



Informe final

Asistente de investigación

Grupo de Investigación

Semillero de Investigación en Salud Mental

(SOMA)

Línea de investigación

ALTERACIONES EN LA ESTRUCTURA RETINIANA EN
PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA TEMPRANA. ESTUDIO PILOTO

Autor:

José Rodrigo Granados González

Informe presentado como requisito para optar al título de

Psiquiatra

Bogotá - Colombia

2025

Informe final

Asistente de investigación

Grupo de Investigación

Semillero de Investigación en Salud Mental (SOMA)

Línea de investigación

ALTERACIONES EN LA ESTRUCTURA RETINIANA EN
PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA TEMPRANA. ESTUDIO PILOTO

Autor:

José Rodrigo Granados González

Investigador a cargo y/o Director del Grupo de investigación:

Jairo Mario González Díaz

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Psiquiatría

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2025

Contenido

Contenido

1	Introducción	4
2	Desarrollo	5
3	Conclusiones.....	7
4	Productos año 1.....	8
4.1	Cursos, certificados de presentación en eventos académicos	8
4.2	Protocolo/plan del producto a desarrollar	13
4.2.1	Introducción	13
4.2.2	Métodos.....	14
4.2.3	Resultados.....	17
4.2.4	Discusión	18
4.3	Participación y responsabilidades del residente en la investigación.....	19
4.4	Participación en seminarios o talleres del grupo de investigación para este año.....	20
5	Productos año 2	22
5.1	Cursos, certificados de presentación en eventos académicos	22
5.1.1	Resumen narrativo.....	22
5.2	Evidencia de presentaciones	23
5.3	Avances del producto de ciencia y tecnología a desarrollar	37
5.4	Participación en seminarios o talleres dentro del grupo de investigación para este año.....	38
6	Productos año 3	39
6.1	Artículos académicos (se anexa resumen oficial del artículo y traducción no oficial del resto del artículo dado que fue publicado en inglés, conservando las siglas correspondientes al idioma original).	39
6.1.1	Resumen.....	39
6.1.2	Introducción	40
6.1.3	Métodos.....	41
6.1.4	Resultados.....	44
6.1.5	Discusión	45
6.1.6	Captura de pantalla de primera página del artículo o notificación de aceptación por parte de la revista	48
6.1.7	Anexos y gráficas del artículo.....	50

6.2	Avance del producto desarrollado y su participación	54
6.3	Participación en seminarios o talleres dentro del grupo de investigación para este año	54
	Referencias.....	55

1 Introducción

Durante la formación como residente de psiquiatría en la Universidad del Rosario, con el propósito de ampliar mi formación académica y en investigación, fungí como asistente de investigación bajo la tutela del doctor Jairo Mario González, en miras a la producción de conocimiento y su enlace con la práctica clínica, en el campo de la neuropsiquiatría. Mi trabajo como asistente de investigación se centró en dos líneas principales: el estudio de alteraciones retinianas en la esquizofrenia y la exploración de fenómenos neuropsiquiátricos complejos, como las alucinaciones y obsesiones musicales.

El primer eje se corresponde al proyecto principal de grado, enfocado en la relación entre variables vasculares y estructurales de la retina en pacientes con esquizofrenia de inicio temprano, cuyo propósito fue explorar marcadores biológicos accesibles y no invasivos asociados a la fisiopatología de la enfermedad. El motivo y relevancia de este estudio radica en que los trastornos del espectro de la esquizofrenia son una de las primeras causas de discapacidad a nivel mundial a pesar de su prevalencia relativamente baja, con gran impacto económico y social a nivel mundial (1,2). En ese marco, la posibilidad de establecer nuevas rutas etiopatogénicas, así como herramientas de diagnóstico y pronóstico promete un impacto significativo en estos pacientes, ya existiendo avances en este campo de investigación a nivel mundial con evidencia preliminar prometedora a correlacionar con diferentes aspectos de la enfermedad y su tratamiento, que sin embargo no ha sido explorado por investigadores en Colombia ni en América Latina (3–9). A partir de este estudio se desarrolló una segunda línea complementaria en pacientes con esquizofrenia crónica, definida como pacientes con 5 años o más desde el diagnóstico de esquizofrenia, el cual se encuentra actualmente en fase final de recolección de datos, con el objetivo de comparar los cambios estructurales y vasculares a lo largo del curso de la enfermedad, con las mismas variables utilizadas en pacientes con esquizofrenia temprana.

El segundo eje de trabajo se orientó hacia la caracterización clínica de síntomas neuropsiquiátricos relativamente infrecuentes que, por su pobre reconocimiento, se posicionan como un reto diagnóstico y terapéutico. Para esto partimos de la presentación de un caso clínico correspondiente a una paciente atendida en la Clínica Nuestra Señora de la Paz, hospital base del programa de Psiquiatría. Este caso, junto con la revisión conceptual,

neurobiológica y clínica del fenómeno, fue presentado como póster académico en el congreso nacional de psiquiatría del año 2024. De forma independiente se presentó un póster con los resultados preliminares del producto principal en el congreso mundial de psiquiatría de la Organización Mundial de Psiquiatría (WPA) .

En conjunto, estos proyectos han sido un complemento sustancial en mi formación académica e investigativa con un impacto significativo en mi entendimiento de la enfermedad mental.

2 Desarrollo

Mi trayecto investigativo inició con la realización del curso de buenas prácticas clínicas para ser habilitado como investigador, y creando el perfil de investigador (ORCID), necesario para la participación como investigador dentro del proyecto principal. El estudio, aprobado los comités de ética de la Clínica Nuestra Señora de la Paz y la Fundación Oftalmológica Nacional - Fundonal (Bogotá, Colombia), empleó un diseño observacional, con la recolección de datos mediante técnicas de tomografía de coherencia óptica (OCT) y angiografía retiniana, correlacionadas con variables clínicas y psicopatológicas; donde participé en la recolección de casos y controles, la aplicación de entrevistas estructuradas y escalas psicopatológicas (MINI, PANSS, DAST-10, SCIP-S, entre otras), elaboración de bases de datos y coordinación con los servicios de oftalmología para el registro de datos de la OCT y de la valoración neuropsicológica dirigida con una batería específica de pruebas para evaluar en rendimiento cognitivo del paciente. Esto me permitió adquirir destrezas en el manejo de bases de datos, control de calidad de información, aplicación de instrumentos de medición con impacto clínico y en investigación. Al lograr avanzar en la recolección de casos, saturando la muestra de esquizofrenia temprana, los mismos comités aprobaron la línea derivada de investigación del mismo proyecto correspondiente a pacientes con esquizofrenia crónica, actualmente en curso, que amplía el alcance longitudinal de esta línea de investigación al comparar los resultados entre etapas tempranas y tardías, respecto a controles sanos, con el fin de explorar marcadores de progresión y deterioro neurovascular.

Durante mi segundo año de formación participé en paralelo en el proceso de divulgación de resultados y discusiones clínicas. Para esto se realizó un póster para presentar los resultados preliminares del estudio en el congreso mundial de psiquiatría. Elaboré también el póster *“Música para mis oídos: el reto diagnóstico y terapéutico de los síntomas musicales”* y la charla *“Conciertos mentales: ¿alucinaciones u obsesiones?”*, ejercicios académicos que articularon la práctica clínica con la literatura neuropsiquiátrica vigente, para el estudio, diagnóstico y tratamiento de síntomas mentales complejos, las alucinaciones y obsesiones musicales, desde una perspectiva fenomenológica y neurobiológica, dado que se ubican en una zona gris entre los trastornos psicóticos y los trastornos del afecto.

En el tercer año, se culminó el análisis estadístico del estudio principal, logrando su publicación bajo el título *“Retinal Neurovascular Structure in Colombian Patients With Early-Course Schizophrenia Spectrum Disorders”* en la revista de la Asociación Colombiana de Psiquiatría. El análisis estadístico nos permitió identificar asociaciones entre parámetros retinovasculares y características clínicas de la esquizofrenia, que abre la posibilidad a plantear estudios de mayor envergadura, para tener resultados generalizables a esta población. Además, el estudio representó la primera investigación de este tipo en América

Latina utilizando angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A), consolidando una contribución pionera a la literatura científica regional.

3 Conclusiones

La experiencia clínica y en investigación obtenida a partir de los productos mencionados me permitió integrar conocimientos con enfoques neurobiológicos, clínicos y fenomenológicos con un impacto relevante en mi formación y práctica clínica.

El estudio de las alteraciones retinianas en la esquizofrenia aportó evidencia sobre la utilidad potencial de los biomarcadores retinovasculares como herramientas complementarias para el diagnóstico y el seguimiento clínico de los pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia, abriendo un campo de investigación prometedor a nivel etiopatogénico y clínico. Así se da cabida a continuar el estudio con enfoque de medicina traslacional en nuestra región. Desde una perspectiva neurocientífica, estos hallazgos contribuyen al entendimiento de estos trastornos como un proceso neurodegenerativo y sistémico, con manifestaciones detectables más allá de la conducta y el sistema nervioso central.

Por otro lado el estudio de las alucinaciones y obsesiones musicales como manifestaciones neuropsiquiátricas de trastornos neurológicos y trastornos mentales me sensibilizó a mí, e incluso a mis compañeros de residencia, a la complejidad de la neurociencia y la intersección que tiene con la psiquiatría que, contrario al prejuicio usual, no es ocasional sino esencial para ejercer la psiquiatría desde el modelo de la medicina basada en la evidencia, sin olvidar la subjetividad (la fenomenología) del síntoma.

En conclusión, considero que bajo el liderazgo del docente Jairo Mario González y desarrollando los proyectos antes mencionados, tuve la oportunidad de adquirir habilidades esenciales para investigar y ejercer la psiquiatría clínica con el enfoque humanista y científico característico del egresado de la Universidad del Rosario.

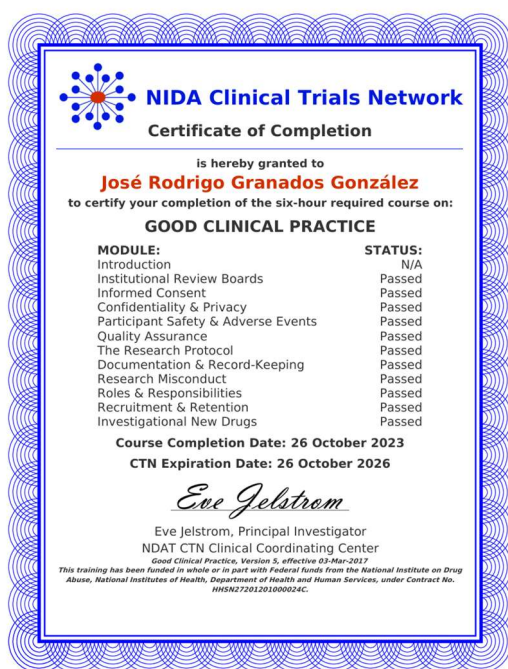
4 Productos año 1

4.1 Cursos, certificados de presentación en eventos académicos

Resumen narrativo que incluya todos los eventos y las temáticas tratadas

En el primer año de mi residencia se realicé el curso de buenas prácticas clínicas para habilitarme como investigador para la realización del producto de investigación a desarrollar. Así mismo, ingrese a participar en el proyecto de investigación en curso titulado “ALTERACIONES EN LA ESTRUCTURA RETINIANA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA TEMPRANA. ESTUDIO PILOTO” en calidad de investigador, con el compromiso de participar en la recolección de casos y controles, brindar información a participantes y familiares, participando del entrenamiento para la aplicación de instrumentos utilizados, aplicar los instrumentos determinados por el protocolo de investigación en la cartilla de recolección de datos (CRD), asignación de citas y registro de datos en las bases de datos correspondientes. Posteriormente, se presentó un poster con los resultados preliminares en el congreso mundial de psiquiatría en Viena 2023.

4.1.1 Certificado de curso de buenas prácticas clínicas



4.1.2 Certificado de asistencia en calidad de asistente Congreso nacional de psiquiatría, Santa Marta, 2024



4.1.3 The retina as a potential biomarker in Colombian patients with early psychosis: preliminary results. Congreso – World Psychiatric Association, Viena, 2023.

Abstract 2978

THE RETINA AS A POTENTIAL BIOMARKER IN COLOMBIAN PATIENTS WITH EARLY PSYCHOSIS: PRELIMINARY RESULTS.

Type: Abstract Submission

Topic: AS62 Schizophrenia and Psychotic Spectrum Disorders

Authors: [Jairo Gonzalez-Diaz](#), Rodrigo Nel Cordoba Rojas, Diana Zamora, Alexie Vallejo, Francisco Rodríguez, Sandra Belalcázar Rey, Shirley Rosenstiehl, Hernán Ríos, Jerónimo Villa, Adrián Muñoz, Eduardo Rendón, Bibiana Briceño, Laura Aldana, José Granados; Colombia

Objectives

This study aims to detect differences in retinal structure and vasculature in Colombian patients with early course SSD (<5 years) versus healthy controls (HCs).

Methods

Pilot case-control study including 20 Colombian patients aged 18-35 and 20 age/sex matched HCs. Patients with neurological/cardiovascular diseases, a history of head injury, personality disorders, intellectual disability, and retinal/ocular illnesses are excluded. Sociodemographic, clinical, premorbid/functional, and cognitive variables are explored. Retinal structure/vasculature is assessed with Optical Coherence Tomography-Angiography (OCT-A) in both eyes.

Results

So far, we have evaluated 11 recently-discharged patients using SGAs (males=81.8%, mean age 23.82 years [SD=4.40], DUP=16.52 months [SD=22.65], DOI=23.18 months [SD=23.18], BMI=21.97 [SD=2.83], Antipsychotic Dose (Risperidone equivalent)=7.01 mg [SD=4.19]). Age and sex were related to Cup/Disc (C/D) Ratio (right eye [OD], $r=0.789, p=0.004$; left eye [OS], $r=0.769, p=0.006$; OD, $t=-2.723, p=0.024$; OS, $t=-3.541, p=0.008$). Symptoms severity (PANSS) was related to Superior Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer (pRNFL) thickness (OD, $r=-0.851, p=0.002$; positive subscale score: OD, $r=-0.909, p=0.000$). Functional Level (FAST) was related to Subfoveal Choroidal Thickness (SCT) ($r=0.696, p=0.017$) and mean Deep Vascular Density (OD, $r=0.689, p=0.019$). Time since last hospitalization was related to changes in pRNFL thickness (OD, mean, $r=0.645, p=0.032$; OS, inferior, $r=0.704, p=0.016$; temporal, $r=0.607, p=0.048$), and Central Macular Thickness (OD, $r=0.615, p=0.044$; OS, $r=0.646, p=0.032$). Cannabis Abuse was related to Foveal Avascular Zone area (OD, $t=2.566, p=0.036$; OS, $t=2.781, p=0.021$). Body Mass Index and Antipsychotic Dose were related to SCT (OD, $r=0.673, p=0.033$; OD, $r=0.611, p=0.046$).

Conclusions

These findings suggest retinal structural/vascular changes are related to clinical/functional variables in SSD patients. Since the small sample size is the main limitation, we expect to collect the whole sample (HCs included) in the upcoming months. This is the first study on this topic in Latin-America.

Print

RETINAL STRUCTURE AND MICROVASCULATURE AND ITS RELATIONSHIP WITH PREMORBID AND CLINICAL VARIABLES IN COLOMBIAN PATIENTS WITH EARLY-COURSE SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS: PRELIMINARY RESULTS

Jairo M. González-Díaz,^{a,b,c,d,e,f,g,h,i,j,k,l,m,n,o} Diana C. Zamora,^{a,b} Alexie Vallejo,^{a,b} Francisco J. Rodríguez,^{a,b} Sandra Belalcázar Rey,^a Shirley Rosentieh,^a Eduardo Rendón,^{a,b} Adrián Muñoz,^{a,b} Ana María Bernal,^a José Rodrigo Granados,^{a,b} Bibiana Briceño,^a Laura Aldana,^a Hernán Ríos,^a Rodrigo Córdoba,^{a,b} Miquel Bernardo^{a,c,l}

^a IIR Center for Mental Health, School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia; ^b Clínica Nuestra Señora de la Paz – OHKI, Bogotá, Colombia; ^c Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ^d School of Medicine, Institute of Neurosciences – UBNeuro, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain; ^e Trastorno Mental Establecido Program, Bogotá, Colombia; ^f School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia; ^g Fundación Oftalmológica Nacional – FUNDONAL, Bogotá, Colombia; ^h Centro de Investigaciones del Sistema Nervioso – CISNE, Bogotá, Colombia; ⁱ Institut d'Investigacions Mèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain; ^j Biomedical Research Networking Centre Consortium on Mental Health (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

INTRODUCTION

Several studies have suggested that the retina structure is affected in schizophrenia spectrum disorders (SSD). No previous studies have explored this in Colombian patients. This study aims to validate the hypothesis that individuals diagnosed with Schizophrenia Spectrum Disorders (SSD) within five years exhibit distinct retinal structures and microvasculature compared to matched healthy controls. These structural and microvascular differences are expected to correlate with various clinical and course-related variables.

METHODS

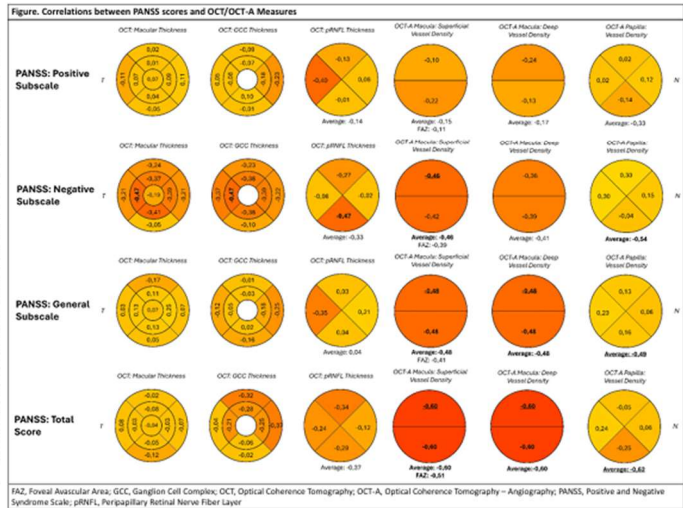
Cross-sectional design. Individuals diagnosed with SSD were compared to age- and gender-matched healthy controls (HCs). Participants with pre-existing retinal/ocular pathology, a history of craniocerebral or ocular trauma, previous ocular surgery, diabetes, or high blood pressure were excluded. The Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer (pRNFL), Cup/Disc Ratio, Foveal/Macular Thickness, Macular Ganglion Cell Complex Thickness (GCC), Sub-central Choroidal Thickness (SCT), Macular Superficial and Deep Vascular Density, Foveal Avascular Zone (FAZ) Area, Macular Superficial and Deep Vascular Density (SVD and DVD, respectively), and Papillary Vascular Density (PVD) were assessed with Optical Coherence Tomography (Optovue® Solix). Data from each eye (i.e., right eye [OD] and left eye [OS]) were analyzed independently, and, when available, both global and quadrant information were assessed. Only OD data is reported for this communication. Premorbid, Clinical, Functional, and Course-related data were evaluated with several scales, including PANSS (Kay, 1987), FAST (Rosa, 2007), and PAS (Canoon-Spoor, 1982).

