res. 2015 Oct;168(1-2):213-222. doi: 10.1016/j.schres.2015.08.017.
(311) Fernandez-Gonzalo S, Turon M, Jodar M, Pousa E, Hernandez Rambla C, García R, et al. 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 Res. 2015 Aug;228(3):501-509. doi: 10.1016/j.psychres.2015.06.007.
(312) Miley K, Fisher M, Nahum M, Howard E, Rowlands A, Brandrett B, et al. Six month durability of targeted cognitive training supplemented with social cognition exercises in schizophrenia. Schizophr Res Cogn. 2019 Dec;20:100171. doi: 10.1016/j.scog.2019.100171.
(313) Eack SM, Greenwald DP, Hogarty SS, Keshavan MS. One-year durability of the effects of cognitive enhancement therapy on functional outcome in early schizophrenia. Schizophr Res. 2010 Jul;120(1-3):210-216. doi: 10.1016/j.schres.2010.03.042.

(314) Hogarty GE, Flesher S, Ulrich R, Carter M, Greenwald D, Pogue-Geile M, et al. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior. Arch Gen Psychiatry. 2004 Sep;61(9):866-876. doi: 10.1001/archpsyc.61.9.866.
(315) Penadés R, Catalán R, Salamero M, Boget T, Puig O, Guarch J, et al. Cognitive remediation therapy for outpatients with chronic schizophrenia: a controlled and randomized study. Schizophr Res. 2006 Oct;87(1-3):323-331. doi: 10.1016/j.schres.2006.04.019.
(316) Javed A, Charles A. The importance of social cognition in improving functional outcomes in schizophrenia. Front Psychiatry. 2018 Apr;9:157. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00157.
(317) Rutherford MD, Baron-Cohen S, Wheelwright S. Reading the mind in the voice: a study with normal adults and adults with Asperger syndrome and high functioning autism. J Autism Dev Disord. 2002 Jun;32(3):189-194. doi: 10.1023/a:1015497629971.
(318) Kaufman AS. K-BIT: test breve de inteligencia de Kaufman. Madrid: TEA; 1997.
(319) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987 Jan;13(2):261-276. doi: 10.1093/schbul/13.2.261.
(320) Rauschenberger M, Schrepp M, Pérez Cota M, Olschner S, Thomaschewski J. Efficient measurement of the user experience of interactive products. How to use the user experience questionnaire (UEQ). Example: Spanish language version. Int J Interact Multi 2013 Mar;2(1):39-45. doi: 10.9781/ijimai.2013.215.
(321) Fuller MA, Sajatovic M. Drug information handbook for psychiatry: including psychotropic, nonpsychotropic and herbal agents. Lexi-Comp, 2009.
(322) Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Furukawa T, Cipriani A, et al. Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method. Schizophr Bull. 2015 Nov;41(6):1397-1402. doi: 10.1093/schbul/sbv037.
(323) Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Woods SW, Davis JM. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. Schizophr Bull. 2014 Mar;40(2):314-326. doi: 10.1093/schbul/sbu001.
(324) Rothe PH, Heres S, Leucht S. Dose equivalents for second generation long-acting injectable antipsychotics: The minimum effective dose method. Schizophr Res. 2018 Mar;193:23-28. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.033.
(325) Maroño Souto Y, Vázquez Campo M, Díaz Llenderrozas F, Rodríguez Álvarez M, Mateos R, García Caballero A. Randomized Clinical Trial with e-MotionalTraining® 1.0 for Social Cognition Rehabilitation in Schizophrenia. Front Psychiatry. 2018 Feb;9:40. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00040.
(326) Vázquez-Campo M, Maroño Y, Lahera G, Mateos R, García-Caballero A. e-Motional Training®: Pilot study on a novel online training program on social cognition for patients with schizophrenia. Schizophr Res Cogn. 2016 Mar;4:10-17. doi: 10.1016/j.scog.2015.11.007.
(327) Vázquez-Campo M, Vidal L, Torres AJ, Mateos R, Olivares JM, García-Lado I, et al. Facial emotional perception training for medical students. Creative Education. 2019 Aug;10(8):1792-1801. doi: 10.4236/ce.2019.108128.
(328) Aragonés JP. Estrategias y actividades para el uso del diccionario en el aula. Káñina, 29, 3; 2005.
(329) Wierzbicka A. Emotions across languages and cultures: diversity and universals. Cambridge University Press; 1999.
(330) Forbes A. Using minimal english to model a parental understanding of autism. En: Sadow L, Peeters B, Mullan K. Studies in ethnopragmatics, cultural semantics, and intercultural

communication. Singapur: Springer; 2020. p. 143–163. doi: 10.1007/978-981-32-9979-5_8.
(331) Peeters B, Marini MG. Narrative medicine across languages and cultures: using minimal english for increased comparability of patients' narratives. En: Goddard, C. Eds. Minimal english for a global world. Palgrave Macmillan, Cham; 2018. P. 259-286. doi: 10.1007/978-3-319-62512-6_11.
(332) Palumbo D, Mucci A, Piegari G, D'Alise V, Mazza A, Galderisi S. SoCIAL - training cognition in schizophrenia: a pilot study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017 Jul;13:1947-1956. doi: 10.2147/NDT.S136732.
(333) Hogarty GE, Greenwald DP, Eack SM. Durability and mechanism of effects of cognitive enhancement therapy. Psychiatric Services. 2006 Dec;57(12):1751-1757. doi: 10.1176/ps.2006.57.12.1751.
(334) Nijman SA, Veling W, van der Stouwe ECD, Pijnenborg GHM. Social cognition training for people with a psychotic disorder: a network meta-analysis. Schizophr Bull. 2020 Mar;46(5):1086–1103. doi: 10.1093/schbul/sbaa023.
(335) Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Sanz Rubiales Á. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud?. En: Anales del sistema sanitario de Navarra 2011 Apr (Vol. 34, No. 1, pp. 63-72). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.
(336) Vogel BD, Brück C, Jacob H, Eberle M, Wildgruber D. Effects of cue modality and emotional category on recognition of nonverbal emotional signals in schizophrenia. BMC Psychiatry. 2016 Jul;16:218. doi: 10.1186/s12888-016-0913-7.
(337) Lahera G, Freund N, Sáiz-Ruiz J. Salience and dysregulation of the dopaminergic system. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2013 Jan-Mar;6(1):45-51. doi: 10.1016/j.rpsm.2012.05.003.
(338) Martinez G, Alexandre C, Mam-Lam-Fook C, Bendjemaa N, Gaillard R, Garel P, Dziobek I, Amado I, Krebs MO. Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: Evidence from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). Schizophr Res. 2017 Jul;185:161-166. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.012.
(339) Fernandes JM, Cajão R, Lopes R, Jerónimo R, Barahona-Corrêa JB. Social cognition in schizophrenia and autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis of direct comparisons. Front Psychiatry. 2018 Oct;9:504. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00504.
(340) Kanie A, Kikuchi A, Haga D, Tanaka Y, Ishida A, Yorozuya Y, et al. The feasibility and efficacy of social cognition and interaction training for outpatients with schizophrenia in Japan: a multicenter randomized clinical trial. Front Psychiatry. 2019 Aug;10:589. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00589.
(341) Lindenmayer JP, McGurk SR, Khan A, Kaushik S, Thanju A, Hoffman L, et al. Improving social cognition in schizophrenia: a pilot intervention combining computerized social cognition training with cognitive remediation. Schizophr Bull. 2013 May;39(3):507-517. doi: 10.1093/schbul/sbs120.
(342) Tikka DL, Singh AR, Tikka SK. Social cognitive endophenotypes in schizophrenia: A study comparing first episode schizophrenia patients and, individuals at clinical- and familial- 'at-risk' for psychosis. Schizophr Res. 2020 Jan;215:157-166. doi: 10.1016/j.schres.2019.10.053.
(343) Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, Vallejo-Curto MDC, Rodriguez-Jamardo C, de Las Heras E, Barreiro-Villar C, et al. Proteomics in schizophrenia: a gateway to discover potential biomarkers of psychoneuroimmune pathways. Front Psychiatry. 2019 Nov 29;10:885. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00885.

ANEXO 1 PLAN DE INVESTIGACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

ANTECEDENTES

Os déficits no procesamento de emocións na esquizofrenia é unha das características da enfermidade que produce un maior impacto na integración social dos doentes. Neste eido, a maior produción científica nútreses principalmente do recoñecemento de emocións faciais. Nun segundo plano, atopamos o recoñecemento de emocións no canal auditivo, para o cal precisamos dunha boa capacidade para entender tanto a comunicación verbal como a non verbal (constituída por expresións faciais, xestos, o patrón da fala ou "prosodia").

A prosodia é a encargada de dotar ás mensaxes orais de contido emocional. A prosodia pode dividirse en "prosodia lingüística", que se adica a enfatizar certos aspectos dunha frase para resaltar a información que se transmite; ou a "prosodia emocional ou afectiva" que se refire ao ton de voz emocional empregado nas conversacións. A prosodia cambia dependendo do idioma, a cultura ou incluso o contexto socioeconómico.

Nunha metaanálise de 21 estudos que investigaban as alteracións no recoñecemento prosódico na esquizofrenia, concluiuse que a prosodia representa unha disfunción clave dentro das funcións cognitivas dado que, ao igual que o resto do procesamento de emocións, se asocia a unha disfunción social maior. Aparece de xeito estable en todas as etapas da enfermidade, xerada en estadios precoces da mesma (1). Estes déficits correlaciónanse con maior presencia de síntomas negativos e maior desorganización do pensamento (2). En canto ao xénero, non parece que existan diferenzas significativas, a pesar de que si que se observa peor rendemento co aumento de idade nos varóns (3). Estes déficits parecen ocurrir dun xeito independente á medicación (4), representando un aspecto propio da enfermidade.

