

e-book

# Espectro psicótico, esquizofrenia y cognición

MANUEL SUÁREZ RICHARDS



CALIDAD INTERNACIONAL  
EN MEDICAMENTOS



**En Argentina**  
**existe sólo 1 quetiapina**  
**con bioequivalencia**  **FDA**  
U.S. Food and Drug Administration



MADE  
IN   
CANADA

# ***Kenantis***

LA QUETIAPINA DE LEPETIT

PAMI IOMA



---

## **Manuel Suárez Richards**

*Profesor Consultor, Facultad de Ciencias Médicas.  
Universidad Nacional de La Plata, Argentina.*

---

# ÍNDICE

Introducción	5
Etiologías	9
Conclusión	52
Referencias bibliográficas	54

# INTRODUCCIÓN

*“Quién sabe a través de qué puerta andará la sabiduría”.  
Juliano Augusto, en “Juliano el Apóstata”, Gore Vidal.*

Los *trastornos del espectro de la esquizofrenia* son síndromes complejos y multifactoriales con características psicopatológicas heterogéneas, que incluyen síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos, y conductas desorganizadas (Owen, et al., 2016; Maj et al., 2021). Ninguno de estos es patognomónico y pueden presentar distintos grados de gravedad en las diferentes áreas sintomatológicas.

Los síntomas psicopatológicos son las manifestaciones más visibles y, por lo tanto, se utilizan para guiar gran parte de la investigación y de la asistencia. Sin embargo, otros dos dominios (*síntomas cognitivos y motores*) también son impactantes. Los deterioros en la cognición social y la neurocognición se asocian con un mal funcionamiento y pronóstico general, al mismo tiempo que se señala que están estrechamente vinculados a los síntomas psicopatológicos. Las anomalías motoras se consideran cada vez más como un elemento crucial de los trastornos del espectro de la esquizofrenia, no como efectos secundarios de la medicación antipsicótica, sino por tener valor diagnóstico y pronóstico temprano en el curso de la enfermedad. Los síntomas extrapiramidales, en particular, son una anomalía motora común que se asocia con *déficits cognitivos* ya en las primeras etapas de los trastornos psicóticos.

Consecuentemente, los síntomas psicopatológicos, cognitivos y motores están interrelacionados de formas complejas en el cuadro clínico de los trastornos del espectro de la esquizofrenia, posiblemente por tener fundamentos neurobiológicos comunes (Mittal & Walther, 2019).

Un estudio de análisis de redes (Borsboom, 2017), examinando las asociaciones entre estos tres dominios clínicos en los trastornos del espectro de esquizofrenia, asevera que ellos están altamente interrelacionados y, al mismo tiempo, organizados en entidades separadas (Moura et al., 2021). Una mejor comprensión de cómo estos elementos se impactan mutuamente puede revelar nuevos conocimientos sobre el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad.

Hay que tener en cuenta que cada vez se acepta más que las categorías de los diagnósticos psiquiátricos son constructos pragmáticos que deben interpretarse como pautas para la comunicación clínica en lugar de probadas representaciones de los trastornos subyacentes (Marshall, 2020). Si tenemos en consideración que la manifestación sintomatológica no es específica de cada uno de los trastornos, esto posiblemente explique las altas tasas de comorbilidad, los efectos generales que tienen los tratamientos, la heterogeneidad que hay dentro de los trastornos y la falta de biomarcadores objetivos hasta la actualidad.

Con la finalidad de mejorar esto, se ha propuesto el enfoque transdiagnóstico para poder avanzar en la comprensión de una psicopatología en la que los trastornos mentales no son entidades totalmente diferenciadas. De allí que se proponga que la cognición deteriorada puede desempeñar un papel central en la psicopatología (Khan, 2020; Harvey, 2022), y, de esa manera, colabora al esclarecimiento de las mismas. Los estudios poblacionales extensos han respaldado esta noción mostrando las alteraciones cognitivas en todos los trastornos psiquiátricos, si bien con diferentes manifestaciones. Además, se ha demostrado, y es importante, que la disfunción cognitiva en los trastornos psiquiátricos persiste hasta la remisión y, además, es predictiva de recurrencias, lo que podría decir que es un constructo parcialmente independiente de los síntomas psiquiátricos pero que opera sobre ellos.