RESULTS

Sociodemographic and clinical variables are reported in Supplementary Material (Scan QR). No differences in structural or microvascular variables were found between cases and HCs (Table below). Age, BMI, mean BP, antipsychotic dose (in Risperidone mg equivalents), smoking or substance use were not related to retinal variables, as well. Clinical, premorbid, course-related, and functional variables were further explored in cases. The correlation between PANSS Scores and OCT/OCT-A measures is reported in Figure below. A worse functioning was found to correlate to a thinner SCC ($r=0.509$; $p=0.002$). Concerning Premorbid Adjustment, it was only found that a better premorbid adjustment during childhood was associated with a thicker Outer Superior GCC ($r=-0.367$; $p=0.030$) and a greater Nasal PVD ($r=-0.348$; $p=0.041$). A longer duration of untreated psychosis was found to correlate to a thicker Foveal Thickness ($r=0.614$; $p=0.005$). The longer the most recent hospitalization duration, the thinner the Outer Temporal Macular Thickness and the Inner Superior GCC were found to be ($r=-0.490$; $p=0.046$; $r=-0.484$; $p=0.042$). Similarly, the shorter the time elapsed between the last hospitalization and the OCT scan, the thinner the Inner Inferior Macular Thickness, the Inner Inferior GCC, and the Average pRNFL were found to be ($r=0.532$; $p=0.028$; $r=0.529$; $p=0.024$; $r=0.495$; $p=0.043$).

Table. OCT and OCT-A Measures of cases and healthy controls

	SSD Mean (SD)	HC Mean (SD)	t	Z	p
a. Macular Thickness					
Foveal Thickness	245.48 (4.22)	248.72 (4.33)	-0.59	-0.559	0.557
Inner Superior Macular Thickness	325.41 (4.80)	326.34 (4.17)	-0.558	-0.517	0.577
Inner Inferior Macular Thickness	317.52 (4.37)	322.78 (4.81)	-0.599	-0.549	0.583
Inner Nasal Macular Thickness	324.02 (4.44)	326.28 (4.98)	-0.295	-0.269	0.769
Inner Temporal Macular Thickness	359.04 (4.17)	354.09 (4.03)	-0.544	-0.586	0.556
Outer Superior Macular Thickness	279.90 (4.30)	284.33 (8.37)	-0.789	-0.43	0.663
Outer Inferior Macular Thickness	278.96 (4.86)	276.99 (4.89)	-0.122	-0.263	0.893
Outer Nasal Macular Thickness	293.71 (4.86)	297.44 (4.17)	-0.939	-0.348	0.667
Outer Temporal Macular Thickness	274.67 (5.71)	272.72 (8.48)	-0.762	-0.446	0.654
Subfoveal Choroidal Thickness	370.96 (12.18)	374.67 (10.30)	-2.344	-0.024	0.974
b. Macular GCC					
Inner Superior GCC	112.14 (1.50)	114.89 (1.50)	-1.259	-0.216	0.276
Inner Inferior GCC	112.21 (1.43)	114.91 (1.43)	-1.649	-0.108	0.384
Inner Nasal GCC	109.64 (1.82)	111.81 (1.48)	-0.881	-0.384	0.700
Inner Temporal GCC	102.21 (1.36)	104.00 (1.14)	-0.969	-0.332	0.492
Outer Superior GCC	97.91 (1.39)	100.81 (1.36)	-1.374	-0.177	0.245
Outer Inferior GCC	98.82 (1.40)	99.60 (1.43)	-0.331	-0.743	0.457
Outer Nasal GCC	112.21 (1.48)	113.00 (1.63)	-1.211	-0.226	0.256
Outer Temporal GCC	88.23 (2.14)	87.39 (1.38)	-0.282	-0.817	0.413
c. Papilla					
OD: Iq/O	3.19 (3.73)	8.15 (3.70)	-0.245	-0.807	0.812
Average pRNFL	99.09 (1.62)	99.84 (2.19)	-0.308	-0.76	0.443
Superior pRNFL	120.24 (2.88)	122.33 (4.18)	-0.495	-0.604	0.544
Inferior pRNFL	133.51 (2.81)	134.91 (4.05)	-0.472	-0.58	0.556
Nasal pRNFL	85.06 (1.38)	84.67 (2.60)	-0.262	-0.795	0.426
Temporal pRNFL	92.81 (1.36)	93.33 (1.86)	-0.198	-0.816	0.413
d. OCT-A Measures					
FAZ Area	6.39 (2.03)	6.97 (2.09)	-0.096	-0.924	0.354
Macular SVD - Superior	170.60 (43.50)	175.02 (48.89)	-0.307	-0.713	0.473
Macular SVD - Inferior	170.60 (43.32)	173.79 (48.33)	-0.048	-0.295	0.770
Macular SVD - Average	171.41 (43.40)	174.11 (48.64)	-0.639	-0.523	0.598
Macular DVD - Superior	186.12 (47.44)	189.34 (51.08)	-0.83	-0.407	0.687
Macular DVD - Inferior	184.28 (47.10)	189.22 (53.22)	-0.87	-0.384	0.700
Macular DVD - Average	185.24 (47.26)	189.21 (53.13)	-0.87	-0.384	0.700
Papillary VD - Superior	47.96 (8.17)	47.41 (9.50)	-0.077	-0.286	0.782
Papillary VD - Inferior	48.04 (8.71)	48.33 (8.50)	-0.319	-0.782	0.433
Papillary VD - Nasal	47.96 (8.17)	48.03 (8.71)	-0.265	-0.449	0.653
Papillary VD - Temporal	55.68 (8.61)	60.78 (24.20)	-1.349	-0.184	0.857
Papillary VD - Average	51.32 (44.67)	57.94 (47.55)	-0.911	-0.362	0.717



DISCUSSION

Previous studies in recently diagnosed patients with SSD have suggested the absence of retinal thinning, implicating potential localized retinal inflammation compared to healthy controls. However, our results show significant correlations in neuronal and microvascular retinal measures in cases, suggesting possible incipient retinal changes that might evolve as the illness progresses. It is striking that positive symptoms showed no correlation with OCT/OCT-A measures. In contrast, negative symptom severity was related to inner temporal macular thickness and GCC (this quadrant is the one with the most significant number of cells, making it more evident their thinning), which corresponds to the thickness of inferior pRNFL (corresponding to their axons according to the papilla-macular bundle physiological distribution). Negative, general, and total PANSS scores were also correlated to superficial and deep vascular/vessel density in macula and papillary vascular/vessel density. This study is in progress, and we are currently recruiting patients in more chronic phases of the illness to explore its differences. However, to the best of our knowledge, this is the first study to examine premorbid variables and their relationship with retinal measures, as well as the first one exploring retinal microvasculature in Latin American patients with SSD.

REFERENCES

Aldana L, Longová V, & Horáček J. (2022). Early-stage visual perception impairment in schizophrenia, bottom up and back again. *Schizophrenia*, 8(1), 27.

Alvarez L, Rodríguez-Jiménez A, Ceballos L, López-Antón R, Santabárbara J, De la Cámara C, ... & Lobo A. (2015). Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes. *Psychiatry Research*, 239(1-2), 230-236.

González-Díaz J M, Radoja J, Sanchez-Dalmau B, Camos-Correas A, Zamora D C, & Bernardo M. (2022). Mapping retinal abnormalities in psychosis: Meta-analytical evidence for focal peripapillary and macular reductions. *Schizophrenia Bulletin*, 48(6), 1294-1295.

Loza A, Crosta C, Leflin M, & Silverstein S M. (2008). Retinal structural alterations in chronic versus first episode schizophrenia spectrum disorders. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, 2, 100023.

SCAN THIS QR TO SEE: Online version of this poster Supplementary Material

RETINAL STRUCTURE AND MICROVASCULATURE AND ITS RELATIONSHIP WITH PREMORBID AND CLINICAL VARIABLES IN COLOMBIAN PATIENTS WITH EARLY-COURSE SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS: PRELIMINARY RESULTS

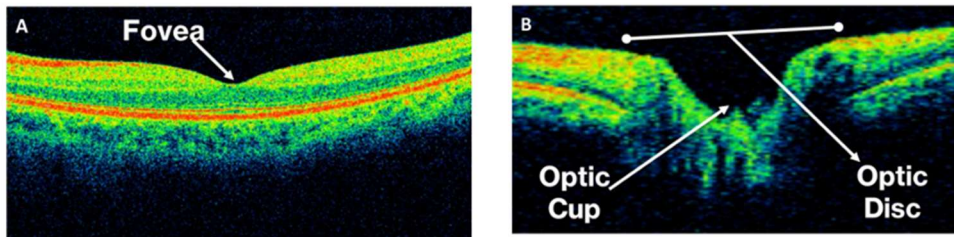
Jairo M. González-Díaz^{a,b,c,d,e}, Diana C. Zamora^{a,b}, Alexie Vallejo^{a,b}, Francisco J. Rodríguez^{f,g}, Sandra Belalcázar Rey^h, Shirley Rosenstiel^h, Eduardo Rendón^{a,b}, Adrián Muñoz^{a,b}, Ana María Bernal^a, José Rodrigo Granados^{a,i}, Bibiana Briceño^{a,i}, Laura Aldana^j, Hernán Ríos^k, Rodrigo Córdoba^{a,b}, Miquel Bernardo^{a,l}

a. UR Center for Mental Health, School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia; b. Clínica Nuestra Señora de la Paz – OHSID, Bogotá, Colombia; c. Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; d. School of Medicine, Institute of Neurosciences – UBNeuro, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain; e. Trastorno Mental Establecido Program, Bogotá, Colombia; f. School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia; g. Fundación Oftalmológica Nacional – FUNDONAL, Bogotá, Colombia; h. Centro de Investigaciones del Sistema Nervioso – CISNE, Bogotá, Colombia; i. Institut d'Investigacions Mèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain; j. Biomedical Research Networking Centre Consortium on Mental Health (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

		SSD (n=22)	HC (n=18)	t	Z	p
		n (%)	n (%)			
Age		25.40 (1.90)	26.14 (1.92)	-	-0.45	0.652
Gender	Female	5 (22.7)	4 (22.2)	-	-	1
	Male	17 (77.3)	14 (77.8)	-	-	-
Education	Elementary	3 (13.6)	0 (0)	-	-	0.009
	High School	13 (59.1)	7 (39.0)	-	-	-
	Technician	5 (22.7)	1 (5.6)	-	-	-
	Professional	1 (4.5)	0 (0)	-	-	-
Civil Status	Postgraduate	0 (0)	1 (5.6)	-	-	-
	Not married	0 (0)	15 (83.3)	-	-	0.144
Occupation	Married	22 (100)	3 (16.7)	-	-	-
	None	14 (63.6)	0 (0)	-	-	0.002
Occupation	White Collar	4 (18.2)	8 (44.4)	-	-	-
	Blue Collar	1 (4.5)	2 (11.1)	-	-	-
	Student	3 (13.6)	8 (44.4)	-	-	-
Mean BP (mmHg)		90.42 (2.09)	87.71 (2.21)	0.709	-	0.483
BMI		23.23 (0.76)	23.86 (1.02)	0.194	-	0.847
Spherical Equivalent		-0.52 (0.59)	-0.72 (0.16)	0.568	-	0.573
Premorbid Adjustment - Childhood (PAS)		7.40 (0.90)	4.64 (0.22)	-1.989	-	0.055
Premorbid Adjustment - Adolescence (PAS)		11.65 (1.14)	3.93 (0.62)	-	-3.733	<0.001
Premorbid Adjustment - Total Score (PAS)		19.05 (1.57)	8.57 (1.11)	-4.759	-	<0.001
Functioning (FAST Scale)		32.35 (3.11)	9.43 (1.55)	-7.248	-	<0.001
Substance Use (ever)	Alcohol	15 (68.2)	14 (77.8)	-	-	0.005
	Smoking	15 (68.2)	5 (27.8)	-	-	-
	Cannabis	15 (68.2)	6 (33.3)	-	-	-
PANSS Positive Subscale		18.86 (2.96)	-	-	-	-
PANSS Negative Subscale		20.00 (1.83)	-	-	-	-
PANSS General Psychopathology Subscale		38.19 (1.89)	-	-	-	-
PANSS Total Score		74.05 (7.29)	-	-	-	-
Duration of Untreated Psychosis (days)		152.06 (47.57)	-	-	-	-
Time since last hospitalization (days)		26.44 (4.03)	-	-	-	-
Duration of last hospitalization (days)		9.26 (0.90)	-	-	-	-
Antipsychotic Dose (Risp. mg Eq.)		9 (40.9)	-	-	-	-
Clonazepam (ever)		8 (36.4)	-	-	-	-
Therapeutic Adherence (MSS)	Low	14 (63.6)	-	-	-	-
	Optimal	1 (4.5)	-	-	-	-
Insight (Birchwood)	Low	17 (77.3)	-	-	-	-
	Optimal	5 (22.7)	-	-	-	-

BMI: Body Mass Index; BP: Blood Pressure; FAST: Functioning Assessment Short Test; HC: Healthy Controls; MSS: Morisky-Green Scale; p: p-value; PAS: Childhood Premorbid Adjustment Scale; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; Risp. mg Eq.: Risperidone mg Equivalent dose; Equivalent; SD: Standard Deviation; SSD: Schizophrenia Spectrum Disorders; Student's T test; Z: Mann-Whitney U-test.

Figure 1. Transversal images of Retina as usually observed in OCT: a. Macula, b. Papilla



4.2 Protocolo/plan del producto a desarrollar

Título del proyecto: ALTERACIONES EN LA ESTRUCTURA RETINIANA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA TEMPRANA. ESTUDIO PILOTO

4.2.1 Introducción

La esquizofrenia, una enfermedad mental que afecta a alrededor del 1% de la población mundial y suele aparecer en personas al final de su adolescencia, se caracteriza por una combinación de síntomas psicóticos, síntomas negativos y compromiso cognitivo (10). A pesar de su baja prevalencia, la edad de aparición y la tendencia a la cronicidad de los síntomas negativos y el deterioro cognitivo (para los que el tratamiento farmacológico ha mostrado poca eficacia), hacen de la esquizofrenia una de las primeras causas de discapacidad a nivel mundial (1). Recientemente se estimó en 714.927 el número de personas con esquizofrenia en Colombia, con recaídas que generan 66,1 millones de dólares al año en costos directos, 13,1 millones en costos indirectos y una pérdida de productividad anual por desempleo de 12.5 millones (2).

Sin embargo, y en contraste con la conocida noción kraepeliana de la esquizofrenia como una enfermedad crónica e inevitablemente deteriorante, los estudios longitudinales de los últimos años han mostrado que su curso y sus desenlaces son heterogéneos y pueden ser modificables. Según Leucht y Lasser (11) este cambio de paradigma parece ser producto de una mejor comprensión del curso de la enfermedad y el empleo de intervenciones más precoces y eficaces. Asimismo, el interés investigativo en este momento de la enfermedad permite evitar el efecto potencialmente confusor que otras variables como la cronicidad, las comorbilidades y el tratamiento antipsicótico puedan tener en los hallazgos finales (12).

Múltiples estudios han descrito alteraciones retinianas en los pacientes con esquizofrenia, un hallazgo importante en varios niveles. Por un lado, los problemas visuales derivados podrían debilitar la señalización tanto a nivel cortical como subcortical (13) y afectar la relación señal/ruido, lo cual a su vez podría tener algún rol causal en el desarrollo de síntomas psicóticos (3). Por otro lado, el tejido retiniano es notoriamente más accesible para su estudio in vivo que el cerebro (con el que comparte muchas características en común), por lo que podría ser útil para acercarse a la fisiopatología neuronal en enfermedades como la

esquizofrenia. Incluso, en muchas otras enfermedades del sistema nervioso central (como el autismo, la esclerosis múltiple, el Parkinson, el deterioro cognitivo leve y los trastornos neurocognitivos mayores) los cambios retinianos han sido empleados como predictores de la severidad y progresión de la enfermedad, lo que sugiere que la retina podría tener una promisorio utilidad clínica en el curso de la esquizofrenia. Incluso es llamativo que la visión, el área mejor comprendida de las neurociencias, ha sido mucho menos estudiada que otras formas de computación neural en esquizofrenia (como función ejecutiva, memoria, atención o cognición social) (4), conllevando a que los estudios en estructura de la retina correspondan a menos del 2% de todos los estudios en percepción visual en esta enfermedad (5).

Varios autores han estudiado las anomalías estructurales de la retina con Tomografía de coherencia óptica (OCT), examen no invasivo que permite visualizar estructuras del fondo de ojo proporcionando imágenes tipo escáner de las capas de la retina con muy buena resolución. La mayoría de estos estudios se han enfocado en el grosor de la capa de fibras del nervio óptico (que ha mostrado una reducción en los axones ganglionares ya sea en algunas zonas específicas de la retina o en toda su extensión) y el volumen macular (que refleja el adelgazamiento de la fovea y el tejido circundante, típicamente entre la membrana limitante interna y el epitelio pigmentario) (5). Estas alteraciones se han relacionado con variados aspectos de la enfermedad como el grado de respuesta al tratamiento (6), la duración total de la enfermedad (7,8) o el tiempo transcurrido con respecto al último episodio (9). sugiriendo que las alteraciones estructurales podrían reflejar degeneración neural asociada a formas más graves de la enfermedad (como las asociadas a mayor compromiso cognitivo o necesidad de dosis mayores de antipsicóticos). Incluso Silverstein et al. (14) demostraron que la diabetes y la hipertensión pueden jugar un potencial efecto confusor en los hallazgos, comorbilidades médicas que suelen ser relativamente frecuentes en esquizofrenia (15,16) y que están per se asociadas a los cambios en el grosor retiniano (17,18).