Unha das dificultades principais é achar medidas estandarizadas para a avaliación do déficit no procesamento e recoñecemento prosódico. Na literatura atopamos tres tipos de probas:

- Ferramentas de procesamento tonal, test adicados á escoita de tons de frecuencia modulada característicos da voz humana (5).
- Ferramentas de detección de emocións baseadas na escoita do ton que emite unha voz humana. Trátase de fragmentos vocais que transmiten un ton, similares aos que poden ocorrer nunha situación habitual, crucial para una adecuada interacción social (5).
- Ferramentas con uso de estímulos combinados, como o VOICE-ID de Kerr e Neale, onde se identifica a emoción no canal vocal xunto coa identificación facial dunha emoción do mesmo grupo de emocións básicas. Cando comparamos o recoñecemento prosódico e o recoñecemento por outras vías (facial ou combinadas auditivo e facial), recollemos unha maior disfunción na vía auditiva (6).

En canto ao contexto actual de ferramentas rehabilitadoras para a prosodia afectiva, atopamos ferramentas de rehabilitación de tipo principalmente combinado (7), onde se recollen resultados positivos ao entrenar a prosodia afectiva.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

BIBLIOGRAFÍA MÁIS RELEVANTE

(1) Hoekert M, Kahn RS, Pijnenborg M, Aleman A. Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. Schizophr Res. 2007 Nov;96(1-3):135-145. doi: 10.1016/j.schres.2007.07.023.
(2) Nahum M, Fisher M, Loewy R, Poelke G, Ventura J, Nuechterlein KH, Hooker CI, Green MF, Merzenich M, Vinogradov S. A novel, online social cognitive training program for young adults with schizophrenia: A pilot study. Schizophr Res Cogn. 2014 Mar 1;1(1):e11-e19. doi: 10.1016/j.scog.2014.01.003.
(3) Ramos-Loyo J, Mora-Reynoso L, Sánchez-Loyo LM, Medina-Hernández V. Sex differences in facial, prosodic, and social context emotional recognition in early-onset schizophrenia. Schizophr Res Treatment. 2012;2012:584725. doi: 10.1155/2012/584725.
(4) Ross ED, Orbelo DM, Cartwright J, Hansel S, Burgard M, Testa JA, Buck R. Affective-prosodic deficits in schizophrenia: comparison to patients with brain damage and relation to schizophrenic symptoms [corrected]. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 May;70(5):597-604. doi: 10.1136/jnnp.70.5.597. Erratum in: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001 Aug;71(2):283.
(5)) Petkova E, Lu F, Kantrowitz J, Sanchez JL, Lehrfeld J, Scaramello N, Silipo G, DiCostanza J, Ross M, Su Z, Javitt DC, Butler PD. Auditory tasks for assessment of sensory function and affective prosody in schizophrenia. Compr Psychiatry. 2014 Nov;55(8):1862-1874. doi: 10.1016/j.comppsych.2014.08.046. Epub 2014 Aug.
(6) Simpson C, Pinkham AE, Kelsven S, Sasson NJ. Emotion recognition abilities across stimulus modalities in schizophrenia and the role of visual attention. Schizophr Res. 2013 Dec;151(1-3):102-106. doi: 10.1016/j.schres.2013.09.026.
(7) Sacks S, Fisher M, Garrett C, Alexander P, Holland C, Rose D, Hooker C, Vinogradov S. Combining computerized social cognitive training with neuroplasticity-based auditory training in schizophrenia. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2013 Summer;7(2):78-86A. doi: 10.3371/CSRP.SAFI.012513.

OBXECTIVOS

Xerais

- Deseñar unha proba específica para a rehabilitación da prosodia afectiva, baseándonos nos deseños de programas con evidencia científica anteriormente realizadas noutros idiomas ou para outros aspectos da cognición social, con capacidade para mellorar no post-test as puntuacións globais de capacidade prosódica nos doentes con esquizofrenia.

Específicos

- Establecer se existen diferenzas estatísticas á hora de rehabilitar os diferentes tipos de emocións (emocións positivas versus negativas, emocións simples versus complexas).
- Estudar se existe correlación entre a rehabilitación prosódica e o estado psicopatolóxico xeral do doente (medido mediante PANSS).
- Coñecer se existen diferencias estatísticas dun patrón de maior porcentaxe de éxito na rehabilitación en relación cos datos demográficos da mostra (mulleres *versus* varóns, con estudos *versus* sin estudos, activos laboralmente *versus* inactivos...).
- Optimizar o deseño desta proba en función do *feedback* recibido durante o estudo piloto da mesma, de xeito que a rehabilitación poda ser algo ameno e atractivo para os doentes (en canto á motivación para manter a rehabilitación, gamificación, variedade de estímulos...).

A nosa hipótese baséase, de forma cogruente coa literatura previa, en que a aplicación dunha rehabilitación prosódica nos doentes con procesos psicóticos crónicos (principalmente

esquizofrenia e trastorno esquizoafectivo, segundo criterios DSM-5), suporá unha mellora nas puntuacións dos tests que empregaremos para a medida da prosodia afectiva, comparando cunha mostra de doentes nas que se aplica a rehabilitación psicosocial habitual, coa finalidade de mellorar a súa cognición social. Consideramos este tema de relevancia dada a escasez de investigación que atopamos nesta liña.

METODOLOXÍA

Realizarase un ensaio clínico piloto aleatorizado a simple cego en doentes que padezan esquizofrenia ou trastorno esquizoafectivo e teñan capacidade legal para consentir. Os doentes do estudo serán distribuídos ao azar no grupo experimental (*Voices*) ou grupo control, no programa de rehabilitación psicosocial ordinario. Tras analizar os resultados do estudo piloto e adaptar as melloras que se conclúan no programa de rehabilitación, realizarase outro ensaio clínico aleatorizado a simple cego, coas mesmas características metodolóxicas do estudo piloto.

Para a elaboración da proba rehabilitadora (chamada *Voices*), confeccionaranse 100 fragmentos de frases de contido neutro expresadas con diferentes entonacións prosódica (de emocións simple e complexas). Estas frases serán grabadas por actores e actrices profesionais. A cada frase asignarásenlle 2, 3 ou 4 opcións de resposta. Confeccionarase un documento en *Microsoft Powerpoint* para facilitar a avaliación da proba. Realizarase unha primeira proba con 20 suxeitos sans onde se lles pedirá, tras escoitar o fragmento e antes de mostrarlles as opcións designadas para cada fragmento, a emoción que lles suxira a oración (simple ou complexa). Segundo os resultados, seleccionaranse as frases que superen un 70% na concordancia de respostas. Elaborarase un segundo test en *Microsoft Powerpoint* e aplicaráselle a 165 estudantes de medicina. Nesta ocasión colleranse os fragmentos cunha concordancia de resposta dun 80%. Coas preguntas que non pasen esta selección, modificaranse coas opcións de resposta das emocións suxeridas polos 20 primeiros suxeitos. Trala modificación, volverase pasar a proba a 20 suxeitos sans, e as opcións que presenten unha concordancia maior do 80% serán integradas de novo na proba. Os fragmentos e as opcións de resposta serán subidos a unha plataforma web de rehabilitación en cognición social, onde se tratará de que o participante poida administrarse a rehabilitación da forma máis sinxela e autónoma (con supervisión durante os ensaios do equipo investigador), mediante un nome de usuario e un contrasinal. Trala realización de cada test semanal, o usuario obterá unha puntuación final.

No caso do estudo piloto, para a selección de doentes de diversos hospitais de día e centros de rehabilitación psicosocial. Proporáselles o estudo entregándolles unha folla de información e unha folla de consentimento informado, acorde as normas establecidas polo CEIC de Galicia. Manterase cos participantes unha entrevista clínica inicial máis unha serie de probas neuropsicolóxicas xerais (PANSS, K-BIT*, Reading Mind in the Voice –Spanish Version*, a cal consideramos unha proba de medida pre e postintervención para valorar a capacidade prosódica en castelán). Posteriormente aleatorizarase mediante o azar a mostra de participantes, asignando a metade á rehabilitación psicosocial habitual do seu centro, e a outra metade ao estudo.

Cos participantes seleccionados, desenvolveranse as sesións de rehabilitación (durante un ou dous meses) coa intención de que se produzan de forma autónoma, con supervisión, e finalmente mediarse novamente a capacidade prosódica cunha ferramenta empregada previamente (RMV-SP).

Posteriormente analizaranse os datos e adaptaranse as melloras recollidas a *Voices* Versión 2. Desenvolverase un segundo estudo clínico cunha poboación similar de doentes (esquizofrenia ou trastorno esquizoafectivo), mantendo os criterios de inclusión e exclusión do estudo piloto. Valoraranse a duración, frecuencia e características do programa de rehabilitación en función dos resultados previos.

CENTROS DE REALIZACIÓN DA TESE

No estudo piloto, os participantes serán reclutados dos diferentes Hospitais de Día dos Servizos de Psiquiatría de Galicia (Hospital Universitario de A Coruña, Complexo Hospitalario de Ourense, Hospital Universitario de Ferrol, Hospital Universitario de Vigo), así como de diferentes Centros de Rehabilitación Psicosocial (APEM –A Coruña, Residencia Psiquiátrica do Ceboliño (Ourense), fundación AFAES). No ensaio clínico final preténdese reclutar os participantes dos mesmos centros, abrindo a posibilidade de participación a outras áreas sanitarias ou outros recursos de rehabilitación psicosocial.