Aun así, el componente psicopatológico de los trastornos psiquiátricos atrae la mayor atención de las publicaciones, mientras que el funcionamiento cognitivo sigue siendo descuidado en casi todos los ámbitos.

La naturaleza transdiagnóstica de la disfunción cognitiva y su fuerte impacto en el funcionamiento diario la convierte, por tanto, en un objetivo importante para el tratamiento. Tratar la disfunción cognitiva a la par de la psicopatología podría generar mejores resultados para los pacientes, aunque la asociación siga siendo un tema de debate.

El estudio con el enfoque de red, de cómo interactúan los diferentes dominios del funcionamiento cognitivo y el grupo de psicopatología en una gran muestra transdiagnóstica de pacientes con trastornos psiquiátricos (Cha-

vez-Baldini et al., 2023) encontró que cognición y psicopatología tenían límites relativamente débiles, lo que resaltaba sus independencias, pero consideran que aun siendo débiles los límites sigue correspondiendo el déficit cognitivo a una parte importante de la etiología, y proponen que la interacción entre los dominios cognitivos y los psicopatológicos es transdiagnóstica y, además, no se asocia con los límites diagnósticos tradicionales.

Hasta ahora no puede decirse expresamente que el tratamiento de los síntomas va a aliviar los déficits cognitivos. Empero, los déficits cognitivos, generalmente, no se tratan lo suficiente, lo que indica la necesidad de tratamientos dirigidos a la disfunción cognitiva en pacientes con trastornos psiquiátricos, independientemente del diagnóstico.

Hay que subrayar que el funcionamiento cognitivo varía significativamente en forma individual en la esquizofrenia y en el espectro psicótico. Aún no está claro si hay diferentes formas de deterioro cognitivo entre pacientes o si hay un deterioro general que se expresa en forma diferente por la cuantía cognitiva premórbida (Vidal, 2000; van der Gaag, 2006).

Las alteraciones en la cognición en estas patologías son sustanciales para el rendimiento cognitivo general, las mismas pueden llegar hasta dos desvíos estándar por debajo del de los controles sanos (Browne et al., 2016). Gran parte del deterioro en el funcionamiento cognitivo, que es además evidente en adultos con esquizofrenia, se establece antes de la primera aparición de los síntomas (Keefe et al., 2011) o cuando hay contacto con los servicios de salud mental. Este déficit cognitivo contribuye a limitaciones importantes de la persona como son, el desempleo, el contacto social y la dificultad para vivir de forma independiente (Keefe et al., 2018).

Se insiste en que, a pesar de su importancia, la evaluación formal de la función cognitiva rara vez forma parte de la semiología y estimación en la atención clínica de rutina de las personas con esquizofrenia o del espectro psicótico.

Se considera que las posibilidades evaluativas no son frecuentes por: a) tiempo insuficiente para la evaluación, b) la falta de conocimiento de los instrumentos evaluadores, c) profesionales poco dedicados al tema y d) la baja disposición del asistido. Pero, aun así, es necesario tener presente que si se generan nuevos tratamientos para estas disfunciones en la cognición el conocimiento del grado de disfuncionalidad general y/o particular es, o será, necesario a no muy largo plazo. Por ello la propuesta de la integración entre psicopatología y cognición expresa que la cognición no solo actuaría como un posible marcador de detección temprana y prevención de enfermedades psiquiátricas, sino que puede contribuir para estudiar otras anomalías psicopatológicas.



**SILENCIANDO VOCES...**

**RETOMANDO EL  
CONTROL DE LA REALIDAD**



**ONOTRAN**

OLANZAPINA 5 l 10 mg

PAMI







## ETIOLOGÍAS

Kahn y Keefe sostienen que “... nos hemos equivocado, la esquizofrenia no es principalmente un trastorno psicótico, es una enfermedad cognitiva” (Kahn & Keefe, 2022). Loch afirma: “Si fuera considerada como una alteración cognitiva recóndita y con síntomas negativos, en lugar de un síndrome con alucinaciones y delirios de origen heterogéneo, sería una entidad patológica más confiable” (Loch, 2019). El documento de un grupo de expertos sobre el estado actual de la cuestión (Harvey et al., 2022) señala que “...la relación entre la cognición y la esquizofrenia es tal que puede abordarse como un trastorno cognitivo”.