4.2.2 Métodos

Para fines del presente estudio se define esquizofrenia temprana como los primeros cinco años después de la aparición del primer episodio psicótico según lo propuesto por la Asociación Psiquiátrica Americana (19). Este enfoque diferencial se basa en la hipótesis que propone que el período alrededor de un primer episodio psicótico, incluido cualquier período

de psicosis inicialmente no tratada, es un "período crítico" durante el cual el deterioro progresa rápidamente (20) antes de alcanzar una meseta clínica (21).

Para cumplir los objetivos iniciales se realizará un estudio piloto, transversal, de casos y controles. Tras un muestreo por conveniencia, se seleccionarán 20 sujetos entre los 18 y los 35 años con esquizofrenia (confirmada por entrevista diagnóstica) de no más de cinco años de evolución con respecto al momento del diagnóstico. El reclutamiento de los sujetos se realizará a través de los médicos tratantes y de afiches que serán publicados en las carteleras de la Clínica Nuestra Señora de la Paz. Se incluirán pacientes que comprendan, lean y escriban en español, que tengan capacidad de entendimiento, que estén acompañados por un familiar que brinde información complementaria y que hayan firmado su consentimiento informado (Anexo 1a) y se excluirán los sujetos con enfermedades orgánicas con repercusión a nivel mental (en especial del sistema nervioso central), antecedentes de traumatismo craneoencefálico grave, trastorno de personalidad grave o discapacidad intelectual, patología retiniana u ocular preexistente (degeneración macular, ambliopía, glaucoma, neuropatía óptica, trauma ocular, cirugía ocular, presión intraocular > 21 mmHg, errores de refracción $> \pm 2.0$ dioptrías de equivalencia esférica, opacidades de los medios que impidan el examen de OCT y retinopatía hipertensiva o diabética) o que a juicio del equipo investigador se prevea que no puedan cumplir con los procedimientos de registro.

Los sujetos de comparación se reclutarán en la consulta de oftalmología y serán pareados por edad (± 5 años) y sexo. Se incluirán sujetos que comprendan, lean y escriban en español, no tengan enfermedad mental previa o actual ni antecedentes familiares de psicosis y firmen su consentimiento informado (Anexo 1b) antes de la primera medición, y serán excluidos aquellos con enfermedades orgánicas con repercusión a nivel mental (en especial del sistema nervioso central), antecedentes de traumatismo craneoencefálico grave, trastorno de personalidad grave o discapacidad intelectual, patología retiniana u ocular preexistente (degeneración macular, ambliopía, glaucoma, neuropatía óptica, trauma ocular, cirugía ocular, presión intraocular > 21 mmHg, errores de refracción $> \pm 2.0$ dioptrías de equivalencia esférica, opacidades de los medios que impidan el examen de OCT y retinopatía hipertensiva o diabética). Igualmente, se explorarán datos provenientes de la base de datos de retinas de sujetos colombianos sanos recolectada por la Fundación Oftalmológica

Nacional - Fundonal, sujetos que serán invitados a participar de este estudio con el fin de obtener los datos restantes que no se encontraran en la mencionada base.

Se realizará el siguiente plan de evaluación:

- . Datos sociodemográficos (sexo, fecha de nacimiento, ocupación, lugar de nacimiento, estado civil, nivel educativo, estrato socioeconómico).
- . Número de recaídas/hospitalizaciones
- . Entrevista diagnóstica (MINI)
- . Escala de síndromes negativo y positivo en esquizofrenia (PANSS)
- . Patrón de consumo de tóxicos y severidad (DAST-10)
- . Escala de tamizaje del deterioro cognitivo en psiquiatría (SCIP-S)
- . Tratamiento psicofarmacológico actual e historia psicofarmacológica
- . Perfil metabólico y niveles séricos de Proteína C Reactiva
- . Tomografía de coherencia óptica (OCT) de mácula y nervio óptico

En el Anexo 2 se describe la operacionalización de variables de interés y en el Anexo 3 se exponen las razones para la elección de las escalas empleadas. Se entrenará a los investigadores en la aplicación de las escalas para asegurar una óptima concordancia entre las observaciones.

Los datos se ingresarán en un formato ad hoc en Epiinfo y se analizarán en el paquete estadístico R. Las variables categóricas serán descritas con frecuencias absolutas y relativas mientras que las variables continuas serán resumidas con medidas de tendencia central y de dispersión; de acuerdo al comportamiento de las variables en el análisis univariado, se evaluará la relación entre estas con el test de Chi-cuadrado (para las variables categóricas), el test T de Student y la U de Mann-Whitney (para variables categóricas vs. continuas según el cumplimiento de los supuestos estadísticos) y la correlación de Pearson o de Spearman (para las variables continuas según la distribución de los datos). Como productos de nuevo conocimiento de esta fase del estudio se espera publicar los hallazgos en un artículo de una

revista científica Q2, en un póster de un congreso con alcance internacional y en una ponencia de un simposio-congreso con alcance internacional.

4.2.3 Resultados

Se espera que la investigación brinde la suficiente información sobre alteraciones retinianas en pacientes con esquizofrenia temprana, en el marco de un estudio piloto. Con base en el conocimiento de que en cualquier enfermedad un diagnóstico y tratamiento precoz resulta en un mejor desenlace y la hipótesis donde se menciona que el período alrededor de un primer episodio psicótico es un período crítico durante el cual el deterioro progresa rápidamente, se considera necesario encontrar maneras de hacer diagnósticos cada vez más tempranos.

Además, los resultados de este permitan llevar a cabo estudios encaminados bajo la misma línea de detección precoz, generando un impacto positivo en el tratamiento y cronicidad de la enfermedad.

Como mínimo, este estudio tendrá un efecto positivo sobre el conocimiento que tenemos sobre la esquizofrenia y la posible asociación existente de las anomalías estructurales de la retina enfocado en el grosor de la capa de fibras del nervio óptico y el volumen macular por medio de la Tomografía de coherencia óptica (OCT).

Un resultado adicional, será una contribución en la literatura científica que como se mencionó anteriormente, corresponde a menos del 2% de todos los estudios en percepción visual en esta enfermedad. Además, contribuye a la ampliación del conocimiento sobre esta patología, que aún hoy requiere una mayor comprensión científica. Los beneficiarios directos serán pacientes con diagnóstico temprano de esquizofrenia o personas con alto riesgo de presentar esta enfermedad que podrán ser diagnosticados y tratados de manera oportuna; aportando así a una de las primeras causas de discapacidad a nivel mundial y produciendo un posible impacto en los costos directos e indirectos producidos por este trastorno.

Tenemos la expectativa que la información obtenida de este estudio pueda contribuir a los avances en la investigación, el diagnóstico precoz y el inicio temprano en el tratamiento de la esquizofrenia temprana. Aportando así a la investigación e intervenciones en salud mental y sus diferentes trastornos en el país.

4.2.4 Discusión

Los hallazgos esperados en el presente estudio piloto podrían respaldar la hipótesis de que las alteraciones estructurales retinianas constituyen un marcador biológico temprano de disfunción neuronal en la esquizofrenia. La literatura previa ha documentado consistentemente reducciones en el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas y del volumen macular en pacientes con esquizofrenia, incluso en fases iniciales de la enfermedad, lo cual sugiere que dichos cambios no son meramente consecuencia de la cronicidad o de la exposición prolongada a antipsicóticos, sino que reflejan procesos neurodegenerativos subyacentes (5–7). Estos hallazgos se alinean con la hipótesis de la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo con componentes progresivos, en el que la retina podría actuar como una “ventana accesible” al sistema nervioso central, dada su homología embriológica y funcional con el tejido cerebral.

Desde una perspectiva fisiopatológica, las modificaciones retinianas detectadas mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) podrían representar manifestaciones periféricas de procesos inflamatorios, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, mecanismos que se han descrito ampliamente en la esquizofrenia temprana (3,13,17). En particular, la reducción del grosor de la capa de fibras nerviosas y de la mácula podría reflejar pérdida axonal o sináptica cortical, fenómeno que guarda correspondencia con estudios de neuroimagen que evidencian adelgazamiento cortical y disfunción de las vías visuales en estos pacientes. La posible correlación entre las medidas estructurales retinianas y el desempeño cognitivo o los puntajes de la escala PANSS podría aportar evidencia sobre la integración funcional entre las alteraciones neurobiológicas y la expresión clínica del trastorno.

Asimismo, la selección de pacientes con esquizofrenia temprana es una fortaleza metodológica relevante, dado que permite reducir la influencia de variables confusoras como la duración de la enfermedad, la exposición prolongada a fármacos antipsicóticos o la presencia de comorbilidades médicas (como diabetes o hipertensión), las cuales pueden afectar el grosor retiniano (14–18). Este control metodológico contribuye a la validez interna del estudio y ofrece un marco más preciso para la interpretación de las diferencias observadas con respecto al grupo control.

En el contexto clínico, los resultados esperados podrían tener implicaciones significativas para la detección precoz y el monitoreo de la esquizofrenia. Si se confirma la asociación entre las alteraciones retinianas y los primeros años de la enfermedad, la OCT podría consolidarse como una herramienta complementaria, no invasiva y de bajo costo para la evaluación de riesgo o progresión, especialmente en poblaciones jóvenes con síntomas prodrómicos o con antecedentes familiares de psicosis. Además, la incorporación de medidas retinianas en protocolos de primera evaluación psiquiátrica podría favorecer una aproximación interdisciplinaria entre psiquiatría, neurología y oftalmología, fortaleciendo las estrategias de intervención temprana y prevención secundaria.

Sin embargo, es importante considerar las limitaciones inherentes a un estudio piloto, entre ellas el tamaño muestral reducido y la naturaleza transversal del diseño, que impiden establecer relaciones causales o dinámicas longitudinales. Aun así, los resultados permitirán identificar tendencias preliminares y generar hipótesis para investigaciones posteriores con mayor poder estadístico y seguimiento longitudinal, que exploren la utilidad pronóstica de las mediciones retinianas en la evolución clínica y funcional de la esquizofrenia.

En conclusión, el presente proyecto propone un enfoque innovador que integra herramientas de neuroimagen oftalmológica en el estudio de la esquizofrenia temprana. Se espera que los resultados contribuyan a ampliar el entendimiento de los mecanismos neurobiológicos de la enfermedad, promuevan la identificación de biomarcadores objetivos de diagnóstico temprano y estimulen la implementación de estrategias clínicas basadas en evidencia para reducir la discapacidad asociada a este trastorno.

4.3 Participación y responsabilidades del residente en la investigación

Actividades realizadas:

- Recolección de pacientes según los criterios de inclusión y exclusión descritos en el protocolo de investigación.
- Reelección de controles según los criterios de inclusión y exclusión descritos en el protocolo de investigación.
- Establecer contacto con y brindar información a los pacientes y sus familiares.
- Recolección de datos demográficos.

- Entrenamiento en instrumentos de evaluación utilizados.
- Aplicación de escalas clínicas designadas en el protocolo de investigación.
- Coordinación de toma de paraclínicos y evaluación por neuropsicología y oftalmología.
- Tabulación y depuración de la base de datos.

Instrumentos de evaluación aplicados:

- Adherencia al tratamiento (Morisky-Green)
- Insight (Birchwood)
- DAST-10
- CGI-S
- Mini – Riesgo de suicidio
- APGAR familiar
- Escala de ajuste premórbido PAS (Cannon-Spoor)
- Escala de Young para evaluación de Manía (YMRS)
- Escala de Hamilton de depresión (HDRS)
- Escala de Calgary de depresión en esquizofrenia (CDSS)
- Escala de Montgomery-Asberg de depresión (MADRS)
- Escala de síndromes positivos y negativos (PANSS)
- Índice de bienestar de la OMS (cinco)
- Prueba breve de evaluación del funcionamiento (FAST)
- Escala de evaluación de la actividad global (GAF)
- Escala de estigma interiorizado de enfermedad mental (ISMI-12)

4.4 Participación en seminarios o talleres del grupo de investigación para este año

4.4.1 Asistencia reuniones Semillero de Investigación en Salud Mental SOMA 2023-I

Participantes	Sesión 1	Sesión 2	Sesión 3	Sesión 4	Sesión 5	Sesión 6	Sesión 7	Sesión 8	Sesión 9
Jose Granados	Asistio	Excusa	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio

4.4.2 Asistencia reuniones Semillero de Investigación en Salud Mental SOMA 2023-II

Participantes	Sesión 1	Sesión 2	Sesión 3	Sesión 4	Sesión 5	Sesión 6	Sesión 7	Sesión 8	Sesión 9
Jose Granados	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio	No asistio	Asistio	Asistio

4.4.3 Actas con asistencia confirmada en base de datos a la fecha:

Acta reunión Fundonal-CNSP 13.06.22	NO
Acta Capacitación Escalas CNSP 18.06.22	SI
Acta reunión Fundonal-CNSP 28.07.22	NO
Acta reunión CNSP 19.09.22	NO
Acta reunión CNSP 01.11.22	NO
Acta reunión CNSP 02.11.22	SI
Acta reunión CNSP 03.11.22	SI
Acta reunión CNSP 27.01.23	SI
Acta reunión CNSP10/02/2023	SI
Acta reunión CNSP 24/02/2023	SI
Acta reunión CNSP 24/08/2023	NO

5 Productos año 2

5.1 Cursos, certificados de presentación en eventos académicos

5.1.1 Resumen narrativo

En el periodo correspondiente al segundo año de residencia se avanzó en la recolección de datos de la línea de investigación del producto de investigación “ALTERACIONES EN LA ESTRUCTURA RETINIANA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA TEMPRANA. ESTUDIO PILOTO”, logrando completar la muestra de 20 casos y sus controles respectivos. Se avanzó a su vez en la recolección de casos para la línea de investigación derivada “ALTERACIONES EN LA ESTRUCTURA RETINIANA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA CRÓNICA. ESTUDIO PILOTO” correspondiente a pacientes diagnosticados con esquizofrenia crónica (5 años más de diagnóstico).

En paralelo se realizaron una presentación de un póster sobre alucinaciones musicales y la presentación de un caso clínico del mismo tema en el interior del departamento de psiquiatría de la Universidad del Rosario y en el congreso nacional de psiquiatría de la Asociación Colombiana de Psiquiatría para el año 2024 en Santa Marta, Colombia. Se planteó la posibilidad de la redacción de un reporte de caso y revisión de tema a propósito del caso del paciente, quien suministró su consentimiento para la presentación del caso clínico. Sin embargo, no fue posible obtener el consentimiento informado para la publicación científica como reporte de caso.

5.2 Evidencia de presentaciones

5.2.1 *Conciertos mentales: ¿Alucinaciones u obsesiones? Charla. – Congreso nacional de psiquiatría, Santa Marta, 2024*



**Conciertos mentales:
¿Alucinaciones u obsesiones?**

José Rodrigo Granados González
R2B

Universidad del
Rosario

ORDEN HOSPITALARIA DE SAN JUAN DE DIOS
**Clínica de Nuestra
Señora de la Paz**
BOGOTÁ COLOMBIA

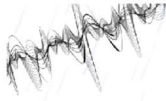


Identificación del paciente

Nombre: "Rocío"
Sexo: Femenino
Edad: 38 años
FN 24/02/1986

Orientación sexual: Heterosexual
Natural de Bogotá
Procedente de Bogotá
Escolaridad: Noveno grado
Ocupación: Ama de casa
Estado civil: Unión libre
Vive con: pareja y dos hijos
Lateralidad: Zurda
Religión: Católica





Motivo de Consulta

09/02/2023 CNSP

"Empecé a escuchar una canción. Las canciones empezaron a rondar y eso me causa ansiedad"



Enfermedad Actual

Paciente femenina de 36 años con un cuadro clínico de 8 meses de evolución consistente en insomnio de conciliación, afecto lábil y ansiedad flotante que episódicamente se torna desbordante por lapsos de minutos a horas, asociado a temblor, sudoración profusa y deseo de salir corriendo, con y sin detonantes dados por estresores psicosociales inespecíficos.

* Clínica Zerenia (6Meses)- TAG: Preparación magistral extracto de CBD al 10% + Δ^9 -THC al 0.19% - 100mg/mL. 0,7cc cada 24 horas (por 3 días)

→ Se despierta escuchando música que creyó era reproducida por sus vecinos





Enfermedad Actual

Repetición de canciones que escucha en el día a día **completas e idénticas** "cómo si tuviera audífonos" → **intrapsíquicas, egodistónicas**, opacan las conversaciones con otros
*Si escucha canciones en serie, cualquiera de estas se puede repetir
*Su frecuencia e intensidad varía según el afecto

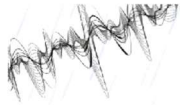


Enfermedad Actual - ampliada

Adolescencia: **ideas obsesivas** de orden y **compulsiones** relacionadas a errores de gramática y ortografía. Posteriormente obsesiones de contaminación y orden en relación a la crianza y cambios de pañales, con compulsiones de limpieza y de ordenar la ropa. Hasta 8 repeticiones por conducta.