MEDIOS

O doutorando non conta con bolsa económica. As buscas bibliográficas levaranse a cabo mediante as bases de datos ás que ten acceso o portal Bibliosaúde. A plataforma web onde se atopa o programa *Voices* será xestionada por medio da empresa *Plexus*. Contarase con personal estatístico externo.

PLANIFICACIÓN TEMPORAL DO TRABALLO

Tabla 5. Planificación temporal.

Actividade Periodo						
	Outubro 2016-Marzo 2017	Abril-Xuño 2017	Xuño Outubro 2017	Novembro-Marzo 2018	Abril-Outubro 2018	Outubro-Marzo 2019
Deseño de plan de investigación e protocolo	X					
Recollida de datos estudo piloto		X				
Redacción de artigos e publicación			X			
Deseño de novo estudio clínico				X		
Recollida de datos e elaboración do artigo					X	
Escritura da Tese						X

ASPECTOS ÉTICOS

O estudo será realizado segundo as normas de Boa Práctica Clínica e os requisitos normativos aplicables. Os documentos clínicos esenciais manteranse para demostrar a validez do estudo e a integridade dos datos recibidos. Os arquivos maestros serán constituídos ao inicio do estudo e manteranse e conservaranse segundo a normativa aplicable. O estudo seguirá os postulados da Declaración de Helsinki na súa última revisión. O investigador principal comprométese a garantir a confidencialidade e custodia dos datos (LOPD 15/1999) e a disociar os datos clínicos personais en cumplimento da lexislación vixente (Ley 41/2002). Na folla de recollida de datos só será necesario incluir os datos do estudo, mantendo o anonimato dos doentes. Os modelos de consentimento informado estarán en castelán e en galego.

ANEXO 2 HOJA DE INFORMACIÓN A PARTICIPANTES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO RMV-SV

HOJA DE INFORMACIÓN

TÍTULO DEL ESTUDIO: VALIDACIÓN DE UN INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN DE TEORÍA DE LA MENTE EN ESQUIZOFRENIA: "READING THE MIND IN THE VOICE".

INVESTIGADORES: Alejandro García Caballero, Guillermo Lahera Forteza, María Lado Codesido.

CENTROS: Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña.

Este documento tiene como objetivo ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Galicia.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que necesite para entender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevarse este documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participa o no.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento, sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

Con este trabajo queremos investigar algunas de las variables relacionadas con la esquizofrenia y desarrollar un instrumento que permita una evaluación válida y fiable de estas variables para aumentar la calidad de la evaluación y diagnóstico, así como apoyo al tratamiento. Para ello estamos contactando con personas de la población general y les estamos informando del objetivo del estudio para solicitar su colaboración.

¿Por qué me ofrecen participar a mi?

Usted está invitado a participar porque libremente a accedido a formar parte del grupo de comparación, y no presenta patología mental de ningún tipo.

¿En qué consiste mi participación?

La participación en el estudio implica que usted complete un instrumento en el que estamos trabajando. En ella escuchará hasta 36 fragmentos de voces expresadas con diferentes tonos, que responden a distintas emociones. Tras escucharlos, deberá marcar con la opción que le proponemos en el cuestionario, la emoción que le parezca más acertada. La realización de esta prueba le llevará aproximadamente veinte minutos. Esta prueba se realizará de forma anónima,

de modo que en el propio cuestionario no se le pedirá ningún dato personal que le pueda identificar.

Este instrumento será completado preferiblemente en el centro en el que ha sido informado del estudio. Una vez recogidos estos datos, no sería preciso volver a contactar con usted. Podrán solicitar, si así lo desean, los resultados de las pruebas y una explicación sobre los mismos.

En cuanto al horario de la prueba, se pactará con el investigador, una fecha y hora para la realización de la misma, preferentemente en horario de tarde, en el que estén disponibles tanto usted como el investigador.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene mi participación?

La principal molestia es el tiempo empleado en la evaluación (veinte minutos), así como el traslado puntual al centro hospitalario en horario de tarde.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que usted obtenga un beneficio directo por la participación en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo. Esta información podrá ser de utilidad en el futuro para otras personas.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si usted lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿Como se protegerá la confidencialidad de mis datos?

En este instrumento que se pide que complete, no se le pedirán datos personales que puedan identificarle, dado que se realizará de forma anónima.

El tratamiento, comunicación y cesión de sus resultados, se hará conforma lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Sólo el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de datos equivalente a lo exigido por la normativa de nuestro país.

Sus datos serán recogidos y conservados tras acabar el estudio. La responsable de la custodia de los datos es María Lado Codesido.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Usted no será retribuido por participar. No existen intereses económicos que promuevan la realización de este estudio.

¿Como contactar con el equipo investigador de este estudio?

Usted puede contactar con María Lado Codesido en el teléfono xxx.xxx.xxx, en el correo electrónico maria.lado.codesido@sergas.es, o bien en la dirección: Hospital Marítimo de Oza, c/as Xubias, s/n. A Coruña.

Muchas gracias por su colaboración.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO del estudio: VALIDACIÓN DE UN INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN DE TEORÍA DE LA MENTE EN ESQUIZOFRENIA: "READING THE MIND IN THE VOICE".

Yo, _____

- He leído la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con los investigadores y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas a la hoja de información del participante.
- Presto libremente mi conformidad para la participación en este estudio.

Fdo.: El/la participante,	Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento
Nombre y apellidos:	Nombre e apellidos:
Fecha:	Fecha:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO ANTE TESTIGOS PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (para los casos en los que el participante no puede leer/escribir)

El testigo imparcial tendrá que identificarse y ser una persona ajena al equipo investigador.

TÍTULO del estudio: VALIDACIÓN DE UN INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN DE TEORÍA DE LA MENTE EN ESQUIZOFRENIA: "READING THE MIND IN THE VOICE".

Yo, _____, como testigo imparcial, afirmo que en mi presencia:

- Se le leyó a _____ la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se le entrego, y pudo hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendió que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accede a que se utilicen sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presta libremente su conformidad para participar en este estudio.

Fdo.: El/la testigo,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos:

Nombre e apellidos:

Fecha:

Fecha:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO 3 HOJA DE INFORMACIÓN A PARTICIPANTES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO *VOICES*

FOLLA DE INFORMACIÓN AO/Á PARTICIPANTE ADULTO/A

TÍTULO DO ESTUDO: Programa de rehabilitación prosódica en pacientes con esquizofrenia

INVESTIGADOR:.....

CENTRO: :.....

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre **un estudo de investigación** no que se lle invita a participar. Este estudo foi aprobado polo Comité de Ética da Investigación de Galicia.

Se decide participar no mesmo, debe recibir información personalizada do investigador, ler antes este documento e facer todas as preguntas que precise para comprender os detalles sobre o mesmo. Se así o desexa, pode levar o documento, consultalo con outras persoas, e tomar o tempo necesario para decidir se participar ou non.

A participación neste estudo é completamente **voluntaria**. Vde. pode decidir non participar ou, se acepta facelo, cambiar de parecer retirando o consentimento en calquera momento sen obriga de dar explicacións. Asegurámoslle que esta decisión non afectará á relación co seu médico nin á asistencia sanitaria á que Vd. ten dereito.

Cal é o propósito do estudo?

As persoas que padecen de esquizofrenia ou trastorno esquizoafectivo presentan unha dificultade maior á hora de recoñecer emocións nas voces que as persoas que sen estes trastornos. O obxectivo do estudo é deseñar unha ferramenta que axude a rehabilitar esta capacidade, para mellorar o seu funcionamento social.

Por que me ofrecen participar a min?

Vostede é convidado a participar porque está diagnosticado de esquizofrenia ou trastorno esquizoafectivo.

En que consiste a miña participación?

A súa participación consiste en cubrir inicialmente unha folla de información xeral sobre datos personais xerais e a súa patoloxía, e a realización de dúas probas, que consisten en avaliar -dunha forma moi xeral- a sua capacidade intelectual e a súa capacidade para detectar emocións nas voces. En canto á información xeral requerida sobre as súas patoloxías, precisaremos a consulta dalgúns aspectos no seu historial clínico do SERGAS (tratamento, diagnóstico, exclusión diagnóstica de outras patoloxías…).

Posteriormente, a súa información será asignada, por medio do azar, a un grupo "control", ou a un grupo de "rehabilitación". Avisaráselle de forma telefónica, ou ben no seu centro de

referencia, de a que grupo pertencerá, cando recabemos a información de todos os participantes do estudo.

No caso de pertencer ao grupo "control", contactarase con vostede de novo (de forma telefónica ou presencial) tras oito semanas, para volver realizar a mesma proba para o recoñecemento de emocións nas voces. Non se lle solicitará ningunha proba nin requerimento a maiores.

No caso de pertencer ao grupo de "rehabilitación", solicitaráselle que asista semanalmente durante oito semanas ao centro de referencia para completar a ferramenta de rehabilitación coa que estamos traballando, que consiste no entrenamento da habilidade de recoñecer emocións en diferentes situacións faladas. Isto levarase a cabo cun ordenador, no centro de referencia. Tras finalizar as probas, pediráselle que realice, noutra sesión aparte, unha das probas iniciais (de novo a proba inicial de recoñecemento de voces). Trala realización destas probas, non habería necesidade de volver contactar con vostede. Polo tanto, se vostede acude a este centro con regularidade, solicitaráselle que adique 30 min ao programa de entrenamento de emocións, cunha perioricidade semanal, puidendo asistir con normalidade ao resto das actividades que vostede realice.