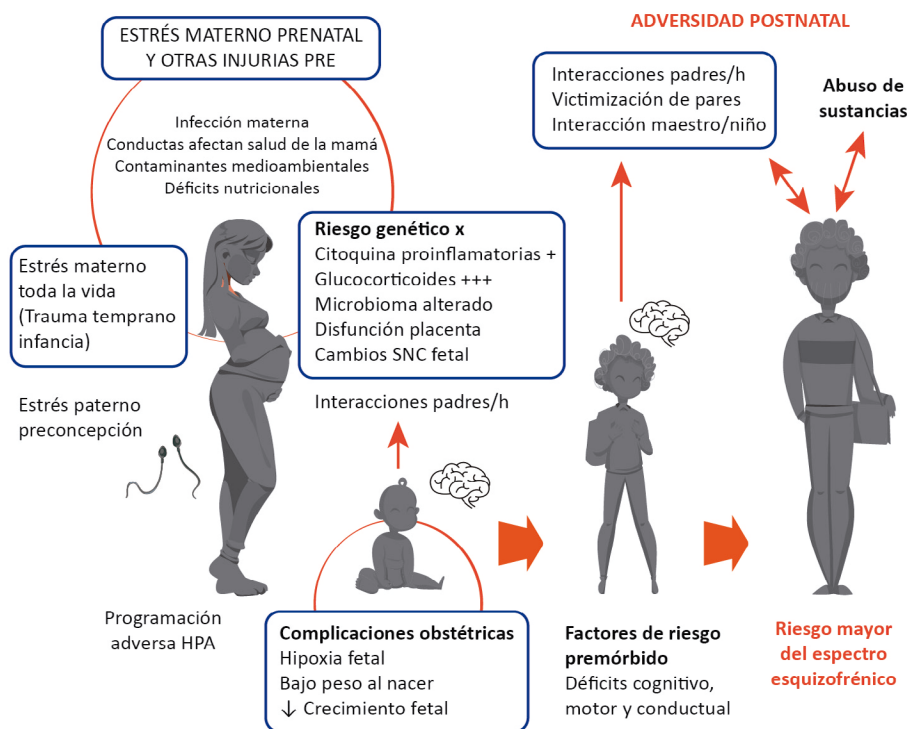
Al tomar en cuenta estas opiniones, las personas diagnosticadas, hoy, como “esquizofrenia” sin que presenten déficits cognitivos/negativos premórbidos, probablemente deberían tener otros diagnósticos, tales como, episodio psicótico breve, psicosis cicloide, trastorno alucinatorio crónico, etc., y sólo aquellos con antecedentes premórbidos de déficits cognitivos/negativos crecientes serían diagnosticados como esquizofrenia.

La evidencia de los estudios poblacionales y genéticos apoya actualmente la hipótesis de que el deterioro cognitivo premórbido es un marcador de factores de riesgo subyacentes del desarrollo neural para el trastorno, en lugar de una manifestación prodrómica. El deterioro cognitivo premórbido no se encuentra en sí mismo en la vía causal de la esquizofrenia, sino que es más bien un marcador de una anomalía del desarrollo, que no es sustancialmente de origen familiar, pero que aumenta el riesgo de esquizofrenia (Loch, 2019).

Particularmente, en el caso de la esquizofrenia, se han identificado muchos genes de susceptibilidad, lo que demuestra una base genética notable, pero una cantidad considerable de investigaciones sugiere que los factores ambientales también pueden desempeñar un papel necesario (Owen & O'Donovan, 2024). Es importante considerar que para que sobrevenga el síndrome esquizofrénico debe haber una interacción apareada entre *riesgo poligénico* y *medio ambiente*, configurando la hipótesis de que hay una *etiología compartida*.

Cada vez es más claro que ninguno de los factores de riesgo, por sí solo, es necesario o suficiente para su desarrollo, por ello al estudiar la cascada evolutiva psicopatológica se debe incluir la interacción gen-ambiente (Rapoport et al., 2005; Lipner et al., 2019). Como la esquizofrenia está concebida como un complejo trastorno del neurodesarrollo, si a ello se le suma un ambiente evolutivo adverso, el conjunto puede afectar la ontogenia cerebral en la progresión hacia la enfermedad (Bayer, 1999; Daskalakis, 2013; Stilo & Murray, 2019) (*ver Figura 1*).