Adulto joven: Cuadro de 11-12 años, en relación cronológica al **fallecimiento de su madre**, y la pérdida de contacto con su **primera pareja (SPA)** y **padre de su primer hijo**, presenta un cuadro insidioso de **aislamiento social, tristeza, abulia, anhedonia, fatiga, llanto incoercible, labilidad emocional, ideas sobrevaloradas de minusvalía, desesperanza e ideas pasivas de muerte** sin ideación suicida; **sin periodos de remisión**





Antecedentes

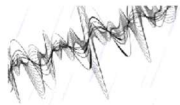
Patológicos: **Trastorno de ansiedad generalizada**, Glaucoma primario de ángulo abierto (2020), Migraña (único episodio a los 28 años, aura clásica)

Farmacológicos: Fluvoxamina (no la inicio), Latanoprost (solución oftálmica)

Traumáticos: Fractura de tabique nasal por caída de su propia altura a los veinte años

Quirúrgicos: Apendicectomía, colecistectomía, rinoseptoplastia

Alérgicos: Amoxicilina (edema y eritema)



Antecedentes

Toxicológicos: Niega

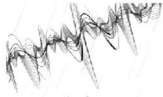
Inmunitarios: 2 dosis para SARS CoV2

Ginecológicos: GZAOP2COV2, Pomeroy

Familiares:

- Madre Ca gástrico
- Tía Ca de origen desconocido
- Tía ca ovárico y Ooforectomia
- Hijo mayor meningitis bacteriana a los 3 años

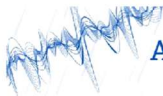
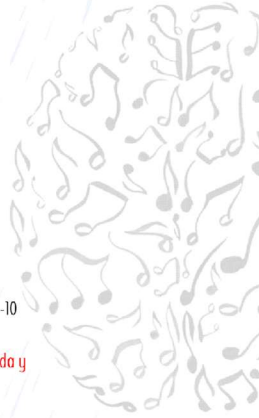




Seguimiento

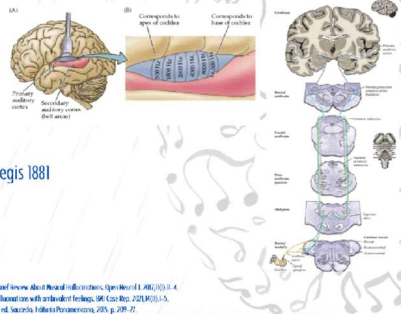
Neurología

- o Sospecha epilepsia temporal, TOC?
 - o EF neurológico normal
 - o Lacosamida 100mg
 - o 20/01/2023 TAC normal -
 - o 22/04/2023 RMN normal
 - o 04/07/2023 VEEG 24H normal
 - o 08/2023 EKG normal
- 02/11/2022
- Cortisol am:12 (N)
 - TSH 1.92
 - T4L 1.2
 - VB12 502
 - Parathormona 18
- Indican clonazepam 5-10 gotas noche
 - **Suspendido: lacosamida y clonazepam**

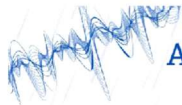


Alucinaciones y Obsesiones Musicales

- Imaginería musical (interno)
 - Earworms (interno)
 - Intrusive musical imagery (IMI; interno)
 - o P-85%
 - Palinacusia
 - Alucinaciones musicales
 - o Jules Baillarger 1846 -> Emmanuel Regis 1881
 - Obsesiones musicales
- *Fenomenología: internas vs externas



Foxe S. Musical hallucinations. *Neural Plast*. 2013;2013:2013.
 Alvarez Arce P, Garcia Arce M, Rubio Rodríguez J. "The Ear, the Mind": A brief review about musical hallucinations. *Open Access J Psychiatry* 2019;11(1):1-4.
 Garcia Jimenez B, Pascual-Leone A, Pines L, Iordanos E. Complex auditory musical hallucinations with an underlying pathology. *Int J Case Rep Psychiatry* 2020;1(1):1-5.
 Hwang J, Kwon J, Kim J, et al. Musical hallucinations in the elderly. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2015;35(1):1-5.
 Taylor S, Murray G, Knight J, et al. Musical obsessions: A comparative review of complex tinnitus. *International Journal of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2014;24(4):302-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpn.2014.04.002>



Alucinaciones y Obsesiones Musicales

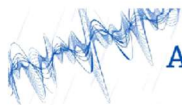
Contenido:

- 80% egodistónico
 - *Influenciable por el afecto?
- M. popular, folk, religiosa (A. Mayor), clásica, infancia o familiares
- Vocal 26% / Instrumental 10% / V+I 37%
- Lateralidad:
 - Izquierda-derecha / en general bilateral

*Exacerbado por: estímulo, recuerdo, lectura, interpretación y hasta composición

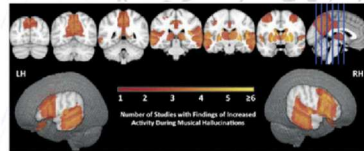
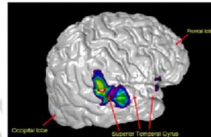


Evans S. Musical hallucinations. *Neural Music*. 2013;86:201.
 Taylor S, McKay D, Ngai C, De Blasio AM, Anstode C, Altajn N, et al. Musical obsessions: A comprehensive review of neglected clinical phenomena. *J Anxiety Disord*. 2014;29:9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2014.05.005>
 Ferreria H, Behavio S, Espinosa I, Santos M. Musical hallucinations in a mixed episode: Interaction between mania and mood. *Psychiatry Res*. 2021;295.

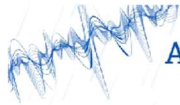


Alucinaciones y Obsesiones Musicales

- Giro temporal superior y posterior
- C. orbitofrontal
- C. Motora suplementaria y premotora
- C. parietal
- Ganglios basales: ritmo y tempo
- Precuña: procesamiento de orden superior
- Tálamo
- Cerebelo
- Cíngulo anterior
- ¿ Circuitos de memoria?

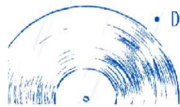


Bernardini E, Troiano L, Esposito R, Devaldi G. Musical hallucinations: A brief review of functional neuroimaging findings. *ONS Spect*. 2019;21(6):391-405.
 Zatorre RJ, Halpern AR. Audio Cortex: Musical Imagery and Auditory Cortex. *Neuron*. 2005 Jul 24;49:9-12.
 Ferreria H, Behavio S, Espinosa I, Santos M. Musical hallucinations in a mixed episode: Interaction between mania and mood. *Psychiatry Res*. 2021;295.
 Santos M, Ferreria H, Espinosa I, Santos M. Complex auditory musical hallucinations with ambivalent feelings. *BMJ Case Rep*. 2021;14(1):1-5.

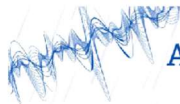


Alucinaciones y Obsesiones Musicales

- 40% único síntoma
- Prevalencia del 0.16% en el hospital general
- Adulto mayor e hipoacusia (0.8-2.5%)
 - Hipoacusia en el 50% única vs 60-79% múltiples etiologías
- 70-80% mujeres
- >60 años, de 20-88 años
- FR: Aislamiento social
- FR: Deterioro cognitivo
- Déficit cognitivo (5/81 delirio secundario)



Ewers S. Musical hallucinations. *Neural Music*. 2010;307-2011.
 Taylor S, McKay D, Ngajou D, de Witte M, Andrews C, Allgaier N, et al. Musical obsessions: A comprehensive review of registered clinical phenomena. *J Psychiatry (London)*. 2014;205:963-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/psych/psu026.2014.05.005>
 Bickel M, Tame RT, Forrester MC, Bambera C, Liverson MM, Blass D. Musical hallucinations, secondary delirium, and lack of insight: results from a chart study. *Front Psychiatry*. 2019;9:September 1-8.



Alucinaciones y Obsesiones Musicales

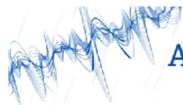
Clasificación

- Idiopáticas
- Sintomáticas



Ewers S. Musical hallucinations. *Neural Music*. 2010;307-2011.
 Taylor S, McKay D, Ngajou D, de Witte M, Andrews C, Allgaier N, et al. Musical obsessions: A comprehensive review of registered clinical phenomena. *J Psychiatry (London)*. 2014;205:963-9. Available from:





Alucinaciones y Obsesiones Musicales

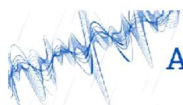
Hipoacusia

- Deaferenciación
- Deprivación sensorial
- Release inhibitorio
- Representación cortical (como miembro fantasma)

Tto: Audífonos, estimulación, corregir causas asociadas



Ortiz S. Musical hallucinations. *Neural Music*. 2003;3(2):201
 Casas-Simón R, Pascual-Leone A, Borsoi J, Forde C. Complex auditory musical hallucinations with amblyopic feelings. *BMJ Case Rep*. 2020;13(1):1-5.
 Alvarez Perez P, Garcia-Antón AG, Rubio-Núñez E. "Doctor, I hear music": A brief review about musical hallucinations. *Open Neural J*. 2017;10(1):1-4.
 Goldberg JH, Lown BS, Swann JW. Musical hallucinations and their relation with epilepsy. *Neural Inform*. 2009;2(4):141-45. Available from <https://doi.org/10.1002/2045.009.00209.x>



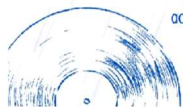
Alucinaciones y Obsesiones Musicales

Fisiopatología

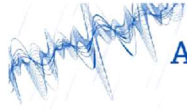
- Activación de circuitos de memoria, procesamiento auditivo, imaginaria musical, S. límbico
 - Hiperactivación perilesional
 - Epilepsia
 - Modelo Bayesiano- AM – desequilibrio entre
 - Errores de predicción top-down
 - Errores en predicción de errores bottom-up

*Cambios de posición, aumento de estímulos

**Momentos de cambios electrofisiológicos como el despertar y el sueño – activación de redes neurales



Ortiz S. Musical hallucinations. *Neural Music*. 2003;3(2):201
 Raján S, Adnan U, Rajul C, De Khatiwala, Andani C, Akhtar N, et al. Musical obsessions: A comprehensive review of reported clinical presentations. *J Anxiety Disord (Jennett)*. 2018;29(4):380-92. Available from



Alucinaciones y Obsesiones Musicales

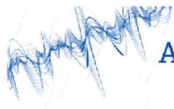
Fármacos - Intoxicación

Antihipertensivos / propranolol / **imipramina** / tramadol /
salicilatos / pentoxifilina / **amitriptilina** / triazolam / **clomipramina**
/ **cannabis** /
benzodiazepinas / anfetaminas / quinina / fenotiazina /
carbamazepina
paracetamol / fenitoina / procaina / alcohol / anestésicos
generales



**THC y Tx perceptivo persistente por alucinógenos:
alucinaciones visuales, no musicales

Lalwani Patel P, Corcoo A, Nabeel H, "Doctor, I Hear Music": A Brief Review About Musical Hallucinations. Open Hear J. 2013;1(1):1-4.
Kortmann G, Scharbach R, Pettenkofer K, Kretschmer C, Spätle M, Lenzke N, et al. Hallucinations in perception disorders: Etiology, clinical features, and therapeutic perspectives. Brain Sci. 2018;8(3):



Alucinaciones y Obsesiones Musicales

Depresión

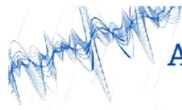
- Ira comorbilidad/causa psiquiátrica > esquizofrenia y TOC
 - 1/3 adultos mayores tiene tx depresivo asociado a las AM
- Hipoactivación frontal
- 5HT involucrada en el procesamiento auditivo
 - 5HT1A en todos los núcleos auditivos del cóclea al colículo inferior, complejo olivar y núcleo del lemnisco lateral

Tto: **ISRS** / **estabilizador**



Alvarez Perez P, Corcoo A, Nabeel H, "Doctor, I Hear Music": A Brief Review About Musical Hallucinations. Open Hear J. 2013;1(1):1-4.
Frenzen JJ, Delgado S, Espinosa S, Santos MB. Musical hallucinations and mood episode: association between mania and mood. Psychopathology. 2018;51.
Thompson GK, Thompson AK, Biffar JL, Corrett ML. Serotonin and serotonin receptors in the human auditory system. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.03.002>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24910088/> [cited 2018 Nov 14].

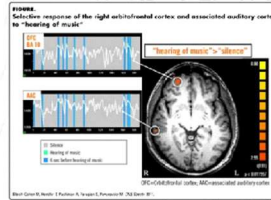




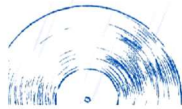
Alucinaciones y Obsesiones Musicales

Esquizofrenia

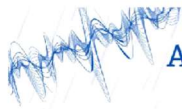
- 3-15% de los pacientes con AM tienen EZQ
- De 100 casos, 16% de los pacientes con EZQ tienen AM
 - 56% Hombres - media 34 años
- Dopamina -> anticipación y placer musical
- Duración: de 1 día a 18 años (promedio 2.59 años)



Trt: Clozapina, quetiapina



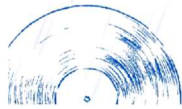
Correa-Sandoz J, Macchiarini ST, Dels L, Papias C. Complex auditory musical hallucinations with ambivalent feelings. *BMJ Case Rep.* 2021;14(1):1-5.
 Evans S. Musical hallucinations. *Brain Music.* 2016;3(2):201.
 Taylor S, Wykes T, Murray G, De Raedt M, Andrade C, Akiskal H, et al. Musical obsessions: A comprehensive review of neglected clinical phenomena. *J Anxiety Disord [Internet].* 2014;29(2):568-79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.janxdis.2014.06.005>
 Alvarez Perez P, Corzo-Aranda M, Balon Masdeu E. "Doctor, I Hear Music": A Brief Review About Musical Hallucinations. *Open Neural J.* 2012;1(1):11-4.
 Bollen A, Compton H, Koehn H. Musical hallucinations in schizophrenia: 2. Relations with verbal hallucinations. *Psychopathology [Internet].* 2003 [cited 2024 Apr 23];36(2):124-33. Available from: <https://doi.org/10.1159/000090652>
 Wilkins-Graham, Horder T, Pothmann K, Franzen S, Pogarelyk M. Occasional musical hallucinations in a subgroup of patients: psychopathological and fMRI characteristics. *PLoS One [Internet].* 2011 [cited 2024 Apr 23];6(4):181-4.



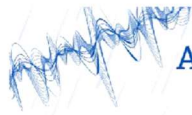
Alucinaciones y Obsesiones Musicales

TOC

- 41% de 190 con AM + EM = TOC -> del subgrupo TOC, estos tenían comorbilidad psiquiátrica (TOC+ESQ/F. social)
 - IMI inherentemente se asemeja a TOC -> no siempre cumplen criterios
 - A mayor frecuencia de IMI = mayor riesgo
 - Funcionamiento obsesivo previo
 - Red atencional: al intentar eliminar la música, más atención le prestan -> es más egodistónica -> se autoperpetúa -> **técnicas de distracción**



Taylor S, Wykes T, Murray G, De Raedt M, Andrade C, Akiskal H, et al. Musical obsessions: A comprehensive review of neglected clinical phenomena. *J Anxiety Disord [Internet].* 2014;29(2):568-79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2014.06.005>
 James JH, Kross S, Silman R, Orr B, Krauss S, Williams A, et al. Musical hallucinations: Prevalence in psychiatric and non-psychiatric Outpatients. *J Clin Psychiatry [Internet].* 2004;65(11):1282-289. Available from: <https://www.psychiatrist.com/epidemiological-hallucinations-prevalence-psychiatric-non-psychiatric>



Alucinaciones y Obsesiones Musicales

TOC

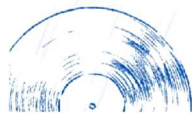
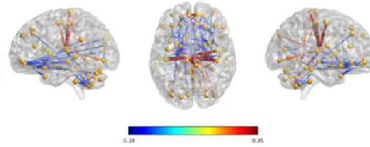
- ¿Recuerdos parasito? (circuitos de memoria y música)

fMRI muestra hiperactivación de circuitos similares a los descritos en AM

- Hiperactivación estriado, COF y CCA

Circuitos

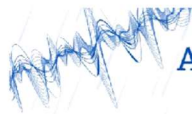
- Fronto-estriado
- Fronto-parieto-límbico
- Cortico-estriado-tálamo-cortical



Ding K, Jin L, Li Q, Fang Q, Han Y, Xu C, et al. Modeling essential connections in obsessive-compulsive disorder patients using functional MRI. *Brain Connect*. 2023 Feb 1;4(2):1-11. doi: 10.1016/j.bcon.2022.100254. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36707054.

Engel S, Koenig T, Maydell C, Dierker M, Federspiel G, Hagoth R, et al. Musical associations: A comprehensive review of neglected clinical phenomena. *J Anxiety Disord*. 2016;30(2):500-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.06.005>

Birmaher B, Kane S, Shihoh R, Bar R, Norton S, Weizman A, et al. Musical hallucinations: Prevalence in Psychotic and Nonpsychotic Outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(1):129-34. Available from: <https://doi.org/10.1097/01093755-200401000-00012>



Alucinaciones y Obsesiones Musicales

Tratamiento general.

- Causa subyacente (audífono, anticonvulsivante, ISRS, estabilizador, anticolinérgico)
- Antipsicóticos?? NO salvo en esquizofrenia o discapacidad cognitiva con delirio secundario

Psiquiatría 8

- Escitalopram 10mg → 20mg
- Quetiapina 25mg

Mejor patrón de sueño y síntomas afectivos

Y-BOCS 43 → 36 (de 8 a 2-3 repeticiones)

Pendiente:

- Audiometría tonal
- Valoración por ORL



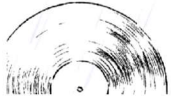
Evers S. Musical hallucinations. *Neural Plast*. 2012;19:1-10. doi: 10.1186/1041-0139-19-10. PMID: 22548804.

Engel S, Koenig T, Maydell C, Dierker M, Federspiel G, Hagoth R, et al. Musical obsessions: A comprehensive review of neglected clinical phenomena. *J Anxiety Disord*. 2016;30(2):500-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.06.005>



Conclusiones

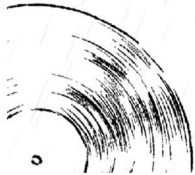
- La imaginaria musical es más frecuente de lo que podríamos pensar
- Evaluar correctamente la fenomenología del síntoma puede favorecer un diagnóstico más preciso
- El tratamiento debe ser orientado por el diagnóstico
- Los antipsicóticos no son la primera línea de tratamiento



¡Gracias!

Jose.rodrigo.gg@outlook.com

3152365058



(22,23,23–26,26–49)

5.2.2 Música para mis oídos: el reto diagnóstico y terapéutico de los síntomas musicales.
Reporte de caso. – Congreso nacional de psiquiatría, Santa Marta, 2024

MÚSICA PARA MIS OÍDOS

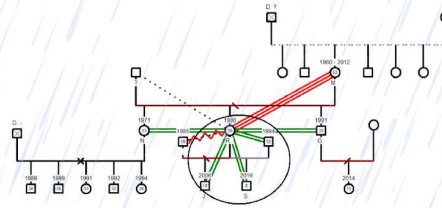
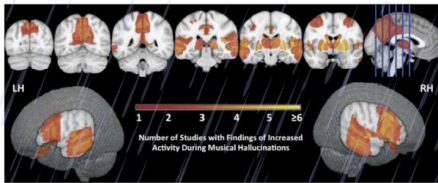
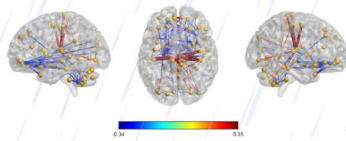
El reto diagnóstico y terapéutico de los síntomas musicales. Reporte de caso.