A súa participación terá unha duración total estimada de 1 hora para realizar a entrevista e probas iniciais (a todos os participantes), posteriormente 30 min semanais durante oito semanas (só os participantes do grupo de "rehabilitación"), mais unha proba final de 20 minutos (a todos os participantes).

Que molestias ou inconvenientes ten a miña participación?

A súa participación ten como principal inconveniente o tempo estipulado a adicar ás probas que se lle solicitan.

Obterei algún beneficio por participar?

Non se espera que vostede obteña beneficio directo por participar no estudo. A investigación pretende descubrir aspectos descoñecidos ou pouco claros sobre a esquizofrenia ou o trastorno esquizoafectivo. Esta información poderá ser de utilidade nun futuro para outras persoas.

Recibirei a información que se obteña do estudo?

Se Vde. o desexa, facilitaráselle un resumo dos resultados do estudo.

Publicaranse os resultados deste estudo?

Os resultados deste estudo serán remitidos a publicacións científicas para a súa difusión, pero non se transmitirá ningún dato que poida levar á identificación dos participantes.

Como se protexerá a confidencialidade dos meus datos?

O tratamento, comunicación e cesión dos seus datos farase conforme ao disposto pola Lei Orgánica 15/1999, de 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal.

Só o equipo investigador, e as autoridades sanitarias, que teñen deber de gardar a confidencialidade, terán acceso a todos os datos recollidos polo estudo. Poderase transmitir a terceiros información que non poida ser identificada. No caso de que algunha información sexa transmitida a outros países, realizarase cun nivel de protección dos datos equivalente, como mínimo, ao esixido pola normativa do noso país.

En todo momento Vde. é libre ter acceso aos seus datos, ou é rectificación, cancelación dos mesmos ou ben a opoñerse á súa participación neste estudo, mediante o contacto co investigador de custodia, que se explicita ao final deste texto.

Os seus datos serán recollidos e conservados até rematar o estudo de forma codificada, e unha vez rematado o estudo serán anonimizados. A responsable da custodia dos datos é María Lado Codesido.

Existen intereses económicos neste estudo?

O investigador non recibirá retribución específica pola dedicación ao estudo.

Vde. non será retribuído por participar. É posible que dos resultados do estudo se deriven produtos comerciais ou patentes. Neste caso, Vde. non participará dos beneficios económicos orixinados.

Como contactar có equipo investigador deste estudo?

Vd. pode contactar con María Lado Codesido no teléfono xxx.xxx.xxx ou enderezo electrónico maria.lado.codesido@sergas.es.

Moitas grazas pola súa colaboración.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO do estudo: **Programa de rehabilitación prosódica en pacientes con esquizofrenia**

Eu, _____

- Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar con _____ e facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podo retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presto libremente a miña conformidade para participar neste estudo.

Asdo.: O/A participante,	Asdo.: O/A investigador/a que solicita o consentimento
Nome e apelidos:	Nome e apelidos:
Data:	Data:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO ANTE TESTEMUÑAS PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN (para os casos no que o participante non pode ler/escribir)

A testemuña imparcial terá que identificarse e ser una persoa allea ao equipo investigador.

TÍTULO do estudo: **Programa de rehabilitación prosódica en pacientes con esquizofrenia**

Eu, _____, como testemuña imparcial, afirmo que na miña presenza:

- Léuselle a _____ a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se lle entregou, e puido facer todas as preguntas sobre o estudo.
- Comprendeu que a súa participación é voluntaria, e que pode retirarse do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos seus coidados médicos.
- Accede a que se utilicen os seus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presta libremente a súa conformidade para participar neste estudo.

Asdo.: O/A participante, Asdo.: O/A investigador/a que solicita o consentimento

Nome e apelidos: Nome e apelidos:

Data: Data:

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ANEXO 4 HOJA DE INFORMACIÓN A PARTICIPANTES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO *VOICES 2*

HOJA DE INFORMACIÓN AL/A LA PARTICIPANTE ADULTO/A

TÍTULO DEL ESTUDIO: VOICES 2: PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO DE REHABILITACIÓN PROSODICA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

INVESTIGADOR:.....

CENTRO: :.....

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de _____.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea puede llevar el documento, consultarlo con otras personas y tomar el tiempo necesario para decidir si participa o no.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Ud. puede decidir no participar o, se acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con con los profesionales sanitarios que le atienden ni a la asistencia sanitaria a la que Ud. tiene derecho.

¿Cuál es la finalidad del estudio?

Los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos mentales tienen en ocasiones dificultades para entender las emociones que se comunican con el tono de la voz.

Para mejorar esa habilidad hemos desarrollado un juego de entrenamiento para reconocer mejor las emociones en el lenguaje hablado. Queremos investigar si esta estrategia es de utilidad para mejorar en reconocimiento en los pacientes a los que entrenamos en comparación con un grupo que sigue su tratamiento habitual.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Ud. es invitado a participar porque padece una esquizofrenia y podría, aunque no es seguro presentar dificultades en el reconocimiento de emociones en las voces.

¿En qué consiste mi participación?

Realizaremos una primera entrevista para conocer su idoneidad para el estudio (si cumple los criterios para participar y no presenta ninguna causa de exclusión (como consumir drogas en la actualidad o estar incapacitado) en esta entrevista se recogerán una serie de datos como el tiempo que lleva enfermo desde el diagnóstico, edad, género, tratamientos que toma o el número de veces que ha estado ingresado.

Tras ello se realizará una evaluación psicológica a todos los participantes, para saber cómo se encuentra de su enfermedad, como reconoce las emociones en las voces y en las expresiones faciales, y sus habilidades cognitivas (inteligencia). Esta entrevista durará una hora aproximadamente. Los participantes serán posteriormente divididos en dos grupos que se distribuirán por azar.

- Uno de los grupos será el grupo "*Voices*", que realizará un entrenamiento de 8 sesiones de entre 20 y 30 min de duración con frecuencia bisemanal (dos veces por semana) que se realizará como parte de sus actividades de rehabilitación en el hospital de día al que acude. Esto le supondrá no participar durante el período de la sesión (aproximadamente 20-30 minutos), en sus actividades habituales de su centro de día.
- El otro grupo, o el grupo "control" serán requerido para participar en un programa de reconocimiento emocional en las caras, que se distribuirán en 8 sesiones de entre 20 y 30 minutos de duración bisemanal (2 veces por semana) en su hospital de día de referencia. Posteriormente, los participantes de este grupo podrán incorporarse con normalidad a las rutinas del centro al que acuda.

Al terminar ese período de 4 semanas se realizará una nueva evaluación, esta vez más breve de 30 min, a todos los participantes (tanto grupo "*Voices*", como grupo "control"). Tras ello a los pacientes que no hayan recibido uno u otro entrenamiento, se les proporcionarán claves para que puedan jugar si lo desean. Con esta última intervención se finalizaría la participación en este estudio. No sería necesario a lo largo de todo el estudio desplazarse del centro, ni invertir tiempo fuera de los horarios habituales en los que usted acuda a su centro de día.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene mi participación?

Su participación implica únicamente el tiempo invertido en el estudio, descrito en el apartado anterior, sin otras molestias adicionales a las de la práctica asistencial habitual.

¿**Obtendré algún beneficio por participar?**

No se espera que Ud. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre el reconocimiento de emociones en el lenguaje hablado en la esquizofrenia y las posibilidades de mejorarla. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Ud. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que permita la identificación de los participantes.

Información referente a sus datos:

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente, dispuesto por la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre del 2018. Los datos de los participantes de todos los centros del estudio serán transferidos al Delegado de Protección de Datos, que se encuentra en el SERVICIO GALEGO DE SAÚDE.

La institución en la que se desarrolla esta investigación es la responsable del tratamiento de sus datos, pudiendo contactar con el Delegado/a de Protección de Datos a través de los siguientes medios: correo electrónico Delegado.Proteccion.Datos@sergas.es: Tfno.: 881542808.

Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos y conservados de modo*:* **Seudonimizados (Codificados),** la seudonimización es el tratamiento de datos personales de manera tal que no pueden atribuirse a un/a interesado/a sin que se use información adicional. En este estudo solamente el equipo investigador conocerá el código que permitirá saber su identidad.

La normativa que regula el tratamiento de datos de personas, le otorga el derecho a acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de los mismos. También puede solicitar una copia de éstos o que ésta sea remitida a un tercero (derecho de portabilidad).

Para ejercer estos derechos puede Ud. dirigirse al Delegado/a de Protección de Datos del centro a través de los medios de contacto antes indicados o al investigador/a principal de este estudio en el correo electrónico: DPD-DBO@euskadi.eus: Tfno.:943007000

Así mismo, Ud. tiene derecho a interponer una reclamación ante la Agencia Española de Protección de datos cuando considere que alguno de sus derechos no haya sido respetado.

Únicamente el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información se transmita a otros países, se realizará con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, al establecido por la normativa española y europea.

Al finalizar el estudio, o el plazo legal establecido, los datos recogidos serán eliminados o guardados anónimos para su uso en futuras investigaciones según lo que Ud. escoja en la hoja de firma del consentimiento.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Esta investigación es promovida por ALEJANDRO A. GARCIA CABALLERO con fondos aportados por SERGAS- FONDOS FEDER COMUNIDAD EUROPEA EN UN 80%.

El investigador PRINCIPAL Y SUS COLABORADORES no recibirán ninguna retribución específica por la dedicación al estudio.

Ud. no será retribuido por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes; en este caso, Ud. no participará de los beneficios económicos originados.

¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Ud. puede contactar con ALEJANDRO GARCIA CABALLERO en el teléfono xxx.xxx.xxx y/o el correo electrónico alejandro.alberto.garcia.caballero@sergas.es.