**Figura 1.** Riesgos para una probable evolución hacia el espectro esquizofrénico (Adaptado de Lipner et al., 2019).

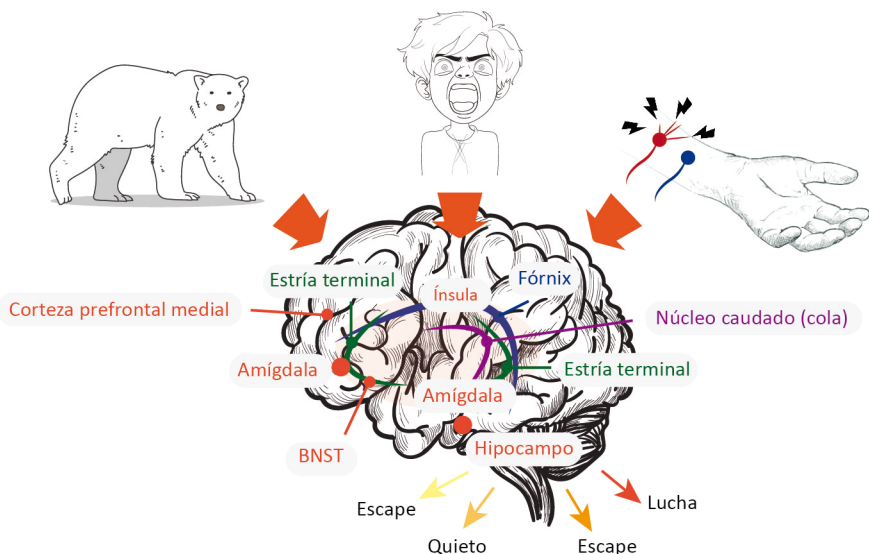


- La placenta constituye la interfaz entre la madre y el niño durante el embarazo y es el máximo regulador del entorno prenatal, teniendo un papel clave en el crecimiento y el neurodesarrollo del feto (Lester & Marsit, 2018). Por lo tanto, la placenta se ha descrito como el *tercer cerebro* que conecta el cerebro fetal con el cerebro materno maduro, convirtiéndose así en la piedra angular para comprender los efectos ambientales prenatales en el neurodesarrollo (Yen, 1994), y, potencialmente, en la aparición de trastornos del neurodesarrollo y neuropsiquiátricos posteriormente en la vida (Cilleros-Portet et al., 2025). La actividad anómala de cientos de genes en la placenta afectaría el desarrollo del cerebro y, a veces, con la intensidad suficiente como para causar esquizofrenia veinte años después (Ursini et al., 2018). La identificación en la placenta de genes activados, que parecen ser únicos para el riesgo de esquizofrenia, lleva actualmente a investigaciones para mejorar la salud placentaria y así reducir el riesgo.
- Es necesario considerar que los factores de riesgo del desarrollo neural interactúan con factores adversos de riesgo social (p. ej.: económicos, adicción a drogas) (Murray & Lewis, 1987; Owen & O'Donovan, 2017), la mayoría de los cuales actúan durante el crecimiento, produciendo alteraciones de la evolución neural. Así es que con el abuso de drogas, la exposición a la victimización u otros acontecimientos vitales adversos estresantes, se libera DA desregulada generando, por ejemplo, la aparición de la denominada *prominencia aberrante*, tanto en las vivencias como en las percepciones (Garety et al., 2001), presagiando un probable paso a un episodio psicótico.
- El déficit del CI previo al cuadro de esquizofrenia es alrededor de 8 puntos y hay un déficit medio de aproximadamente 14 puntos de CI en los adultos con esquizofrenia incluso en el primer episodio (Mollon et al., 2018).
- Las complicaciones obstétricas están bien documentadas como factor de riesgo de esquizofrenia, la isquemia-hipoxia afecta el desarrollo neuronal durante las fases críticas evolutivas, la cesárea de emergencia, el sangrado durante el embarazo, la preeclampsia, uso de fórceps y el bajo peso al nacer, pueden predecir una edad más temprana para el probable inicio de la psicosis.
- Actualmente se considera que la microbiota puede ser un factor de impacto en la conformación y en la posterior actividad del sistema nervioso humano. La diversidad de la microbiota materna, vaginal e intestinal, aumenta durante el embarazo y el nacimiento, afectando la migración celular y la apoptosis del SNC (Schächtle & Rosshart, 2021). Aun así, se requiere mucho más trabajo para determinar si la manipulación de la neurotransmisión humana mediada por la microbiota se puede aprovechar terapéuticamente.