José R. Granados (1,2), Médico general y Residente de Psiquiatría, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
 Jairo M. González (1,2,3,4), Médico general, Universidad del Magdalena, Colombia; Psiquiatra, Universidad del Rosario, Colombia; MSc Investigación en salud mental, Universidad de Cádiz, España. PhD Medicina e investigación traslacional - neurociencias, Universidad de Barcelona, España.
 Juan Manuel Orjuela-Rojas (5,6,7): Médico Cirujano y Psiquiatra, Pontificia Universidad Javeriana, Colombia; Neuropsiquiatra, Universidad Nacional Autónoma de México; MSc Neuromúsica, Universidad Católica de Murcia, España; Entrenamiento en prescripción de cannabis medicinal, Clínica Santé Cannabis, Canadá
 1. Centro Rosarista de Salud Mental - CERSAME, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia, 2. Clínica Nuestra Señora de la Paz - OHSJD, Bogotá, Colombia, 3. Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Hospital Clinic de Barcelona, Spain, 4. Institute of Neurosciences - UBNeuro, School of Medicine and Health Sciences, Universitat de Barcelona, Spain, 5. Universidad Católica de Murcia, España, MSc de Neuromúsica, 6. Asociación Colombiana de Psiquiatría, Junta directiva y subcomite de neuropsiquiatría, 7. International Neuropsychiatric Association.
 Contacto: Jose.rodrigo.gg@outlook.com

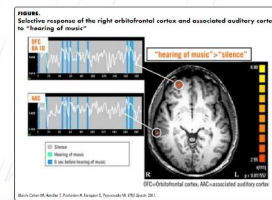
INTRODUCCIÓN

La imaginación musical (voluntaria e intrusiva), las obsesiones y alucinaciones musicales conforman un grupo de experiencias sensorperceptivas caracterizadas por la percepción externa o intrapsíquica de sonidos con ritmos e incluso voces, más frecuentemente canciones populares o de la infancia (fragmentos o completas). Se deben a fármacos, tóxicos, epilepsia, patologías estructurales del sistema nervioso o psiquiátricas y más frecuentemente se asocia con hipoacusia. El presente caso pretende exponer la complejidad del abordaje diagnóstico y terapéutico de este fenómeno.



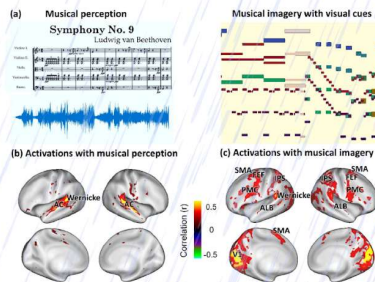
MÉTODOS

Por medio de una entrevista no estructurada y escalas diagnósticas evaluamos a la paciente S.G.A., apodada "Rocio", por su canción favorita (Grupo Niche), de 38 años con síntomas obsesivo-compulsivos crónicos, síntomas depresivos de 12 años de evolución asociados al fallecimiento de su madre y conflictos con una expareja, quien consulta a psiquiatría por insomnio hace 2 años, siendo tratada con cannabis medicinal (CBD 10% + THC 0,19%), que suspende al tercer día al empezar a percibir la repetición intrapsíquica de canciones completas recientemente escuchadas.



RESULTADOS

Se administró lacosamida sin respuesta y se tomó una videotelemetría, neuroimágenes y laboratorios séricos normales, descartando trastornos neurológicos. Por psiquiatría se diagnosticó un trastorno obsesivo compulsivo y obsesiones musicales, sustentado por la clínica clínica y las escalas Y-BOCS, OCI-R y MOCI. Se formuló escitalopram 20mg y quetiapina 25mg, con mejoría sintomática significativa por auto reporte, mas con leve mejoría en la escala Y-BOCS.



DISCUSION

Esta paciente evidencia la complejidad del abordaje de esta sintomatología, entorpecido de desconocer este fenómeno y su fisiopatología, lo cual cronifica los síntomas y entorpece la evolución y funcionalidad del paciente. Este reporte pretende educar e ilustrar cómo realizar un abordaje diagnóstico más eficaz. En este caso se consideró titular escitalopram a 30mg y ampliar estudios con una audiometría y otorrinolaringología, aún a la espera de resultados.

REFERENCIAS



ESCANEA EL CODIGO QR PARA ESCUCHAR EL AUDIO EXPLICATIVO



(22,23,23–26,26–49)

5.2.3 Certificado de asistencia en calidad de conferencista y de asistente Congreso nacional de psiquiatría, Santa Marta, 2024





5.3 Avances del producto de ciencia y tecnología a desarrollar

A la fecha se logró la recolección del total de casos y controles correspondientes a la primera línea de investigación en “ALTERACIONES EN LA ESTRUCTURA RETINIANA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA TEMPRANA. ESTUDIO PILOTO”. Con estos se realizó el análisis estadístico, la redacción del artículo final y la entrega del artículo final para revisión con la Revista Colombiana de Psiquiatría.

Se avanzó también en la recolección de pacientes de la segunda línea de investigación derivada del mismo proyecto correspondiente a “ALTERACIONES EN LA ESTRUCTURA RETINIANA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA CRÓNICA. ESTUDIO PILOTO”, con el mismo planteamiento teórico y criterios de inclusión y exclusión. Se logró para la fecha la recolección de datos de 7 de 20 participantes planificados para el total de la muestra.

5.4 Participación en seminarios o talleres dentro del grupo de investigación para este año

5.4.1 Asistencia reuniones Semillero de Investigación en Salud Mental SOMA 2024-I

Participantes	Sesión 1	Sesión 2	Sesión 3	Sesión 4	Sesión 5	Sesión 6	Sesión 7	Sesión 8	Sesión 9
Jose Granados	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio	Excusa	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio

5.4.2 Asistencia reuniones Semillero de Investigación en Salud Mental SOMA 2024-II

Participantes	Sesión 1	Sesión 2	Sesión 3	Sesión 4	Sesión 5	Sesión 6	Sesión 7	Sesión 8	Sesión 9
Jose Granados	Excusa	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio	Excusa	Asistio	Asistio

5.4.3 Actas con asistencia confirmada en base de datos a la fecha:

Acta reunión Fundonal-CNSP 13.06.22	NO
Acta Capacitación Escalas CNSP 18.06.22	SI
Acta reunión Fundonal-CNSP 28.07.22	NO
Acta reunión CNSP 19.09.22	NO
Acta reunión CNSP 01.11.22	NO
Acta reunión CNSP 02.11.22	SI
Acta reunión CNSP 03.11.22	SI
Acta reunión CNSP 27.01.23	SI
Acta reunión CNSP 10/02/2023	SI
Acta reunión CNSP 24/02/2023	SI
Acta reunión CNSP 24/08/2023	NO
Acta reunión CNSP 19_01_2024	SI
Acta reunión CNSP 29_03_2024	SI
Acta reunión CNSP 26_04_2024	SI
Acta reunión CNSP 26.07.24	SI

Acta reunión CNSP 25.10.24	SI

6 Productos año 3

6.1 Artículos académicos (se anexa resumen oficial del artículo y traducción no oficial del resto del artículo dado que fue publicado en inglés, conservando las siglas correspondientes al idioma original).

Retinal Neurovascular Structure in Colombian Patients With Early-Course Schizophrenia Spectrum Disorders Estructura neurovascular de la retina en los pacientes colombianos con trastornos del espectro de la esquizofrenia en etapa temprana

Revista Colombiana de Psiquiatría

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2025.01.001>

6.1.1 Resumen

Introducción: Aunque estudios previos sugieren que la estructura neurovascular de la retina está afectada en los trastornos del espectro de la esquizofrenia (SSD), esto no ha sido previamente explorado en los pacientes colombianos. Este estudio pretende evaluar si la estructura y la microvasculatura retiniana difiere en los SSD en comparación con los controles sanos (HC), y si se correlaciona con las variables clínicas y cognitivas.

Métodos: Este estudio transversal incluyó a los pacientes con esquizofrenia (n = 20) o trastorno esquizoafectivo (n = 2) y HC pareados por edad/género (n = 21). Se empleó tomografía de coherencia óptica-angiografía. Los análisis estadísticos incluyeron modelos lineales generales ajustados por edad, sexo, equivalente esférico y tabaquismo. Se exploraron las asociaciones entre las mediciones retinianas y las variables clínicas o cognitivas mediante análisis de correlación y regresión lineal.

Resultados: Las medidas retinianas fueron menores en los SSD que en los HC, con diferencias estadísticamente significativas solo en densidad vascular (DV) macular profunda inferior y promedio del ojo derecho. La gravedad de los síntomas se encontró inversamente correlacionada con el grosor del complejo de células ganglionares y la DV macular/papilar. El ajuste premórbido se asoció con medidas vasculares, pero no con medidas neurales, mientras que el tiempo de psicosis no tratada no se relacionó con ninguna medida retiniana.

Un mayor tiempo desde la última hospitalización y un mejor rendimiento cognitivo se asociaron con una estructura retiniana más gruesa.

Conclusiones: El estudio de la retina podría brindar información valiosa y rápida sobre la salud cerebral en los SSD, aunque aún se requieren estudios longitudinales multimodales en pródromos y en los SSD incipiente.

6.1.2 Introducción

Varios metaanálisis han sugerido que la estructura de la retina se ve afectada en los trastornos del espectro de la esquizofrenia (SSD) (50–57). Las investigaciones actuales indican que existen cambios morfológicos en la retina en los SSD, que consisten en un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (pRNFL), el grosor/volumen macular/foveal, el grosor del complejo de células ganglionares (GCC) y la relación copa/disco (C/D). Aunque estos cambios podrían tener explicaciones relacionadas con el desarrollo neurológico o la neurodegeneración, existe consenso en que estas alteraciones reflejan la pérdida, reducción o atrofia de las neuronas retinianas (58,59). Las explicaciones causales de estos cambios no se han establecido con certeza. Sin embargo, se han propuesto varios mecanismos causales, entre ellos la inflamación, (55,60,61) el estrés oxidativo(55,60), la excitotoxicidad(61), los efectos del tratamiento antipsicótico(5,14,54,61–64), o comorbilidades metabólicas/cardiovasculares (62,65,66), tabaquismo (5,66–69), influencias genéticas comunes (52,62,70,71), o el fenómeno de deterioro trans-sináptico retrógrado (RTSD) (72).

Del mismo modo, se han descrito múltiples anomalías en la vasculatura retiniana de estos pacientes, incluidos cambios en la vasculatura coroidea(6,58), el grosor de las vénulas y arteriolas retinianas (52,62,65,73–75), así como en la densidad vascular(64,76–79), la tortuosidad vascular y la dimensión fractal (59,79). Estos cambios vasculares podrían reflejar una vía angiogénica patológica en respuesta a un entorno hipóxico, una disfunción endotelial, una alteración de la barrera hematorretiniana o una alteración microvascular mediada por la inflamación (79).

El interés por explorar la estructura y la vasculatura de la retina se basa en el hecho de que la retina forma parte del sistema nervioso central y comparte con él características embriológicas, anatómicas y neuroquímicas (5). Estudios previos sobre múltiples enfermedades neurodegenerativas también han descrito cambios en la estructura de la retina (80–82), y se ha informado de que el volumen cerebral y el grosor cortical se correlacionan con las medidas de la retina (62,83,84). A diferencia del cerebro, la retina es fácilmente accesible in vivo mediante métodos como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la angiografía OCT (OCT-A). Basadas en técnicas interferométricas, estas tecnologías permiten una evaluación rápida, segura y no invasiva de la estructura y la vasculatura de la retina a nivel micrométrico, similar a una sección histológica(14).

Los hallazgos de la OCT y la OCT-A en SSD podrían tener importantes implicaciones para el diagnóstico de SSD, así como para identificar a los pacientes con un fenotipo inflamatorio,

metabólico, clínico o cognitivo específico y su posible utilidad como medida de la eficacia de posibles tratamientos neuroprotectores (61,68,69,78). Sin embargo, ningún estudio anterior ha investigado estas alteraciones en pacientes colombianos. Es relevante explorar los contextos locales porque factores como la predisposición genética, las condiciones socioeconómicas, el acceso limitado a la atención médica, las comorbilidades y las exposiciones ambientales específicas podrían influir en los biomarcadores retinianos. Además, las pruebas en este ámbito son escasas en América Latina, con un solo estudio realizado en la población brasileña que evaluó medidas estructurales, pero no vasculares. Esta laguna en la literatura pone de relieve la necesidad de realizar estudios en nuestra población. El objetivo de este estudio es explorar si las personas diagnosticadas con DMS en fase inicial presentan una estructura retiniana y una microvasculatura distintas en comparación con los controles sanos (HC). Se espera que estas diferencias estructurales y microvasculares se correlacionen con varias variables clínicas, cognitivas y relacionadas con la evolución de la enfermedad.

6.1.3 Métodos

Este estudio transversal recibió la aprobación de los Comités de Ética de la Clínica Nuestra Señora de la Paz y la Fundación Oftalmológica Nacional - FUNDONAL (Bogotá, Colombia). Todos los participantes hablaban español con fluidez y eran capaces de dar su consentimiento por escrito.

El grupo SSD estaba formado por pacientes diagnosticados con esquizofrenia ($n = 20$) o trastorno esquizoafectivo ($n = 2$) según los criterios del DSM-5. Por el contrario, el grupo de control ($n = 21$) estaba compuesto por miembros de la comunidad y trabajadores del hospital emparejados por edad (± 2 años) y sexo, sin enfermedades mentales pasadas o actuales y sin antecedentes familiares de trastornos psicóticos. Se excluyó a las personas con enfermedades neurológicas, trastornos graves de la personalidad, discapacidad intelectual, antecedentes de traumatismos oculares o craneales graves, hipertensión arterial, diabetes, cirugía ocular, embarazo o lactancia en curso, o enfermedades oftalmológicas preexistentes o evidentes en el momento de la evaluación. Esto incluía degeneración macular, ambliopía, glaucoma, neuropatía óptica, presión intraocular (IOP) > 21 mmHg, errores refractivos $> \pm 5,0$ dioptrías de equivalente esférico u opacidades de los medios que impedían el examen OCT. Se midieron la estatura y el peso, y se calculó el índice de masa corporal (BMI) en kg/m^2 . También se midió la presión arterial de todos los participantes con un esfigmomanómetro calibrado y se calculó la PA media según los métodos estándar(85). En el caso de los pacientes con SSD, se recopiló información sobre el tratamiento psicofarmacológico actual y pasado. La dosis de antipsicóticos se calculó en dosis equivalentes de Risperidona, según Leucht et al. La duración de la psicosis no tratada se calculó como el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma psicótico claro (alucinaciones, delirios o pensamiento o comportamiento desorganizado) y la fecha del diagnóstico. La duración de la enfermedad se calculó como el tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la fecha de la evaluación oftalmológica, mientras que el tiempo transcurrido desde la última

hospitalización se calculó como el tiempo entre la fecha de la hospitalización anterior y la fecha de la evaluación oftalmológica.

Instrumentos

El nivel de funcionamiento social y académico de los individuos antes del inicio de la enfermedad psicótica se evaluó con la versión española de la Escala de Adaptación Premórbida (PAS) de Cannon-Spoor, una escala que explora las relaciones sociales/afectivas, el interés por las actividades recreativas y el rendimiento académico en cuatro rangos de edad: infancia (<12 años), adolescencia temprana (12-15 años), adolescencia tardía (16-18 años) y edad adulta (>18 años)(86). Para el presente estudio, solo se consideraron las puntuaciones de la infancia (PAS-C) y la adolescencia (PAS-A). El funcionamiento actual se evaluó utilizando la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento (GAF), y la gravedad de los síntomas se evaluó utilizando la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) (87). Se administró la versión española del Cribado de Deterioro Cognitivo en Psiquiatría (SCIP-S) para evaluar el deterioro cognitivo(88). Este incluye cinco subpruebas para evaluar el aprendizaje verbal inmediato (VLT-I) y diferido (VLT-D), la memoria de trabajo (WMT), la fluidez verbal (VFT) y la velocidad de procesamiento (PST). Se calculó una puntuación total a partir de la suma de las puntuaciones de las subescalas. A continuación, se calcularon las puntuaciones típicas basándose en los valores de referencia disponibles para las personas con esquizofrenia según la edad y el nivel educativo. Excepto en el caso de la PAS y la PANSS, las puntuaciones más altas corresponden a un mejor rendimiento en todas las escalas.

Evaluación oftalmológica y OCT

Todos los participantes se sometieron a un examen oftalmológico completo con dilatación de la pupila y en condiciones de iluminación tenue entre las 7:00 y las 11:00 de la mañana, que incluyó la medición de la presión intraocular (IOP) y la fundoscopia. La agudeza visual se evaluó utilizando la tabla optométrica de Snellen, y el equivalente esférico de cada ojo se calculó utilizando métodos estándar. Se capturaron imágenes de 6,4 mm × 6,4 mm centradas en el disco y la fovea utilizando el dispositivo Optovue Solix® SD-OCT (Optovue Inc., Fremont, California, EE.UU.; software Angiovue® versión 1.1.0.22) por un oftalmólogo capacitado (S.R.). Este dispositivo funciona a una velocidad de exploración de 120 000 exploraciones A/s, con una resolución axial de 5 m, una resolución lateral de 15 m y una profundidad de exploración de 3 mm. Otro oftalmólogo capacitado (H.R.) evaluó la segmentación automática de las capas de la retina del software (fig. 1) y valoró la presencia de artefactos y lesiones retinianas. Además de los datos medios globales, se extrajeron los

datos de grosor focal de toda la mácula y del complejo de células ganglionares (GCC, que consiste en las capas más internas de la retina: la capa de fibras nerviosas de la retina [RNFL], la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna) utilizando la rejilla del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS). El grosor de la RNFL peripapilar (pRNFL) se analizó por cuadrantes (superior, inferior, temporal y nasal) y se calculó el promedio. La densidad vascular macular se evaluó en ambos hemisferios (superior e inferior) y se calculó el promedio en los plexos superficiales (SVD) y profundos (DVD), mientras que la densidad vascular papilar se informó por cuadrantes y como promedio. Además, se tomaron medidas del área de la zona avascular foveal (FAZ). Todas las imágenes tenían una calidad de escaneo $\geq 8/10$ y debían cumplir los criterios OSCAR-IB para ser incluidas en los análisis (89); los datos se comunicaron de acuerdo con las recomendaciones APOSTEL (90,91).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se describieron con frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables continuas se resumieron con medidas de tendencia central y dispersión (medias y desviaciones estándar [SD]). La relación entre las variables categóricas se evaluó mediante la prueba de chi cuadrado.