Muchas gracias por su colaboración

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO del estudio:……..…

Yo,…….

- Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con: …… y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Al terminar este estudio acepto que mis datos sean:

- ☐ Eliminados
- ☐ Conservados anonimizados para usos futuros en otras investigaciones

Fdo.: El/la testigo,	Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento
Nombre y apellidos:	Nombre e apellidos:
Fecha:	Fecha:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO 5 ENCUESTA DE SATISFACCIÓN PROGRAMA *VOICES*

¿Con qué frecuencia utilizas un ordenador? (0: nunca/casi nunca; 5: todos los días)
0 1 2 3 4 5

¿Con qué frecuencia utilizas Internet? (0: nunca/casi nunca; 5: todos los días)
0 1 2 3 4 5

1. Es fácil conectarse a VOICES
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

2. La pantalla de juego (interfaz) es fácil de entender
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

3. He podido jugar de forma autónoma a VOICES sin necesidad de pedir ayuda
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

4. El juego me ha resultado entretenido
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

5. Creo que este tipo de juegos pueden ser de utilidad en mi caso
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

6. Este juego me ha ayudado a mejorar mi relación con mi familia y mis amigos
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

7. Este juego me ha ayudado a relacionarme con nuevas personas
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

8. Creo que este juego me ha ayudado en mi trabajo
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

9. La duración de cada sesión es demasiado larga
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

10. Este juego me ha ayudado a mejorar mi autoestima
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO 6 ENCUESTA DE SATISFACCIÓN PROGRAMA *VOICES 2*

¿Con qué frecuencia utilizas un ordenador? (0: nunca/casi nunca; 5: todos los días)
0 1 2 3 4 5

¿Con qué frecuencia utilizas Internet? (0: nunca/casi nunca; 5: todos los días)
0 1 2 3 4 5

1. Es fácil conectarse a VOICES
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

2. La pantalla de juego (interfaz) es fácil de entender
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

3. He podido jugar de forma autónoma a VOICES sin necesidad de pedir ayuda
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

4. El juego me ha resultado entretenido
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

5. Cuando no he entendido una de las opciones de respuesta, me ha resultado fácil entenderla a través de la explicación que se me ha dado:
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

6. Creo que este tipo de juegos pueden ser de utilidad en mi caso
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

7. Este juego me ha ayudado a mejorar mi relación con mi familia y mis amigos
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

8. Este juego me ha ayudado a relacionarme con nuevas personas
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

9. Creo que este juego me ha ayudado en mi trabajo
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

10. La duración de cada sesión es demasiado larga
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

11. Este juego me ha ayudado a mejorar mi autoestima
(1) Totalmente en desacuerdo
(2) En desacuerdo
(3) Ni de acuerdo ni en desacuerdo
(4) De acuerdo
(5) Totalmente de acuerdo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO 7 PERMISOS PARA INCLUSIÓN DE ARTÍCULOS, FIGURAS Y TABLAS

Title	VOICES: DESIGN OF TOOLS FOR PROSODIC REHABILITATION IN PATIENTS WITH PSYCHOTIC DISORDERS
Institution name	Santiago de Compostela University
Expected presentation date	Jan 2022
Portions	Figure 1: Anatomy of the auditory pathway and the auditory cortex. In: Javitt, D. C., and Sweet, R. a (2015). Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. Nat. Rev. Neurosci. 16, 535–50. doi:10.1038/nrn4002.
Requestor Location	María Lado Codesido Calle Bergara n12 7D Donostia, 20005 Spain Attn: María Lado Codesido
Total	0.00 EUR

Terms and Conditions

Springer Nature Customer Service Centre GmbH
Terms and Conditions

This agreement sets out the terms and conditions of the licence (the **Licence**) between you and **Springer Nature Customer Service Centre GmbH** (the **Licensor**). By clicking 'accept' and completing the transaction for the material (**Licensed Material**), you also confirm your acceptance of these terms and conditions.

1. **Grant of License**

SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS
Nov 13, 2021

This Agreement between Maria Lado Codesido ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5170300139653
License date	Oct 15, 2021
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Nature Reviews Neuroscience
Licensed Content Title	Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features
Licensed Content Author	Daniel C. Javitt et al
Licensed Content Date	Aug 20, 2015
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
High-res required	no
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1 - 29
Author of this Springer Nature content	no

Figura 13. Autorización Figura 1.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1. The Licensor grants you a personal, non-exclusive, non-transferable, world-wide licence to reproduce the Licensed Material for the purpose specified in your order only. Licences are granted for the specific use requested in the order and for no other use, subject to the conditions below.

2. The Licensor warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of the Licensed Material. However, you should ensure that the material you are requesting is original to the Licensor and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version).

3. If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material.

Scope of Licence

1. You may only use the Licensed Content in the manner and to the extent permitted by these Ts&Cs and any applicable laws.

2. A separate licence may be required for any additional use of the Licensed Material, e.g. where a licence has been purchased for print only use, separate permission must be obtained for electronic re-use. Similarly, a licence is only valid in the language selected and does not apply for editions in other languages unless additional translation rights have been granted separately in the licence. Any content owned by third parties are expressly excluded from the licence.

3. Similarly, rights for additional components such as custom editions and derivatives require additional permission and may be subject to an additional fee. Please apply to

Journalpermissions@springernature.com/bookpermissions@springernature.com for these rights.

4. Where permission has been granted **free of charge** for material in print, permission may also be granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to your work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version.

5. An alternative scope of licence may apply to signatories of the STM Permissions Guidelines, as amended from time to time.

- **Duration of Licence**

1. A licence for is valid from the date of purchase ('Licence Date') at the end of the relevant period in the below table:

Scope of Licence	Duration of Licence
Post on a website	12 months
Presentations	12 months
Books and journals	Lifetime of the edition in the language purchased

- **Acknowledgement**

1. The Licensor's permission must be acknowledged next to the Licenced Material in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figures/tables/illustrations or abstract, and must be hyperlinked to the journal/book's homepage. Our required acknowledgement format is in the Appendix below.

Figura 14. Autorización Figura 1 (continuación).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- **Restrictions on use**

  1. Use of the Licensed Material may be permitted for incidental promotional use and minor editing privileges e.g. minor adaptations of single figures, changes of format, colour and/or style where the adaptation is credited as set out in Appendix 1 below. Any other changes including but not limited to, cropping, adapting, omitting material that affect the meaning, intention or moral rights of the author are strictly prohibited.

  2. You must not use any Licensed Material as part of any design or trademark.

  3. Licensed Material may be used in Open Access Publications (OAP) before publication by Springer Nature, but any Licensed Material must be removed from OAP sites prior to final publication.

- **Ownership of Rights**

  1. Licensed Material remains the property of either Licensor or the relevant third party and any rights not explicitly granted herein are expressly reserved.

- **Warranty**

IN NO EVENT SHALL LICENSOR BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL OR INDIRECT DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES,

USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

- **Limitations**

  1. ***BOOKS ONLY:***Where **'reuse in a dissertation/thesis'** has been selected the following terms apply: Print rights of the final author's accepted manuscript (for clarity, NOT the published version) for up to 100 copies, electronic rights for use only on a personal website or institutional repository as defined by the Sherpa guideline (www.sherpa.ac.uk/romeo/).

  2. For content reuse requests that qualify for permission under the STM Permissions Guidelines, which may be updated from time to time, the STM Permissions Guidelines supersede the terms and conditions contained in this licence.

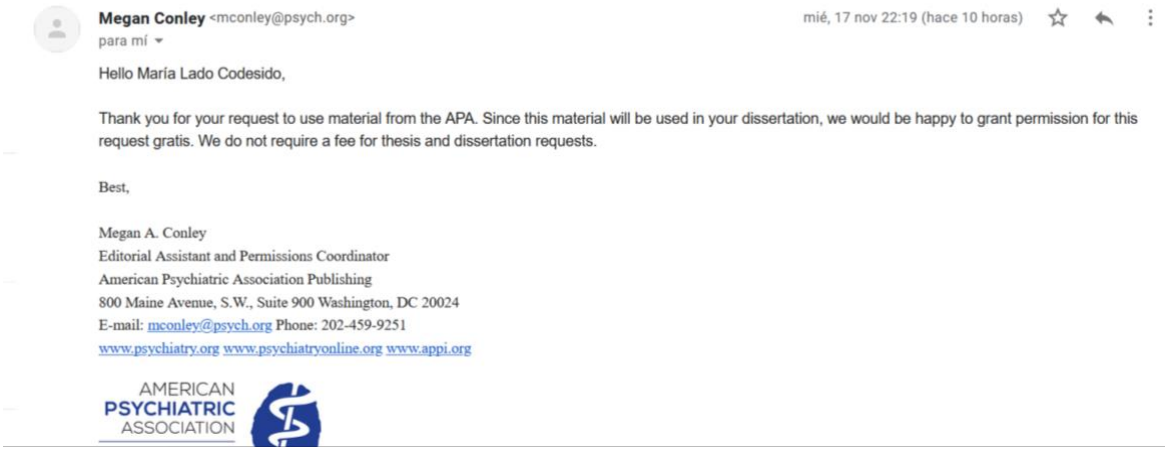
- **Termination and Cancellation**

  1. Licences will expire after the period shown in Clause 3 (above).

  2. Licensee reserves the right to terminate the Licence in the event that payment is not received in full or if there has been a breach of this agreement by you.

Figura 15. Autorización Figura 1 (continuación).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



Megan Conley <mconley@psych.org> mié, 17 nov 22:19 (hace 10 horas)
para mí

Hello María Lado Codesido,

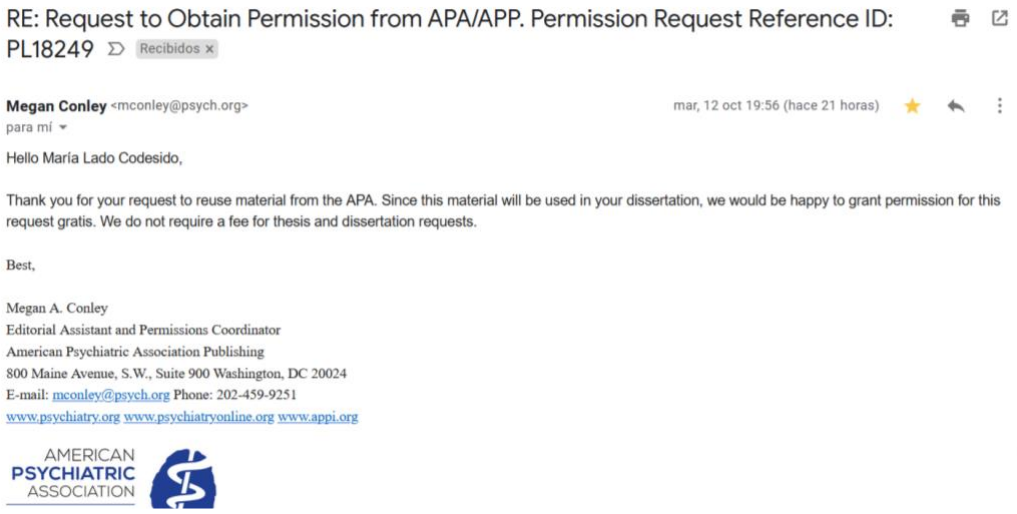
Thank you for your request to use material from the APA. Since this material will be used in your dissertation, we would be happy to grant permission for this request gratis. We do not require a fee for thesis and dissertation requests.

Best,

Megan A. Conley
Editorial Assistant and Permissions Coordinator
American Psychiatric Association Publishing
800 Maine Avenue, S.W., Suite 900 Washington, DC 20024
E-mail: mconley@psych.org Phone: 202-459-9251
www.psychiatry.org www.psychiatryonline.org www.appi.org

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

Figura 16. Autorización Figura 3.



RE: Request to Obtain Permission from APA/APP. Permission Request Reference ID: PL18249 Recibidos ×

Megan Conley <mconley@psych.org> mar, 12 oct 19:56 (hace 21 horas)
para mí

Hello María Lado Codesido,

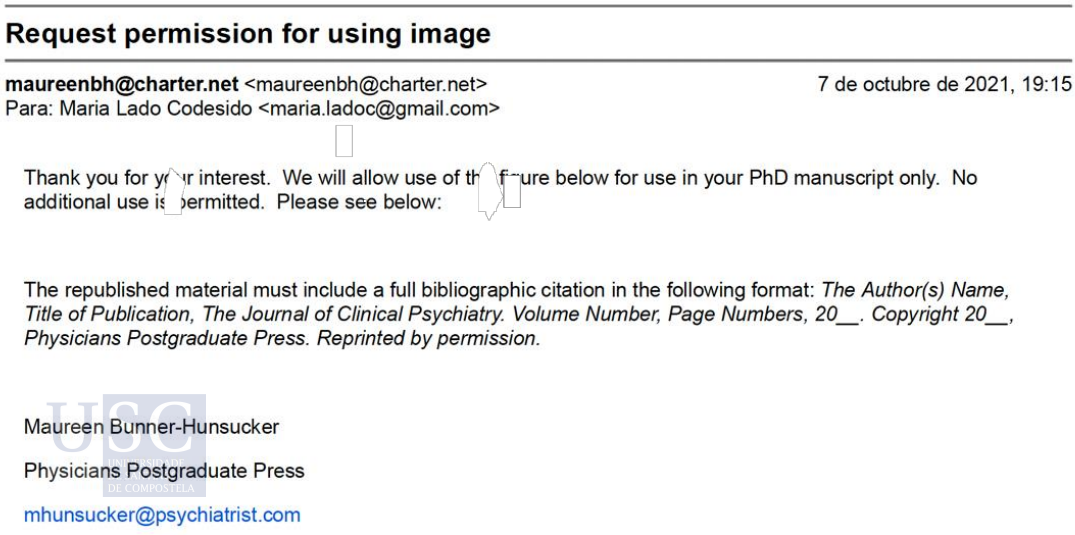
Thank you for your request to reuse material from the APA. Since this material will be used in your dissertation, we would be happy to grant permission for this request gratis. We do not require a fee for thesis and dissertation requests.

Best,

Megan A. Conley
Editorial Assistant and Permissions Coordinator
American Psychiatric Association Publishing
800 Maine Avenue, S.W., Suite 900 Washington, DC 20024
E-mail: mconley@psych.org Phone: 202-459-9251
www.psychiatry.org www.psychiatryonline.org www.appi.org

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

Figura 17. Autorización Figura 4.



Request permission for using image

maureenbh@charter.net <maureenbh@charter.net> 7 de octubre de 2021, 19:15
Para: Maria Lado Codesido <maria.ladoc@gmail.com>

Thank you for your interest. We will allow use of the figure below for use in your PhD manuscript only. No additional use is permitted. Please see below:

The republished material must include a full bibliographic citation in the following format: *The Author(s) Name, Title of Publication, The Journal of Clinical Psychiatry. Volume Number, Page Numbers, 20__. Copyright 20__, Physicians Postgraduate Press. Reprinted by permission.*

Maureen Bunner-Hunsucker

Physicians Postgraduate Press

mhunsucker@psychiatrist.com

Figura 18. Autorización Figura 5.

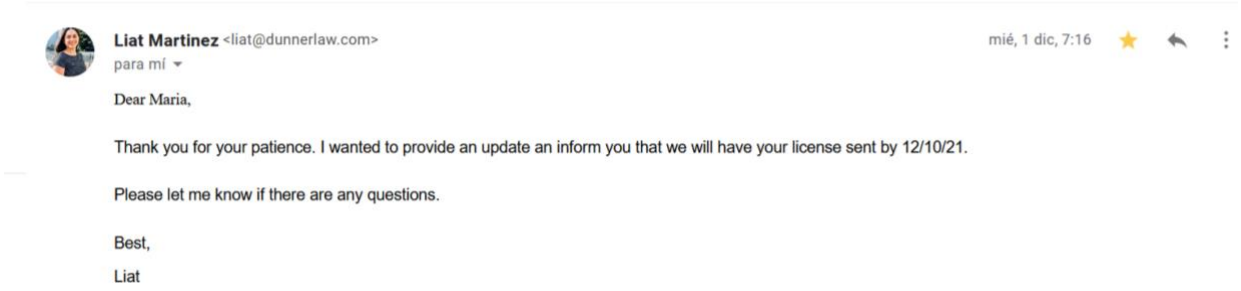
Alejandro A. García Caballero investigador principal del programa de rehabilitación cognitiva e-Motionaltraining, autoriza por la presente a María Lado Codesido a utilizar las imágenes de la web del programa que considere para su tesis doctoral y para las publicaciones y presentaciones derivadas de la misma.

Lo que informo en Ourense a 22 de diciembre de 2021

GARCIA CABALLERO ALEJANDRO ALBERTO - 36127678Z

Firmado digitalmente por GARCIA CABALLERO ALEJANDRO ALBERTO - 36127678Z
Fecha: 2021.12.29 14:34:10 +01'00'

Figura 19. Autorización Figura 6, Figura 7, Figura 8, Figura 9 y Figura 10.



Liat Martinez <liat@dunnerlaw.com> mié, 1 dic, 7:16
para mí

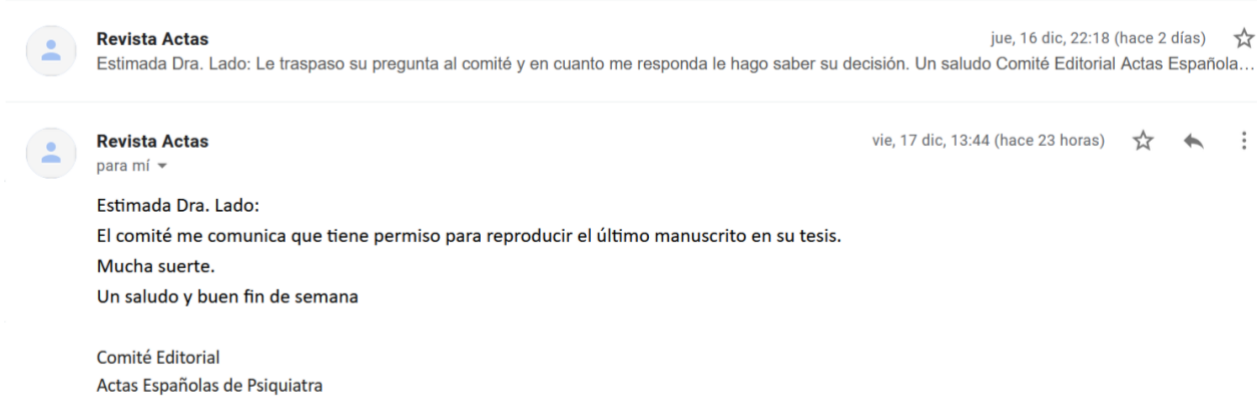
Dear Maria,

Thank you for your patience. I wanted to provide an update an inform you that we will have your license sent by 12/10/21.

Please let me know if there are any questions.

Best,
Liat

Figura 20. Autorización Tabla 1.