La distribución de las variables continuas se exploró mediante la prueba de Shapiro-Wilk, y las diferencias entre los grupos en las variables sociodemográficas y clínicas se evaluaron con la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según correspondiera. Las correlaciones entre ojos se exploraron con correlaciones de Pearson/Spearman para cada grupo; todas las medidas de grosor neural fueron significativamente similares entre los ojos, pero las medidas vasculares fueron más variables (material complementario). Por lo tanto, los datos del grosor de las capas se presentan a continuación solo para el ojo derecho (OS), mientras que las medidas vasculares se presentan para ambos ojos. La asociación entre las puntuaciones de las escalas clínicas, relacionadas con el curso y cognitivas se exploró con correlaciones de Pearson/Spearman. Las diferencias entre los pacientes con SSD y los controles sanos en las medidas de la retina se evaluaron utilizando múltiples modelos lineales generales (GLMs). Estos modelos se ajustaron para controlar los posibles efectos de varias covariables: edad, sexo, equivalente esférico, dosis equivalente de antipsicóticos (en pacientes) y tabaquismo (solo para el análisis de datos vasculares de ambos grupos); la calidad del escaneo, la presión arterial media y el IMC no mostraron ninguna asociación con las variables OCT/OCT-A en nuestra muestra, por lo que no se incluyeron como covariables. Las comparaciones múltiples se ajustaron utilizando el método de Bonferroni para mantener el nivel de significación global. Además, también se exploró la asociación entre las medidas retinianas en los pacientes y variables como la gravedad de los síntomas, el ajuste premortem,

el curso de la enfermedad y la cognición. Se realizaron modelos de regresión lineal con cada medida retiniana como variable dependiente y las mismas covariables incluidas en los GLM como variables independientes. A continuación, se realizaron correlaciones de Pearson/Spearman entre los residuos no estandarizados resultantes y cada variable clínica/cognitiva. Los análisis se realizaron en SPSS (versión 25 para Windows), considerando un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

6.1.4 Resultados

Resultados

Diferencias entre los grupos

Ambos grupos eran similares en cuanto a edad, sexo, estado civil, BMI, presión arterial media, equivalente esférico y calidad de la exploración en ambos ojos. Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el nivel socioeconómico, el nivel educativo y la ocupación (Tabla 1). Las tasas de tabaquismo, consumo de cannabis o cualquier otra droga eran significativamente más altas en los pacientes que en los controles sanos. El ajuste premortem y la funcionalidad actual fueron significativamente menores en los pacientes que en los controles. Todos los pacientes recibían tratamiento antipsicótico, la mayoría de ellos con SGA; la dosis de antipsicóticos (en equivalentes de risperidona) era de 6,01 mg/día (SD = 0,79). La media de DUP (duration of untreated psychosis) fue de 1,14 años (SD = 0,28) y la duración media de la enfermedad (desde el diagnóstico) fue de 3,55 años (SD = 1,10). El ajuste premórbido y la GAF se correlacionaron con la memoria de trabajo. Un DUP más largo también se relacionó con una mayor duración de la enfermedad desde el diagnóstico, y tanto el DUP como la duración de la enfermedad se asociaron con un peor rendimiento en el aprendizaje verbal. Además, como era de esperar, cuanto más tiempo había transcurrido desde la última hospitalización, menor era la puntuación PANSS. Otras correlaciones entre las variables clínicas, relacionadas con el curso y cognitivas no fueron estadísticamente significativas (material complementario). Todas las medidas retinianas exploradas fueron principalmente más bajas en los pacientes que en los controles sanos (tablas 2 y 3). Sin embargo, esta diferencia solo alcanzó significación estadística en la densidad vascular profunda (DVD) macular inferior y media del ojo derecho (tabla 3).

Gravedad de los síntomas y funcionalidad actual

La gravedad de los síntomas positivos mostró una correlación inversa con el grosor del complejo de células ganglionares nasales externas (GCC) ($r = -0,480$, $p = 0,024$). Por el contrario, la gravedad de los síntomas negativos se relacionó con el grosor del GCC inferior interno ($r = -0,443$, $p = 0,039$) y la DVD macular inferior ($r = -0,461$, $p = 0,031$) del ojo izquierdo. La puntuación general de psicopatología se correlacionó inversamente con la densidad

vascular papilar (VD) media del ojo izquierdo ($r = -0,455$, $p = 0,033$). La puntuación total de la PANSS se asoció inversamente con el grosor de la GCC nasal externa ($r = -0,443$, $p = 0,039$) y la VD papilar media del ojo izquierdo ($r = -0,434$, $p = 0,043$). Un peor funcionamiento, correspondiente a puntuaciones GAF más altas, se correlacionó con una pRNFL temporal más delgada del ojo derecho ($r = -0,468$, $p = 0,028$) y una menor VD papilar nasal en el ojo izquierdo ($r = -0,450$, $p = 0,036$).

Ajuste premórbido y curso de la enfermedad

El ajuste premórbido no mostró correlación con las medidas de grosor, pero sí con varias medidas vasculares. Las puntuaciones PAS-C mostraron una correlación inversa con el área de la zona avascular foveal (FAZ) del ojo derecho ($r = -0,446$, $p = 0,038$), mientras que la PAS-A se correlacionó directamente con el VD papilar inferior y medio ($r = 0,570$, $p = 0,006$; y $r = 0,472$, $p = 0,027$, respectivamente). Las puntuaciones totales de la PAS se asociaron directamente con la DVD macular inferior y media del ojo derecho ($r = 0,441$, $p = 0,040$; y $r = 0,443$, $p = 0,039$, respectivamente), y con la VD papilar inferior, nasal y media del ojo izquierdo ($r = 0,508$, $p = 0,016$; $r = 0,450$, $p = 0,036$; y $r = 0,503$, $p = 0,017$, respectivamente). La DUP y la duración de la enfermedad no se correlacionaron con ninguna de las medidas retinianas exploradas. El tiempo transcurrido desde la última hospitalización se asoció directamente con varias medidas de grosor y VD (fig. 2a).

Cognición

Se observó una correlación significativa entre mejores puntuaciones SCIP-S y una mácula, GCC y pRNFL más gruesas, y un VD papilar inferior más alto en el ojo derecho (fig. 2b), especialmente en su memoria de trabajo, fluidez verbal, aprendizaje verbal (inmediato) y velocidad de procesamiento (material complementario).

6.1.5 Discusión

Este estudio indicó que, aunque la mayoría de las medidas de la estructura y la vasculatura de la retina son más bajas en los pacientes con SSD en comparación con los controles sanos, esta diferencia solo alcanzó significación estadística en las medidas del plexo vascular profundo. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas podría estar mediada por la inflamación localizada, tal y como se propuso en los trabajos pioneros de Ascaso et al. (9)

Por ejemplo, Lai et al. (69) informaron de que el adelgazamiento de la retina presente solo en pacientes crónicos podría sugerir que esto representa un aspecto de la neurodegeneración progresiva que aparece una vez que la enfermedad se establece y evoluciona. Además, se ha descrito una mayor tendencia hacia un estado proinflamatorio al inicio de la enfermedad (92). El único estudio longitudinal sobre este tema hasta la fecha mostró un adelgazamiento retiniano significativo y progresivo y una pérdida de volumen de materia gris cortical después de tres años de seguimiento en pacientes con FEP (First episode psychosis) (93,94), lo que sugiere que los parámetros de la OCT pueden ser útiles para evaluar prospectivamente la progresión de la enfermedad. Aunque esto también podría indicar los efectos del tratamiento, las comorbilidades médicas, el tabaquismo u otros factores secundarios, todas estas variables se controlaron en nuestro estudio, por lo que parece poco probable que sean la causa.

Sin embargo, los dos únicos estudios que evalúan la relación entre las medidas retinianas y las citocinas proinflamatorias (CRP, IL-6, IL-1beta y TNF-alfa) en la SSD han mostrado resultados contradictorios. Además, en general se ha propuesto que un aumento del estado inflamatorio basal podría evidenciarse mediante un VD más alto, lo contrario de lo que encontramos en nuestro estudio. Un metaanálisis anterior informó de un DVD más bajo en el SSD basándose en tres estudios y con una alta heterogeneidad entre ellos (95). Además, la RNFL es más sensible a los cambios vasculares asociados con la inflamación y la gliosis. (96,97) Por otra parte, la diferencia en las mediciones vasculares entre ambos ojos podría reflejar la asimetría cerebral descrita anteriormente en los trastornos psicóticos (50,98) y en enfermedades oculares como el glaucoma (99,100).

Por otro lado, la relación entre la gravedad de los síntomas y el GCC y el VD macular/papilar fue sólida y consistente. Aunque cabría esperar una disminución paralela de la pRNFL y el GCC, los estudios sobre otras enfermedades neurodegenerativas han revelado una mejor correlación entre los parámetros de la enfermedad y el GCC que con la pRNFL (6). Múltiples estudios sobre SSD han confirmado que las correlaciones entre las puntuaciones de la PANSS son mucho más sólidas con el grosor del GCC que con el grosor de la pRNFL (6,101), lo que sugiere que los cambios en el GCC preceden a los cambios en la pRNFL en el TSS (101). Además, la relación entre la VD y la gravedad de los síntomas y la funcionalidad ya se ha descrito anteriormente (79).

Los hallazgos relacionados con el ajuste premórbido son dignos de mención, dada su presencia solo en las medidas vasculares y no en el tejido neuronal. Nuestra hipótesis es que las alteraciones del desarrollo neurovascular podrían mediar esta asociación. La subescala infantil de la PAS, que mostró una correlación inversa con el área de la FAZ, sugiere que un peor ajuste premórbido puede estar asociado con anomalías tempranas del desarrollo vascular. Aunque los cambios relacionados con la edad en los parámetros de la FAZ de la mácula sana son complejos, la remodelación vascular y la migración neuronal están relacionadas con la FAZ durante el desarrollo temprano, como se observa en la prematuridad (102,103). Es bien sabido que las complicaciones obstétricas están significativamente asociadas con el diagnóstico, el estado clínico/cognitivo y el desarrollo cerebral en el SSD (104–107). Del mismo modo, un estado proinflamatorio o condiciones de hipoxia crónica localizada y disfunción endotelial, como se ha descrito en pacientes con alto riesgo clínico y FEP, (108–111) también podrían afectar negativamente al desarrollo de la microvasculatura retiniana y provocar una respuesta angiogénica compensatoria (112–115). En esta línea, Silverstein et al. proponen que los cambios vasculares podrían producirse antes que los

cambios retinianos a nivel neural, lo que sugiere una secuencia de cambios que comienza con neuroinflamación/hipoxia, seguida de cambios vasculares que conducen a cambios estructurales en el tejido neuronal (61).

Por otro lado, aunque los pacientes de nuestro estudio tenían un DUP superior a la media global y regional,⁷⁸ esto no guardaba relación con ninguna medida retiniana. Curiosamente, cuanto más tiempo había transcurrido desde la última hospitalización, más delgada era la fovea, el GCC parafoveal y el pRNFL, y menor era el VD superficial. Esto contradice la hipótesis propuesta por Ascaso et al.⁵¹ de que los pacientes sin un episodio psicótico reciente tienen una pRNFL, un volumen macular y un grosor macular parafoveal más delgados que los controles sanos, lo que sugiere que los cambios en el tejido neural podrían estar relacionados con el estado, al menos al inicio de la enfermedad, y que el grosor de la retina tendería a normalizarse con el paso del tiempo tras el último episodio. El rendimiento cognitivo, al igual que la gravedad de los síntomas, también se correlacionó de forma sólida y consistente con múltiples medidas neurovasculares, como ya habían informado otros autores (14,61,65,116–118).

Estos resultados deben interpretarse con cautela, teniendo en cuenta varias limitaciones. Se trata de un estudio transversal con un tamaño de muestra relativamente pequeño. Esto puede reducir la generalización, la potencia estadística y la capacidad de detectar diferencias sutiles entre los grupos. Sin embargo, el tamaño de nuestra muestra es comparable al de estudios anteriores en este campo, y nuestros resultados son coherentes con las pruebas existentes. Además, las principales diferencias entre los grupos se encontraron en la VD profunda. Dado que los vasos superficiales podrían proyectar sombras sobre las estructuras más profundas, la calidad de las imágenes de las estructuras vasculares profundas podría verse comprometida (119). Sin embargo, todas las imágenes incluidas en este estudio tenían una calidad de exploración adecuada y fueron evaluadas previamente por un oftalmólogo capacitado para garantizar la ausencia de artefactos que pudieran alterar los resultados. No obstante, entre los puntos fuertes de este estudio, cabe mencionar que ninguna investigación previa había explorado las variables relacionadas con el ajuste premórbido y el DUP. Además, los análisis estadísticos se controlaron para múltiples covariables que podrían influir en los resultados y para múltiples pruebas. Además, este es el primer estudio con OCT-A en América Latina. Solo un estudio anterior había explorado las medidas neuroretinianas en la región (120), que tampoco encontró diferencias significativas entre los grupos después de controlar sus análisis para múltiples pruebas e incluyó sujetos con una duración media de la enfermedad de más de 15 años. Explorar este tema en sujetos del Sur Global ayuda a examinar el impacto de los determinantes sociales y las diferencias entre países (67). Aunque nuestro estudio se centra en una población colombiana, lo cual es una fortaleza debido a la escasez de investigaciones en América Latina, reconocemos que la homogeneidad de la muestra puede limitar la generalización de nuestros hallazgos a otros grupos étnicos y socioeconómicos. Los estudios futuros deberían incluir participantes de diversos orígenes culturales y socioeconómicos para confirmar y ampliar estos resultados.

En conclusión, este estudio demostró que, si bien la mayoría de las medidas neurovasculares de la retina son más bajas en los pacientes con SSD en comparación con los controles sanos, esta diferencia solo alcanzó significación estadística en las medidas del plexo vascular profundo. Además, se encontró que las medidas neurovasculares de la retina estaban relacionadas con la gravedad de los síntomas, la funcionalidad, el ajuste premórbido, el

tiempo transcurrido desde la última hospitalización y el rendimiento cognitivo. Si bien las pruebas sugieren que los cambios en la estructura neurovascular de la retina pueden estar relacionados con procesos estructurales, inflamatorios y vasculares en el cerebro y podrían proporcionar información valiosa y rápida en entornos reales sobre la progresión de la enfermedad, aún se necesitan estudios longitudinales de la estructura neurovascular de la retina que incluyan variables metabólicas, inflamatorias y de neuroimagen en la SSD prodrómica y en fase inicial.

6.1.6 Captura de pantalla de primera página del artículo o notificación de aceptación por parte de la revista



REVISTA COLOMBIANA DE
PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Original article

Retinal Neurovascular Structure in Colombian Patients With Early-Course Schizophrenia Spectrum Disorders

Jairo M. González-Díaz^{a,b,c,d}, Diana C. Zamora^{a,e}, Alexie Vallejo^{a,b}, Francisco J. Rodríguez^{f,g}, Sandra Belalcázar-Rey^g, Shirley Rosenstiehl^g, Eduardo Rendón^{a,b}, Adrián Muñoz^{a,b}, Ana María Bernal^b, José Rodrigo Granados^{b,f}, Bibiana Briceño^f, Laura Aldana^f, Hernán Ríos^g, Rodrigo Córdoba^{a,h}, Miquel Bernardo^{c,d,i,j,*}

^a UR Center for Mental Health, School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogota, Colombia

^b Clínica Nuestra Señora de la Paz – OHSJD, Bogota, Colombia

^c Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

^d School of Medicine, Institute of Neurosciences – UBNeuro, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

^e Trastorno Mental Establecido Program, Bogota, Colombia

^f School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogota, Colombia

^g Fundación Oftalmológica Nacional – FUNDONAL, Bogota, Colombia

^h Centro de Investigaciones del Sistema Nervioso – CISNE, Bogota, Colombia

ⁱ Institut d'Investigacions Mèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

^j Biomedical Research Networking Centre Consortium on Mental Health (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 June 2024

Accepted 13 January 2025

Available online xxx

Keywords:

Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders

Retina

Tomography

Optical coherence

Biomarkers

Early diagnosis

ABSTRACT

Introduction: Previous studies have suggested that the neurovascular structure of the retina is affected in schizophrenia spectrum disorders (SSD). However, no research has investigated this in Colombian patients. This cross-sectional study explores whether individuals diagnosed with early-course SSD exhibit distinct retinal structure and microvasculature compared to healthy controls (HCs) and whether these differences correlate with clinical, course-related, and cognitive variables.

Methods: Patients diagnosed with schizophrenia ($n=20$) or schizoaffective disorder ($n=2$) and age/gender-matched HCs ($n=21$) were included. Retinal structure was assessed using Optical Coherence Tomography – Angiography. Statistical analyses included general linear models adjusted for covariates such as age, gender, spherical equivalent, and smoking status. Associations between retinal measures and clinical or cognitive variables were explored using linear regression and correlation analyses.

Results: Retinal measures were generally lower in patients than in HCs, with statistically significant differences observed only in the right eye's inferior and average macular deep vessel density (VD). Symptom severity was inversely correlated with Ganglion Cell Complex

* Corresponding author.

E-mail address: bernardo@clinic.cat (M. Bernardo).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2025.01.001>

0034-7450/© 2025 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Please cite this article in press as: González-Díaz JM, et al. Retinal Neurovascular Structure in Colombian Patients With Early-Course Schizophrenia Spectrum Disorders. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2025;xxx(xx):xxx-xxx. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2025.01.001>

Descargado por el usuario de la Universidad de Rosario de ClinicalKey.es por Elsevier en octubre 03, 2025. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright © 2025. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

6.1.7 Anexos y gráficas del artículo

Figura 1

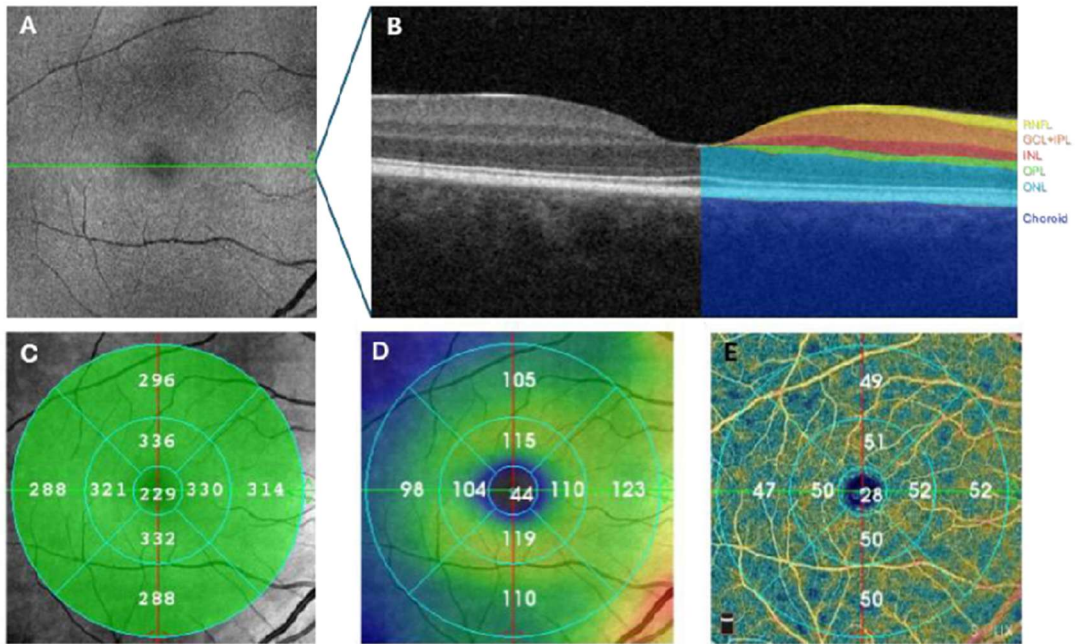


Fig. 1 – (A) Overhead view of the macula of a healthy control centered in the fovea, cross-section of green line is depicted in B. (B) Cross section of the macula centered in the fovea, retinal layers are segmented from the innermost to the outermost: RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer), GCL + IPL (Ganglion Cell Layer and Inner Plexiform Layer), INL (Inner Nuclear Layer), OPL (Outer Plexiform Layer), ONL (Outer Nuclear Layer) and Choroid. (C) Full retinal thickness, including all layers' measures, as typically reported by Solix[®] device. (D) GCC thickness (consisting of RNFL, GCL, and IPL), as typically reported by Solix[®] device. (E) Macular Superficial Vascular Density, as typically reported by the Solix[®] device; Deep Vascular Density is reported similarly by this device.