Revista Actas jue, 16 dic, 22:18 (hace 2 días)
Estimada Dra. Lado: Le traspaso su pregunta al comité y en cuanto me responda le hago saber su decisión. Un saludo Comité Editorial Actas Española…

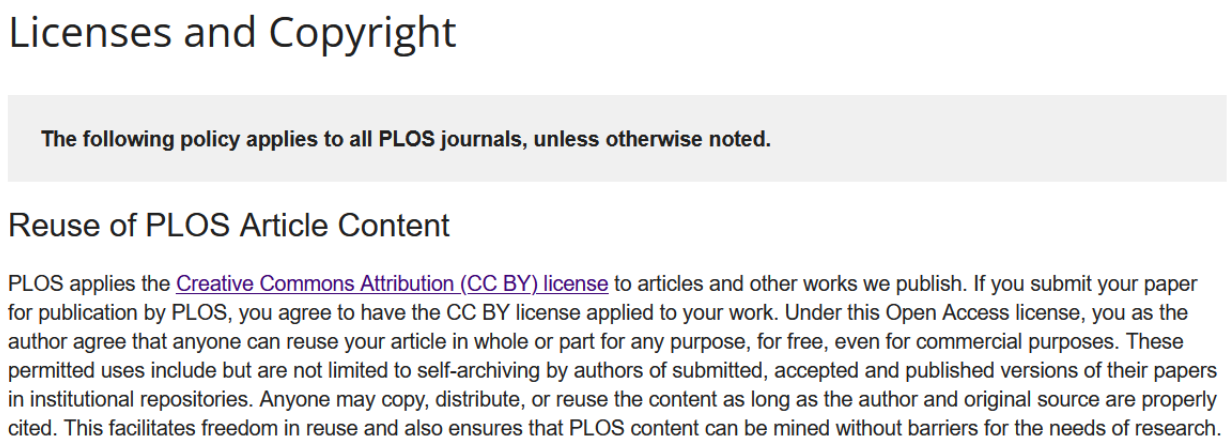
Revista Actas vie, 17 dic, 13:44 (hace 23 horas)
para mí

Estimada Dra. Lado:
El comité me comunica que tiene permiso para reproducir el último manuscrito en su tesis.
Mucha suerte.
Un saludo y buen fin de semana

Comité Editorial
Actas Españolas de Psiquiatra

Figura 21. Autorización Artículo 1.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



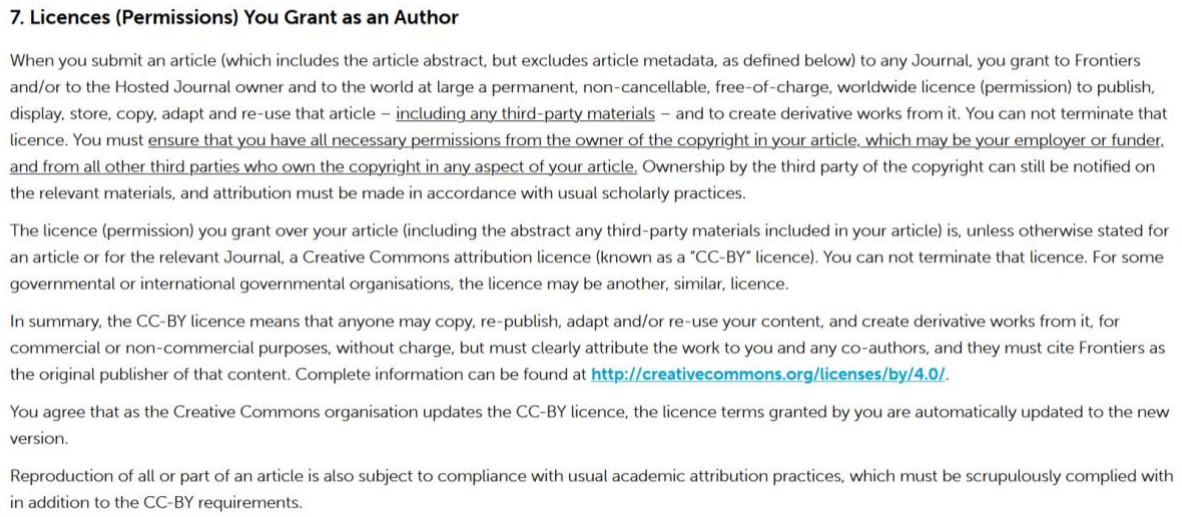
Licenses and Copyright

The following policy applies to all PLOS journals, unless otherwise noted.

Reuse of PLOS Article Content

PLOS applies the Creative Commons Attribution (CC BY) license to articles and other works we publish. If you submit your paper for publication by PLOS, you agree to have the CC BY license applied to your work. Under this Open Access license, you as the author agree that anyone can reuse your article in whole or part for any purpose, for free, even for commercial purposes. These permitted uses include but are not limited to self-archiving by authors of submitted, accepted and published versions of their papers in institutional repositories. Anyone may copy, distribute, or reuse the content as long as the author and original source are properly cited. This facilitates freedom in reuse and also ensures that PLOS content can be mined without barriers for the needs of research.

Figura 22. Autorización Artículo 2.



7. Licences (Permissions) You Grant as an Author

When you submit an article (which includes the article abstract, but excludes article metadata, as defined below) to any Journal, you grant to Frontiers and/or to the Hosted Journal owner and to the world at large a permanent, non-cancellable, free-of-charge, worldwide licence (permission) to publish, display, store, copy, adapt and re-use that article – including any third-party materials – and to create derivative works from it. You can not terminate that licence. You must ensure that you have all necessary permissions from the owner of the copyright in your article, which may be your employer or funder, and from all other third parties who own the copyright in any aspect of your article. Ownership by the third party of the copyright can still be notified on the relevant materials, and attribution must be made in accordance with usual scholarly practices.

The licence (permission) you grant over your article (including the abstract any third-party materials included in your article) is, unless otherwise stated for an article or for the relevant Journal, a Creative Commons attribution licence (known as a "CC-BY" licence). You can not terminate that licence. For some governmental or international governmental organisations, the licence may be another, similar, licence.

In summary, the CC-BY licence means that anyone may copy, re-publish, adapt and/or re-use your content, and create derivative works from it, for commercial or non-commercial purposes, without charge, but must clearly attribute the work to you and any co-authors, and they must cite Frontiers as the original publisher of that content. Complete information can be found at http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

You agree that as the Creative Commons organisation updates the CC-BY licence, the licence terms granted by you are automatically updated to the new version.

Reproduction of all or part of an article is also subject to compliance with usual academic attribution practices, which must be scrupulously complied with in addition to the CC-BY requirements.

Figura 23. Autorización Artículo 3.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO 8 AUTORIZACIONES DE LOS COMITÉS DE ÉTICA

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaria Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaria Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es

galicia

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE PONTEVEDRA-VIGO-OURENSE

María Asunción Verdejo González, secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 17/01/2017 el estudio**:**

Título: Validación de un instrumento de evaluación de teoría de la mente en esquizofrenia: "READING THE MIND IN THE VOICE".
Promotor: *Alejandro Alberto García Caballero*
Tipo de estudio: Otros
Versión: Protocolo versión 4 y DCI versión DIC16
Código del Promotor:
Código de Registro: 2016/407

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio **por el/la investigador/a del centro**:

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de Ourense	Alejandro Alberto García Caballero

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaria Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaria Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es

galicia

Y HACE CONSTAR QUE:

1. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense cumple los requisitos legales vigentes (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y el Decreto 63/2013 por el que se regulan los comités de ética de investigación en Galicia).
2. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense tanto en su composición como en sus procedimientos normalizados de trabajo cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense es:
   D. Alfonso Casas Losada **(Presidente).** Médico especialista en Psiquiatría
   D. Santiago Pérez Cachafeiro **(Vicepresidente).** Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
   Dª. Asunción Verdejo González **(Secretaria)**. Médica Especialista en Farmacología Clínica.
   D. Víctor del Campo Pérez **(Secretario Suplente)**. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
   Dª. Iria Aparicio Rodríguez. Médica especialista en Obstetricia y Ginecología.
   Dª. Aurelia Constenla Castro. Diplomada Universitaria de Enfermería.
   Dª. Patricia Iglesias López. Licenciada en Derecho.
   D. Jorge Luis Arias Otero. Licenciado en Físicas.
   D. Adolfo Paradela Carreiro. Farmacéutico de Atención Especializada.
   Dª. María Eva Pérez López. Médica Especialista en Oncología Médica.
   Dª. Maria de las Mercedes Guerra García. Farmacéutica de Atención Primaria.
   Dª. Cristina Torreira Banzas. Médica Especialista en Análisis Clínicos.
   Dª. Miriam Vázquez Campo. Diplomada Universitaria de Enfermería.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor / investigador.

En Vigo, a 25 de Enero de 2017

Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, serialNumber=13768463L, sn=VERDEJO GONZALEZ, givenName=MARIA ASUNCION, cn=VERDEJO GONZALEZ MARIA ASUNCION - 13768463L
Fecha: 2017.01.25 19:44:26 +01'00'

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaria Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaria Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE PONTEVEDRA-VIGO-OURENSE

María Asunción Verdejo González, secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 17/01/17 el estudio**:**

Título: Programa de entrenamiento de rehabilitación prosódica en pacientes con esquizofrenia
Promotor: *Alejandro Alberto García Caballero*
Tipo de estudio: Otros
Versión:
Código de Registro: 2016/548

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité.

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio **por el/la investigador/a del centro:**

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de Ourense	Alejandro Alberto García Caballero

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaria Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaria Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 546425; ceic@sergas.es

galicia

Y HACE CONSTAR QUE:

1. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense cumple los requisitos legales vigentes (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y el Decreto 63/2013 por el que se regulan los comités de ética de investigación en Galicia).
2. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense tanto en su composición como en sus procedimientos normalizados de trabajo cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense es:
   D. Alfonso Casas Losada **(Presidente).** Médico especialista en Psiquiatría
   D. Santiago Pérez Cachafeiro **(Vicepresidente).** Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
   Dª. Asunción Verdejo González **(Secretaria)**. Médica Especialista en Farmacología Clínica.
   D. Víctor del Campo Pérez **(Secretario Suplente)**. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
   Dª. Iria Aparicio Rodríguez. Médica especialista en Obstetricia y Ginecología.
   Dª. Aurelia Constenla Castro. Diplomada Universitaria de Enfermería.
   Dª. Patricia Iglesias López. Licenciada en Derecho.
   D. Jorge Luis Arias Otero. Licenciado en Físicas.
   D. Adolfo Paradela Carreiro. Farmacéutico de Atención Especializada.
   Dª. María Eva Pérez López. Médica Especialista en Oncología Médica.
   Dª. Maria de las Mercedes Guerra García. Farmacéutica de Atención Primaria.
   Dª. Cristina Torreira Banzas. Médica Especialista en Análisis Clínicos.
   Dª. Miriam Vázquez Campo. Diplomada Universitaria de Enfermería.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor / investigador.

En Vigo, a 26 de Enero de 2017

Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, serialNumber=13768463L, sn=VERDEJO GONZALEZ, givenName=MARIA ASUNCION, cn=VERDEJO GONZALEZ MARIA ASUNCION - 13768463L
Fecha: 2017.01.26 10:09:20 +01'00

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité de Ética de la Investigación de Galicia
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro S/N
15781 Santiago de Compostela
A Coruña

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE PONTEVEDRA-VIGO-OURENSE

María Asunción Verdejo González, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 21/01/2020 el estudio**:**

Título: Voices 2: Programa de entrenamiento de rehabilitación prosódica en pacientes con esquizofrenia

Versión: v2

Promotor: Alejandro Alberto García Caballero

Investigador: Alejandro Alberto García Caballero

Código de Registro: 2019/530

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un **dictamen FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Xacobeo 2021

Y HACE CONSTAR QUE:

1. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense cumple tanto en su composición, como en sus procedimientos normalizados de trabajo, los requisitos legales vigentes.

2. La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense es:

   - **D. Alfonso Casas Losada (Presidente).** Médico especialista en Psiquiatría.
   - **Dª. María de las Mercedes Guerra García (Vicepresidenta).** Farmacéutica de Atención Primaria.
   - **Dª. Asunción Verdejo González (Secretaria)**. Médica Especialista en Farmacología Clínica.
   - **D. Víctor del Campo Pérez (Secretario Suplente)**. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
   - **Dª. Marisol Aira Quintela.** Médica Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
   - **D. Jorge Luis Arias Otero.** Licenciado en Físicas.
   - **Dª. Mª Elena Gallardo Martín.** Médica Especialista en Oncología Médica.
   - **D. Adolfo Paradela Carreiro**. Farmacéutico de Atención Especializada.
   - **Dª María Ponte García.** Licenciada en Derecho.
   - **D. Eloy Sánchez Hernández.** Médico Especialista en Aparato Digestivo.
   - **Dª. Cristina Torreira Banzas.** Médica Especialista en Análisis Clínicos.
   - **Dª. Miriam Vázquez Campo.** Diplomada Universitaria de Enfermería.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda.

En Vigo, la Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense

XUNTA DE GALICIA
SECRETARIA XERAL TÉCNICA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
REDE GALEGA DE COMITÉS DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE PONTEVEDRA-VIGO-OURENSE

María Asunción Verdejo González, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 17/12/2020 la modificación del estudio**:**

Título: Voices 2: Programa de entrenamiento de rehabilitación prosódica en pacientes con esquizofrenia
Versión modificación*:* protocolo v2 Addenda y ampliación a Unidad Residencial Troncoso (José Troncoso Casares)
Promotor: Alejandro Alberto García Caballero
Investigadores en Galicia: Alejandro Alberto García Caballero; José Troncoso Casares
Código de Registro: 2019/530

Y que este Comité acepta de conformidad con sus procedimientos normalizados de trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, que dicha modificación sea incorporada al estudio de investigación mencionado.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Nota: Se les recuerda la necesidad de adaptar localmente el documento de consentimiento informado y de disponer de la conformidad del centro para la realización del estudio.

Y HACE CONSTAR QUE:

1. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense cumple tanto en su composición, como en sus procedimientos normalizados de trabajo, los requisitos legales vigentes.

2. La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra – Vigo - Ourense es:

   - **D. Alfonso Casas Losada (Presidente).** Médico especialista en Psiquiatría.
   - **Dª. María de las Mercedes Guerra García (Vicepresidenta).** Farmacéutica de Atención Primaria.
   - **Dª. Asunción Verdejo González (Secretaria)**. Médica Especialista en Farmacología Clínica.
   - **D. Víctor del Campo Pérez (Secretario Suplente)**. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
   - **Dª. Marisol Aira Quintela.** Médica Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
   - **Dª. Iría Aparicio Rodríguez.** Médica especialista en Obstetricia y Ginecología.
   - **D. Jorge Luis Arias Otero.** Licenciado en Físicas. Centro Tecnolóxico AIMEN.
   - **D. Paulo Bueno Capeáns.** Licenciado en Matemáticas. Experto en Protección de Datos.
   - **Dª Manuela Fernández Barreira.** Licenciada en Derecho.
   - **Dª. Mª Elena Gallardo Martín.** Médica Especialista en Oncología Médica.
   - **D. Adolfo Paradela Carreiro**. Farmacéutico de Atención Especializada.
   - **D. Eloy Sánchez Hernández.** Médico Especialista en Aparato Digestivo.
   - **Dª. Cristina Torreira Banzas.** Médica Especialista en Análisis Clínicos.
   - **Dª. Miriam Vázquez Campo.** Diplomada Universitaria de Enfermería.

Para que conste donde proceda y a petición de quien proceda.

En Vigo, la Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra – Vigo - Ourense



CEIm E
Euskadiko Medikamentuen gaineko Ikerkuntza Batzorde Etikoa
Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Euskadi

EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO
OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE EUSKADI (CEIm-E)

Nagore García Goitiandia
Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

CERTIFICA

Que este Comité, de acuerdo a la ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos y legislación aplicables, ha evaluado el proyecto de investigación titulado **VOICES 2: PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO DE REHABILITACIÓN PROSODICA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.**

Código interno: PI2019192 (DOCENTE)

Versión del Protocolo: V 2 Donostia, 3 de enero del 2020

Versión de la Hoja de Información al Paciente:
GENERAL / Versión: 2, Fecha 11/12/2019

Y que este Comité, reunido el día 29/01/2020 (recogido en Acta 02/2020), ha decidido emitir informe favorable a que dicho proyecto sea realizado por el siguiente personal investigador:

- María Lado Codesido *(Psiquiatría) Hospital Universitario de Donostia*

Lo que firmo en Vitoria, a 10 de febrero de 2020

EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO
OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD
2020 OTS. FEB. 10
Euskadiko Medikamentuen gaineko ikerkuntza Batzorde Etikoa
Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Euskadi (CEIm-E)

Nagore García Goitiandia
Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Nota: Se recuerda la obligación de:
- Incluir en Osabide la alerta correspondiente a cada paciente, de que se encuentra bajo estudio o ensayo clínico
- Enviar un **informe de seguimiento anual** y el **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente). Más información en la página web del CEIm-E: http://www.euskadi.eus/comite-etico-investigacion-clinica/

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ANEXO 9 ARTÍCULOS PUBLICADOS

Artículo 1 (A1). Lado-Codesido M, Sánchez-Reales S, Caballero-Peláez C, Iglesias M, Lado MJ, García-Caballero A, Lahera G. Reconocimiento de las emociones a través de la prosodia en español en personas con esquizofrenia. Actas Españolas de Psiquiatría 2021; (pendiente de publicación, aceptado).

Enlace: ISSN: 1139-9287, ISSN Internet: 1578-2735

Artículo 2 (A2). Lado-Codesido M, Méndez Pérez C, Mateos R, Olivares JM, García Caballero A. Improving emotion recognition in schizophrenia with "VOICES": An on-line prosodic self-training. PLoS One. 2019 Jan 25;14(1):e0210816. doi: 10.1371/journal.pone.0210816.

Enlace: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210816

Artículo 3 (A3). Lado-Codesido M, Rey Varela RM, Larios Quiñones M, Martínez Agulleiro L, Ossa Basanes J, Martínez Querol M, Mateos R, Spuch C, García-Caballero A. Voices 2: Improving prosodic recognition in schizophrenia with an online rehabilitation program. Front Psychol. 2021 Dec 24;12:739252. doi: 10.3389/fpsyg.2021.739252.

Enlace: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.739252

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

En los trastornos psicóticos, se han observado déficits en el reconocimiento de emociones en el canal vocal, que dificultan la comunicación interpersonal y la integración social de las personas que los padecen. En esta Tesis, se valoraron diferentes instrumentos para la rehabilitación del reconocimiento prosódico para personas con trastornos psicóticos; entre ellos se estudió una escala de valoración del reconocimiento prosódico, utilizada por primera vez en psicosis. También se creó el programa de rehabilitación cognitiva Voices, y su adaptación posterior Voices 2, que demostraron eficacia en el reconocimiento prosódico. El fin último de esta Tesis es mejorar la integración social en personas con trastornos psicóticos.