Tabla 1

Table 1 – Sociodemographic, clinical, and cognitive characteristics.				
	SSD (n=22) n (%) or Mean (SD)	HC (n=21) n (%) or Mean (SD)	t-Z- χ^2	p
Gender				
Female	5 (22.70)	5 (23.80)	0.007	1.000
Male	17 (77.30)	16 (76.20)		
Age				
	26.59 (1.62)	26.05 (1.37)	-0.098	0.922
Education				
School	17 (81.00)	8 (38.10)	6.222	0.013
University	5 (19.00)	13 (61.90)		
Socioeconomic status				
Low	9 (41.00)	1 (4.80)	11,581	0.003
Middle	13 (59.00)	14 (66.70)		
High	0 (0.00)	6 (28.60)		
Civil status				
Not married	22 (100.00)	18 (85.70)	3.379	0.108
Married	0 (0.00)	3 (14.30)		
Occupation				
None	14 (63.60)	1 (4.80)	16,945	0.001
White collar	4 (18.20)	9 (42.90)		
Blue collar	1 (4.50)	1 (4.80)		
Student	3 (13.60)	10 (47.60)		
Alcohol use				
Ever	22 (100.00)	17 (81.00)	5.401	0.067
Smoking				
Ever	14 (63.60)	4 (19.00)	8.986	0.011
Smoking (cig/day, current)	5.70 (1.32)	1.75 (0.75)	-3.246	0.001
Cannabis use				
Ever	15 (68.20)	4 (19.00)	10,518	0.001
Drugs use				
Ever	16 (72.70)	4 (19.00)	12,444	<0.001
PAS: Childhood	7.64 (0.86)	4.71 (0.63)	-2.734	0.009
PAS: Adolescence	12.05 (1.09)	3.67 (0.56)	-4.687	<0.001
PAS: Total score	19.68 (1.51)	8.38 (0.97)	-6.229	<0.001
GAF: Total score	60.00 (2.65)	94.52 (1.33)	-5.376	<0.001
Spherical equivalent (OD)	-0.52 (0.29)	-0.70 (0.14)	-0.556	0.581
Scan quality (OD)	8.85 (0.98)	8.41 (1.00)	-1.265	0.206
Spherical equivalent (OS)	-0.56 (0.36)	-0.61 (0.16)	-0.147	0.884
Scan quality (OS)	8.59 (0.97)	8.74 (0.78)	-0.828	0.408
Mean BP (mmHg)	89.95 (1.94)	88.14 (1.78)	-0.687	0.496
BMI	23.66 (0.75)	23.56 (0.68)	-0.093	0.926
Antipsychotics				
FGA	3 (13.60)	-	-	-
SGA	19 (86.40)	-	-	-
Antipsychotic dose (Risperidone mg Eq.)	6.01 (0.79)	-	-	-
Benzodiazepines				
Current	3 (13.60)	-	-	-
Clozapine				
Ever	11 (50.00)	-	-	-
PANSS Positive Subscale	19.68 (2.59)	-	-	-
PANSS Negative Subscale	22.50 (1.10)	-	-	-
PANSS General Psychopathology Subscale	38.05 (2.33)	-	-	-
PANSS Total Score	80.23 (4.73)	-	-	-
Duration of Untreated Psychosis (years)	1.14 (0.28)	-	-	-
Duration of illness (years)	3.55 (1.10)	-	-	-

– Table 1 (Continued)

	SSD (n=22) n (%) or Mean (SD)	HC (n=21) n (%) or Mean (SD)	t-Z- χ^2	p
Time since last hospitalization (days)	218.91 (83.85)	–	–	–
SCIP-S: Verbal Learning-Immediate	44.50 (1.54)	–	–	–
SCIP-S: Working Memory	35.23 (1.12)	–	–	–
SCIP-S: Verbal Fluency	36.05 (1.73)	–	–	–
SCIP-S: Verbal Learning-Delayed	63.50 (1.68)	–	–	–
SCIP-S: Processing Speed	58.77 (2.09)	–	–	–
SCIP-S: Total Score	42.36 (1.52)	–	–	–

BP, blood pressure; Cig/day, number of cigarettes per day; Eq., equivalent dose; GAF, Global Assessment of Functioning; FGA, First Generation Antipsychotics; HC, healthy controls; OD, right eye; OS, left eye; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; PAS, Canon-Spoor Premorbid Adjustment Scale; SCIP, Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry; SD, standard deviation; SGA, Second Generation Antipsychotics; SSD, Schizophrenia Spectrum Disorders.

Tabla 2

Table 2 – OCT measures of the right eye in cases and healthy controls.

Macular thickness	SSD: Mean (SD)	HC: Mean (SD)	F	p	ηp^2
Foveal thickness	245.48 (19.33)	249.38 (14.51)	0.033	0.856	0.001
Inner superior	323.14 (21.76)	326.48 (14.08)	1.288	0.264	0.035
Inner nasal	324.68 (19.84)	325.90 (13.22)	0.306	0.584	0.008
Inner inferior	318.68 (20.29)	322.00 (12.28)	0.965	0.332	0.026
Inner temporal	310.45 (19.70)	313.38 (12.97)	0.496	0.486	0.014
Outer superior	281.00 (19.91)	291.05 (34.31)	1.076	0.306	0.029
Outer nasal	293.82 (22.19)	297.00 (13.89)	2.327	0.136	0.061
Outer inferior	280.64 (35.42)	269.33 (13.46)	0.116	0.736	0.003
Outer temporal	276.68 (27.22)	270.81 (26.30)	0.284	0.597	0.008
GCC thickness	SSD: Mean (SD)	HC: Mean (SD)	F	p	ηp^2
Inner superior GCC	112.14 (7.13)	115.48 (6.32)	2.427	0.128	0.063
Inner nasal GCC	109.64 (7.62)	112.19 (6.11)	0.780	0.383	0.021
Inner inferior GCC	112.27 (6.62)	116.19 (5.93)	2.354	0.134	0.061
Inner temporal GCC	102.27 (6.39)	104.52 (4.66)	0.768	0.387	0.021
Outer superior GCC	97.91 (6.50)	100.29 (5.71)	0.889	0.352	0.024
Outer nasal GCC	112.27 (6.94)	115.76 (7.09)	3.348	0.076	0.085
Outer inferior GCC	98.82 (6.79)	99.76 (6.28)	1.013	0.321	0.027
Outer temporal GCC	88.23 (10.03)	87.38 (4.52)	0.080	0.779	0.002
Papilla structure	SSD: Mean (SD)	HC: Mean (SD)	F	p	ηp^2
C/D ratio	1.04 (3.57)	0.33 (0.12)	0.763	0.388	0.022
Average pRNFL	99.14 (7.27)	98.95 (9.10)	0.228	0.636	0.006
Superior pRNFL	120.27 (12.80)	122.38 (12.91)	0.001	0.974	0.000
Inferior pRNFL	132.82 (12.18)	132.33 (15.25)	0.642	0.428	0.018
Nasal pRNFL	85.50 (9.12)	82.90 (11.48)	0.005	0.944	0.000
Temporal pRNFL	63.09 (6.23)	63.90 (8.02)	2.087	0.157	0.055

GCC, Ganglion Cell Complex; HC, healthy controls; OCT, Optical Coherence Tomography; pRNFL, Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer; SD, standard deviation; SSD, Schizophrenia Spectrum Disorders.

Tabla 3

6.2 Avance del producto desarrollado y su participación

Para la fecha se publicó el artículo correspondiente a la primera línea de investigación “ALTERACIONES EN LA ESTRUCTURA RETINIANA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA TEMPRANA. ESTUDIO PILOTO” en la revista de la Asociación Colombiana de Psiquiatría.

Respecto a la segunda línea de investigación se ha avanzado en la recolección de 13 pacientes de la muestra prevista de un total de 20. Debido a la gran dificultad para la citación de los participantes a la realización de los estudios realizados, se considero culminar la muestra con los casos recogidos a la fecha, completando la recolección de controles en colaboración con el personal de investigación de la Fundación Oftalmológica Nacional (FUNDONAL).

6.3 Participación en seminarios o talleres dentro del grupo de investigación para este año

Asistencia reuniones Semillero de Investigación en Salud Mental SOMA 2025-I

Participantes	11/02/2025	25/02/2025	11/03/2025	1/04/2025	8/04/2025	22/04/2025	6/05/2025	20/05/2025	3/06/2025	Días Inasistencia	% Inasistencia	% Asistencia
Jose Granados	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio	Asistio	Excusa	Asistio	Asistio	0	0%	100,0%

Asistencia reuniones Semillero de Investigación en Salud Mental SOMA 2025-II

Participantes	5/08/2025	19/08/2025	2/09/2025	16/09/2025	30/09/2025	14/10/2025	28/10/2025	11/11/2025	25/11/2025	Días Inasistencia	% Inasistencia	% Asistencia
Jose Granados	Asistio	Asistio	Excusa	Asistio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0	0%	100,0%

Actas con asistencia confirmada en base de datos a la fecha:

Acta reunión Fundonal-CNSP 13.06.22	NO
Acta Capacitación Escalas CNSP 18.06.22	SI
Acta reunión Fundonal-CNSP 28.07.22	NO
Acta reunión CNSP 19.09.22	NO
Acta reunión CNSP 01.11.22	NO
Acta reunión CNSP 02.11.22	SI
Acta reunión CNSP 03.11.22	SI
Acta reunión CNSP 27.01.23	SI
Acta reunión CNSP 10/02/2023	SI

Acta reunión CNSP 24/02/2023	SI
Acta reunión CNSP 24/08/2023	NO
Acta reunión CNSP 19_01_2024	SI
Acta reunión CNSP 29_03_2024	SI
Acta reunión CNSP 26_04_2024	SI
Acta reunión CNSP 26.07.24	SI
Acta reunión CNSP 25.10.24	SI
Acta reunión CNSP 16.01.25	SI
Acta reunión CNSP 28.03.25	SI
Acta reunión CNSP 22.05.2025	SI
Acta reunión CNSP 20.06.2025	SI
Acta reunión CNSP 22.09.2025	SI
Acta reunión CNSP 06.10.2025	SI

Referencias

1. Chaiyakunapruk N, Chong HY, Teoh SL, Wu DBC, Kotirum S, Chiou CF. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* febrero de 2016;357.
2. Cordoba R, Tellez D, Garcia C, Pavan E. Costs of Relapse of Schizophrenia for Colombian Health System. *Value Health.* noviembre de 2015;18(7):A838-9.
3. Fletcher PC, Frith CD. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* enero de 2009;10(1):48-58.
4. Silverstein SM, Keane BP. Vision Science and Schizophrenia Research: Toward a Review of the Disorder Editors' Introduction to Special Section. *Schizophr Bull.* 1 de julio de 2011;37(4):681-9.
5. Silverstein SM, Fradkin SI, Demmin DL. Schizophrenia and the retina: Towards a 2020 perspective. *Schizophr Res.* mayo de 2020;219:84-94.

6. Celik M, Kalenderoglu A, Sevgi Karadag A, Bekir Egilmez O, Han-Almis B, Şimşek A. Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. *Eur Psychiatry*. febrero de 2016;32:9-15.
7. Yılmaz U, Küçük E, Ülgen A, Özköse A, Demircan S, Ulusoy DM, et al. Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Thickness Measurement in Patients with Schizophrenia. *Eur J Ophthalmol*. julio de 2016;26(4):375-8.
8. Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Kassubek J, Dreyhaupt J, Freudenmann RW, et al. Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Res*. mayo de 2020;219:5-12.
9. Ascaso FJ, Rodriguez-Jimenez R, Cabezón L, López-Antón R, Santabárbara J, De la Cámara C, et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes. *Psychiatry Res*. 30 de septiembre de 2015;229(1):230-6.
10. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. Ropper AH, editor. *N Engl J Med*. 31 de octubre de 2019;381(18):1753-61.
11. Leucht S, Lasser R. The Concepts of Remission and Recovery in Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. septiembre de 2006;39(5):161-70.
12. Bernardo M, Bioque M. ¿Qué hemos aprendido de la investigación en primeros episodios psicóticos? *Rev Psiquiatr Salud Ment*. abril de 2014;7(2):61-3.
13. Silverstein SM, Wibrat M, Phillips WA. Implications of Information Theory for Computational Modeling of Schizophrenia. *Comput Psychiatry*. 1 de octubre de 2017;1(0):82.
14. Silverstein SM, Paterno D, Cherneski L, Green S. Optical coherence tomography indices of structural retinal pathology in schizophrenia. *Psychol Med*. septiembre de 2018;48(12):2023-33.
15. Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Mamakou V, Thanopoulou A, Gonidakis F, Tentolouris N, Kontaxakis V. Schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. *Psychiatriki*. 1 de abril de 2018;29(1):64-73.
16. Nishanth KN, Chadda RK, Sood M, Biswas A, Lakshmy R. Physical comorbidity in schizophrenia & its correlates. *Indian J Med Res*. agosto de 2017;146(2):281-4.
17. Gangwani RA, Lee JWY, Mo HY, Sum R, Kwong ASK, Wang JHL, et al. The Correlation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness With Blood Pressure in a Chinese Hypertensive Population. *Medicine (Baltimore)*. junio de 2015;94(23):e947.

18. Spaide RF. Measurable Aspects of the Retinal Neurovascular Unit in Diabetes, Glaucoma, and Controls. *Am J Ophthalmol*. noviembre de 2019;207:395-409.
19. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. febrero de 2004;161(2 Suppl):1-56.
20. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;172(33):53-9.
21. Newton R, Rouleau A, Nylander AG, Loze JY, Resemann HK, Steeves S, et al. Diverse definitions of the early course of schizophrenia—a targeted literature review. *Npj Schizophr*. 15 de octubre de 2018;4(1):21.
22. Alvarez Perez P, Garcia-Antelo MJ, Rubio-Nazabal E. “Doctor, I Hear Music”: A Brief Review About Musical Hallucinations. *Open Neurol J*. 2017;11(1):11-4.
23. Baba A, Hamada H, Kocha H. Musical hallucinations in schizophrenia. 2. Relations with verbal hallucinations. *Psychopathology*. 2003;36(2):104-10.
24. Bernardini F, Attademo L, Blackmon K, Devinsky O. Musical hallucinations: A brief review of functional neuroimaging findings. *CNS Spectr*. 2017;22(5):397-403.
25. Bleich-Cohen M, Hendler T, Pashinian A, Faragian S, Poyurovsky M. Obsessive musical hallucinations in a schizophrenia patient: psychopathological and fMRI characteristics. *CNS Spectr*. 2011;16(7):153-6.
26. Buijk MA, Lauw RF, Coebergh JAF, Bouachmir O, Linszen MMJ, Blom JD. Musical hallucinations, secondary delusions, and lack of insight: results from a cohort study. *Front Psychiatry*. 2023;14(September):1-8.
27. Canas-Simião H, Nascimento ST, Reis J, Freitas C. Complex auditory musical hallucinations with ambivalent feelings. *BMJ Case Rep*. 2021;14(11):1-5.
28. Coebergh JAF, Lauw RF, Sommer IEC, Blom JD. Musical hallucinations and their relation with epilepsy. *J Neurol*. 2019;266(6):1501-15.
29. Coebergh JAF, Lauw RF, Bots R, Sommer IEC, Blom JD. Musical hallucinations: review of treatment effects. *Front Psychol*. 2015;6(June):1-11.
30. Donnet A, Régis H. Les hallucinations musicales. *Rev Med Interne*. 1991;12(4):303-5.
31. Evers S. Musical hallucinations. *Neurol Music*. 2010;187-201.

32. Ferreira TF, Dehanov S, Figueiredo I, Santos NB. Musical hallucinations in a mixed episode - interaction between musicality and mood. *Psychiatry Res.* 2021;295.
33. Hermesh H, Konas S, Shiloh R, Dar R, Marom S, Weizman A, et al. Musical Hallucinations: Prevalence in Psychotic and Nonpsychotic Outpatients. *J Clin Psychiatry.* febrero de 2004;65(2):12392.
34. Limphaibool N, Maciejewska B, Kowal P, Kozubski W, Iwanowski P. Musical hallucinations in cerebrovascular disease. *Postepy Psychiatr Neurol.* 2021;30(3):177-82.
35. Luque R, Sarramea F. Alucinaciones musicales: revisión histórica y clínica a propósito de dos nuevos casos. *Psiquiatr Biológica.* enero de 2000;7(1):44.
36. Martinotti G, Santacroce R, Pettorruso M, Montemitro C, Spano MC, Lorusso M, et al. Hallucinogen persisting perception disorder: Etiology, clinical features, and therapeutic perspectives. *Brain Sci.* 2018;8(3).
37. Pena Garijo J, Ruipérez Rodríguez MÁ, Barros Loscertales A. Neurobiología del trastorno obsesivo-compulsivo: aportaciones desde la resonancia magnética funcional (II). *Rev Neurol.* 2010;50(09):541.
38. Saba PR, Keshavan MS. Musical hallucinations and musical imagery: Prevalence and phenomenology in schizophrenic inpatients. *Psychopathology.* 1997;30(4):185-90.
39. Schmitgen A, Saal J, Sankaran N, Desai M, Joseph I, Starr P, et al. Musical Hallucinations in Chronic Pain: The Anterior Cingulate Cortex Regulates Internally Generated Percepts. *Front Neurol.* 2021;12(May):1-13.
40. Stoyanov A, McDougall A, Urriola N. Musical hallucinations: A rare and atypical presentation of anti-IgLON5 disease responsive to immunosuppressive therapy. *BMJ Case Rep.* 2021;14(2):5-7.
41. Taylor S, McKay D, Miguel EC, De Mathis MA, Andrade C, Ahuja N, et al. Musical obsessions: A comprehensive review of neglected clinical phenomena. *J Anxiety Disord.* 2014;28(6):580-9.
42. Terada K, Kubota Y, Dimova S, Elmoufti S, Floricel F, Chellun D, et al. Efficacy and tolerability of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed temporal lobe epilepsy: Post hoc analysis of a randomized, double-blind trial. *Seizure.* noviembre de 2023;112:62-7.
43. Thompson GC, Thompson AM, Britton BH, Garrett KM. Serotonin and Serotonin Receptors in the Central Auditory System. <http://dx.doi.org/101177/019459989411000111>. enero de 1994;110(1):93-102.

44. Uga V, Lemut MC, Zampi C, Zilli I, Salzarulo P. Music in dreams. *Conscious Cogn.* junio de 2006;15(2):351-7.
45. Xing X, Jin L, Li Q, Yang Q, Han H, Xu C, et al. Modeling essential connections in obsessive–compulsive disorder patients using functional MRI. *Brain Behav.* febrero de 2020;10(2).
46. Yu F, Rafizadeh R, Mabasa VH, Kang N. Risk evaluation for antipsychotic agents used in elderly inpatients (REPAIR). *Can J Hosp Pharm.* 2018;71(6):370-5.
47. Zatorre RJ, Halpern AR. Mental Concerts: Musical Imagery and Auditory Cortex. *Neuron.* julio de 2005;47(1):9-12.
48. Zein M, Sher Y. Musical Memories—Musical Hallucinations in a Lung Transplant Recipient: Case Report and Literature Review. *J Acad Consult-Liaison Psychiatry.* 2021;62(1):140-9.
49. Zhang Y, Chen G, Wen H, Lu KH, Liu Z. Musical Imagery Involves Wernicke’s Area in Bilateral and Anti-Correlated Network Interactions in Musicians. *Sci Rep* 2017 71. diciembre de 2017;7(1):1-13.
50. Komatsu H, Onoguchi G, Silverstein SM, Jerotic S, Sakuma A, Kanahara N, et al. Retina as a potential biomarker in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis of optical coherence tomography and electroretinography. *Mol Psychiatry.* febrero de 2024;29(2):464-82.
51. Prasannakumar A, Kumar V, Mailankody P, Appaji A, Battu R, Berendschot TTJM, et al. A systematic review and meta-analysis of optical coherence tomography studies in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry.* 14 de septiembre de 2023;24(8):707-20.
52. Kennedy KG, Mio M, Goldstein BI, Brambilla P, Delvecchio G. Systematic review and meta-analysis of retinal microvascular caliber in bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia. *J Affect Disord.* junio de 2023;331:342-51.
53. Komatsu H, Onoguchi G, Jerotic S, Kanahara N, Kakuto Y, Ono T, et al. Retinal layers and associated clinical factors in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* septiembre de 2022;27(9):3592-616.
54. Kazakos CT, Karageorgiou V. Retinal Changes in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis Based on Individual Participant Data. *Schizophr Bull.* 18 de octubre de 2019;sbz106.
55. Lizano P, Bannai D, Lutz O, Kim LA, Miller J, Keshavan M. A Meta-analysis of Retinal Cytoarchitectural Abnormalities in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr Bull.* 4 de enero de 2020;46(1):43-53.

56. Pan J, Zhou Y, Xiang Y, Yu J. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Schizophrenia: A meta-analysis of case-control studies. *Psychiatry Res.* diciembre de 2018;270:786-91.
57. Gonzalez-Diaz JM, Radua J, Sanchez-Dalmau B, Camos-Carreras A, Zamora DC, Bernardo M. Mapping Retinal Abnormalities in Psychosis: Meta-analytical Evidence for Focal Peripapillary and Macular Reductions. *Schizophr Bull.* 18 de noviembre de 2022;48(6):1194-205.
58. Demirlek C, Atas F, Yalincetin B, Gurbuz MS, Cesim E, Demir M, et al. Choroidal structural analysis in ultra-high risk and first-episode psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol.* mayo de 2023;70:72-80.
59. Wagner SK, Cortina-Borja M, Silverstein SM, Zhou Y, Romero-Bascones D, Struyven RR, et al. Association Between Retinal Features From Multimodal Imaging and Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 1 de mayo de 2023;80(5):478.
60. Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Pinkhardt EH, Lauda F, Kassubek J, et al. From Imaging the Brain to Imaging the Retina: Optical Coherence Tomography (OCT) in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 5 de junio de 2015;sbv073.
61. Silverstein SM, Lai A, Green KM, Crosta C, Fradkin SI, Ramchandran RS. Retinal Microvasculature in Schizophrenia. *Eye Brain.* julio de 2021;Volume 13:205-17.
62. Korann V, Appaji A, Jacob A, Devi P, Nagendra B, Chako DM, et al. Association between retinal vascular caliber and brain structure in schizophrenia. *Asian J Psychiatry.* julio de 2021;61:102707.
63. Boudriot E, Schworm B, Slapakova L, Hanken K, Jäger I, Stephan M, et al. Optical coherence tomography reveals retinal thinning in schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* abril de 2023;273(3):575-88.
64. Shew W, Zhang DJ, Menkes DB, Danesh-Meyer HV. Optical Coherence Tomography in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Psychiatry Glob Open Sci.* enero de 2024;4(1):19-30.
65. Appaji A, Nagendra B, Chako DM, Padmanabha A, Jacob A, Hiremath CV, et al. Relation between retinal vascular abnormalities and working memory impairment in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Asian J Psychiatry.* marzo de 2020;49:101942.
66. Kurtulmus A, Sahbaz C, Elbay A, Guler EM, Sonmez Avaroglu G, Kocyigit A, et al. Clinical and biological correlates of optical coherence tomography findings in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* diciembre de 2023;273(8):1837-50.

67. Blose BA, Lai A, Crosta C, Thompson JL, Silverstein SM. Retinal Neurodegeneration as a Potential Biomarker of Accelerated Aging in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophr Bull.* 7 de septiembre de 2023;49(5):1316-24.
68. Adams SA, Nasrallah HA. Multiple retinal anomalies in schizophrenia. *Schizophr Res.* mayo de 2018;195:3-12.
69. Lai A, Crosta C, Loftin M, Silverstein SM. Retinal structural alterations in chronic versus first episode schizophrenia spectrum disorders. *Biomark Neuropsychiatry.* junio de 2020;2:100013.
70. Sarkar S, Rajalakshmi AR, Avudaiappan S, Eswaran S. Exploring the role of macular thickness as a potential early biomarker of neurodegeneration in acute schizophrenia. *Int Ophthalmol.* agosto de 2021;41(8):2737-46.
71. Gao XR, Huang H, Kim H. Genome-wide association analyses identify 139 loci associated with macular thickness in the UK Biobank cohort. *Hum Mol Genet.* 1 de abril de 2019;28(7):1162-72.
72. Jerotic S, Ignjatovic Z, Silverstein SM, Maric NP. Structural imaging of the retina in psychosis spectrum disorders: current status and perspectives. *Curr Opin Psychiatry.* septiembre de 2020;33(5):476-83.
73. Meier MH, Shalev I, Moffitt TE, Kapur S, Keefe RSE, Wong TY, et al. Microvascular Abnormality in Schizophrenia as Shown by Retinal Imaging. *Am J Psychiatry.* diciembre de 2013;170(12):1451-9.
74. Hosák L, Zeman T, Studnička J, Stepanov A, Ustohal L, Michalec M, et al. Retinal arteriolar and venular diameters are widened in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* noviembre de 2020;74(11):619-21.
75. Hosak L, Sadykov E, Zapletalova J, Hosakova J, Stepanov A, Latalova K, et al. Widened retinal arteriolar and venular diameters are not an endophenotype of schizophrenia: A one-time cross-sectional study. *Neuro Endocrinol Lett.* 28 de julio de 2023;44(5):290-6.
76. Budakoglu O, Ozdemir K, Safak Y, Sen E, Taskale B. Retinal nerve fibre layer and peripapillary vascular density by optical coherence tomography angiography in schizophrenia. *Clin Exp Optom.* 3 de octubre de 2021;104(7):788-94.
77. Koman-Wierdak E, Róg J, Brzozowska A, Toro MD, Bonfiglio V, Załuska-Ogryzek K, et al. Analysis of the Peripapillary and Macular Regions Using OCT Angiography in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder. *J Clin Med.* 13 de septiembre de 2021;10(18):4131.

78. Green KM, Choi JJ, Ramchandran RS, Silverstein SM. OCT and OCT Angiography Offer New Insights and Opportunities in Schizophrenia Research and Treatment. *Front Digit Health*. 18 de febrero de 2022;4:836851.
79. Bannai D, Adhan I, Katz R, Kim LA, Keshavan M, Miller JB, et al. Quantifying Retinal Microvascular Morphology in Schizophrenia Using Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Schizophr Bull*. 21 de enero de 2022;48(1):80-9.
80. Ge YJ, Xu W, Ou YN, Qu Y, Ma YH, Huang YY, et al. Retinal biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. agosto de 2021;69:101361.
81. Zhou W, Tao J, Li J. Optical coherence tomography measurements as potential imaging biomarkers for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. marzo de 2021;28(3):763-74.
82. Mirmosayyeb O, Yazdan Panah M, Mokary Y, Ghaffary EM, Ghoshouni H, Zivadinov R, et al. Optical coherence tomography (OCT) measurements and disability in multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. noviembre de 2023;454:120847.
83. Mutlu U, Bonnemaier PWM, Ikram MA, Colijn JM, Cremers LGM, Buitendijk GHS, et al. Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging*. diciembre de 2017;60:183-91.
84. Moran C, Xu ZY, Mehta H, Gillies M, Karayiannis C, Beare R, et al. Author Correction: Neuroimaging and cognitive correlates of retinal Optical Coherence Tomography (OCT) measures at late middle age in a twin sample. *Sci Rep*. 27 de junio de 2022;12(1):10860.
85. Yospon T, Rojananuangnit K. Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) Differences in Vessel Perfusion Density and Flux Index of the Optic Nerve and Peri-Papillary Area in Healthy, Glaucoma Suspect and Glaucomatous Eyes. *Clin Ophthalmol*. octubre de 2023;Volume 17:3011-21.
86. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of Premorbid Adjustment in Chronic Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1 de enero de 1982;8(3):470-84.
87. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1 de enero de 1987;13(2):261-76.
88. Pino López Ó, Guilera Ferré G, Rojo Rodés JE, Gómez Benito J, Purdon SE. SCIP-S: screening del deterioro cognitivo en psiquiatría. Madrid: TEA; 2014.

89. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, et al. The OSCAR-IB Consensus Criteria for Retinal OCT Quality Assessment. Villoslada P, editor. PLoS ONE. 19 de abril de 2012;7(4):e34823.
90. Cruz-Herranz A, Balk LJ, Oberwahrenbrock T, Saidha S, Martinez-Lapiscina EH, Lagreze WA, et al. The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. *Neurology*. 14 de junio de 2016;86(24):2303-9.
91. Aytulun A, Cruz-Herranz A, Aktas O, Balcer LJ, Balk L, Barboni P, et al. APOSTEL 2.0 Recommendations for Reporting Quantitative Optical Coherence Tomography Studies. *Neurology*. 13 de julio de 2021;97(2):68-79.
92. Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*. febrero de 2015;20(1):84-97.
93. Zhuo C, Ji F, Xiao B, Lin X, Chen C, Jiang D, et al. Antipsychotic agent-induced deterioration of the visual system in first-episode untreated patients with schizophrenia maybe self-limited: Findings from a secondary small sample follow-up study based on a pilot follow-up study. *Psychiatry Res*. abril de 2020;286:112906.
94. Zhuo C, Xiao B, Chen C, Jiang D, Li G, Ma X, et al. Antipsychotic agents deteriorate brain and retinal function in schizophrenia patients with combined auditory and visual hallucinations: A pilot study and secondary follow-up study. *Brain Behav*. junio de 2020;10(6):e01611.
95. Janti SS, Tikka SK. Retinal microvasculature in schizophrenia: A meta-analysis with trial sequential analysis of studies assessing vessel density using Optical Coherence Tomography Angiography. *Asian J Psychiatry*. junio de 2023;84:103570.
96. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain*. 1 de junio de 2010;133(6):1591-601.
97. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, Syc SB, Seigo MA, Shiee N, et al. Relationships Between Retinal Axonal and Neuronal Measures and Global Central Nervous System Pathology in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 1 de enero de 2013;70(1):34.
98. Department of Psychiatry, Hatay Mustafa Kemal University Medical School, Hatay, Turkey, Kokacya MH, Cakmak AI, Department of Ophthalmology, Hatay Mustafa Kemal University Medical School, Hatay, Turkey. Optical Coherence Tomography Angiography in Schizophrenia. *ALPHA PSYCHIATRY*. 5 de septiembre de 2022;23(5):253-61.
99. Quach J, Sharpe GP, Demirel S, Girkin CA, Mardin CY, Scheuerle AF, et al. Asymmetry of Peripapillary Retinal Blood Vessel and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Between Healthy Right and Left Eyes. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 15 de febrero de 2023;64(2):17.

100. Chang PY, Wang JY, Wang JK, Yeh SC, Chang SW. Asymmetry analysis of optical coherence tomography angiography macular perfusion density measurements in preperimetric and perimetric glaucoma. *Sci Rep.* 8 de septiembre de 2020;10(1):14781.
101. Jerotic S, Ristic I, Pejovic S, Mihaljevic M, Pavlovic Z, Britvic D, et al. Retinal structural abnormalities in young adults with psychosis spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* marzo de 2020;98:109825.
102. Gariano RF, Provis JM, Hendrickson AE. Development of the foveal avascular zone. *Ophthalmology.* junio de 2000;107(6):1026.
103. Verma A, Magesan K, Amose T, Alagorie AR, Gnanaraj R, Sadda SR, et al. Age-related assessment of foveal avascular zone and surrounding capillary networks with swept source optical coherence tomography angiography in healthy eyes. *Eye.* octubre de 2022;36(10):1857-64.
104. Costas-Carrera A, Verdolini N, Garcia-Rizo C, Mezquida G, Janssen J, Valli I, et al. Difficulties during delivery, brain ventricle enlargement and cognitive impairment in first episode psychosis. *Psychol Med.* mayo de 2024;54(7):1339-49.
105. Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, Caseiro O, Martínez-García O, Pardo G, et al. Relapse prevention and remission attainment in first-episode non-affective psychosis. A randomized, controlled 1-year follow-up comparison of haloperidol, risperidone and olanzapine. *J Psychiatr Res.* junio de 2011;45(6):763-9.
106. Verdolini N, Mezquida G, Valli I, Garcia-Rizo C, Cuesta M, Vieta E, et al. Obstetric complications and clinical presentation in first episode of psychosis. *Acta Neuropsychiatr.* junio de 2023;35(3):156-64.
107. Amoretti S, Rabelo-da-Ponte FD, Garriga M, Forte MF, Penadés R, Vieta E, et al. Obstetric complications and cognition in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* octubre de 2022;52(14):2874-84.
108. Ye J, Wei Y, Zeng J, Gao Y, Tang X, Xu L, et al. Serum Levels of Tumor Necrosis Factor- α and Vascular Endothelial Growth Factor in the Subtypes of Clinical High Risk Individuals: A Prospective Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* julio de 2023;Volume 19:1711-23.
109. Ouyang L, Li D, Li Z, Ma X, Yuan L, Fan L, et al. IL-17 and TNF- β : Predictive biomarkers for transition to psychosis in ultra-high risk individuals. *Front Psychiatry.* 16 de diciembre de 2022;13:1072380.
110. Bioque M, Catarina Matias-Martins A, Llorca-Bofí V, Mezquida G, Cuesta MJ, Vieta E, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients With a First Episode of Psychosis: A Two-Year Longitudinal Follow-up Study. *Schizophr Bull.* 18 de noviembre de 2022;48(6):1327-35.

111. Puvogel S, Palma V, Sommer IEC. Brain vasculature disturbance in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. mayo de 2022;35(3):146-56.
112. Tremblay S, Miloudi K, Chaychi S, Favret S, Binet F, Polosa A, et al. Systemic Inflammation Perturbs Developmental Retinal Angiogenesis and Neuroretinal Function. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 17 de diciembre de 2013;54(13):8125.
113. Hong HK, Lee HJ, Ko JH, Park JH, Park JY, Choi CW, et al. Neonatal systemic inflammation in rats alters retinal vessel development and simulates pathologic features of retinopathy of prematurity. *J Neuroinflammation*. diciembre de 2014;11(1):87.
114. Sousa DC, Leal I, Moreira S, Dionísio P, Abegão Pinto L, Marques-Neves C. Hypoxia challenge test and retinal circulation changes – a study using ocular coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol (Copenh)* [Internet]. mayo de 2018 [citado 31 de octubre de 2025];96(3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.13622>
115. Perelli RM, O'Sullivan ML, Zarnick S, Kay JN. Environmental oxygen regulates astrocyte proliferation to guide angiogenesis during retinal development. *Development*. 1 de mayo de 2021;148(9):dev199418.
116. Liu Y, Huang L, Tong Y, Chen J, Gao D, Yang F. Association of retinal nerve fiber abnormalities with serum CNTF and cognitive functions in schizophrenia patients. *PeerJ*. 2 de junio de 2020;8:e9279.
117. Gandu S, Bannai D, Adhan I, Kasetty M, Katz R, Zang R, et al. Inter-device reliability of swept source and spectral domain optical coherence tomography and retinal layer differences in schizophrenia. *Biomark Neuropsychiatry*. diciembre de 2021;5:100036.
118. Sakalli Kani A, ŞahiN Çam C, BiBeroğlu ÇeliK E, Dural U, Duran Dönmez M, Akkaya Turhan S, et al. Neuropsychological and Clinical Correlations of Optical Coherence Tomography Findings in Patients with Schizophrenia. *Clin Exp Health Sci*. 29 de diciembre de 2023;13(4):739-47.
119. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. IMAGE ARTIFACTS IN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*. noviembre de 2015;35(11):2163-80.
120. Carriello MA, Costa DFB, Alvim PHP, Pestana MC, Bicudo DDS, Gomes EMP, et al. Retinal layers and symptoms and inflammation in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. agosto de 2024;274(5):1115-24.