- Los grupos de personas migrantes tienen un mayor riesgo tanto de esquizofrenia como del espectro psicótico, y este riesgo parece persistir en la segunda y tercera generación, ellos transportan a sus descendencias las disfunciones en la cognición (Henssler et al., 2020).
- En los humanos, una de las influencias mejor establecidas sobre la salud mental es la vida urbana. En promedio los habitantes urbanos tienden a ser más saludables que los rurales, principalmente por las oportunidades educativas, económicas y asistenciales que las grandes ciudades proporcionan; empero es lo opuesto para la salud mental ya que los trastornos mentales son un 34% más frecuentes en las zonas urbanas. La evidencia sugiere un aumento de riesgo de 2,75 veces para las personas que viven en áreas altamente urbanizadas durante los primeros 15 años de vida, y, cuanto más grande es la ciudad, mayor es el riesgo. Este “estrés social” devenido de la vigencia de desniveles socioeconómicos, falta de recursos y el consumo de sustancias desde cannabis a fentanilo, altera sumamente el funcionamiento psíquico (ver Figura 2) (Lederbogen et al., 2013; Penninx et al., 2021). Junto con la vulnerabilidad biológica, el estrés introduce una cascada de eventos que dan lugar a los síntomas de riesgo inicial de psicosis y eventualmente impulsan al primer episodio psicótico.

En este contexto, se apoya la necesidad de promover *enfoques ecosistémicos de la salud* para lograr un modelo integral del riesgo ambiental para la esquizofrenia y otras psicosis, con el objetivo general de abordar las

**Figura 2.** Representación de los componentes de los circuitos de respuesta ante amenazas para el SNC (Modificado de Penninx et al., 2021).



inequidades de salud subyacentes (Okkels et al., 2018). Aquí se reitera que el consumo de cannabis está fuertemente relacionado con el primer episodio de psicosis, lo que conlleva un riesgo de experimentar un trastorno psicótico entre dos a cuatro veces mayor que los no consumidores (Ricci et al., 2014). Este riesgo aumenta, aún más, si el consumo involucra los cannabinoides sintéticos. Es necesario continuar señalando que en el período prenatal el estrés al afectar la calidad del entorno intrauterino está altamente relacionado con trastornos cardiovasculares y metabólicos, así como con trastornos del comportamiento y del neurodesarrollo (O'Donnell et al., 2014).

- El papel del sistema inmune en la esquizofrenia. Las citoquinas inflamatorias, como las interleuquinas (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10; el factor de necrosis tumoral alfa (TNF)- $\alpha$ , el interferon (IFN)- $\gamma$  y la proteína C reactiva, están elevadas en los trastornos del espectro esquizofrénico agudo y crónico. Se hipotetiza, por los hallazgos, que la microglía actúa en el deterioro cognitivo esquizofrénico al ser activada a consecuencia de estrés psicológico o medioambiental y, tras la activación, la microglía libera citoquinas proinflamatorias y radicales libres, que son factores neurotóxicos bien reconocidos como contribuyentes al deterioro cognitivo (Zhuo et al., 2023). Estos hallazgos sugieren que la disfunción del sistema inmunológico puede jugar un papel etiológico en los trastornos del espectro de la esquizofrenia, y podrían ser útiles para el diagnóstico y pronóstico de los mismos (Carnac, 2022; Halsstead et al., 2023; Lalousis et al., 2024).

En los últimos 15 años, se han identificado 18 enfermedades diferentes, todas desencadenadas por un ataque inmunológico en el SNC, que pueden conducir a cuadros denominados *psicosis autoinmune*. Aunque no son trastornos nuevos, antes de que se desenmascararan los anticuerpos aberrantes detrás de la encefalitis autoinmune, muchas personas afectadas murieron en unidades de cuidados intensivos, algunos languidecieron en pabellones psiquiátricos y un puñado, incluso, fueron sometidos a exorcismos. En estos cuadros se puede pasar de estar bien un día y ser absolutamente psicótico al día siguiente (Lenox et al., 2017). Aunque no son numerosos los casos es para pensar en ellos cuando aparecen de esta manera.

### Los riesgos de probables cuadros psicóticos

En las últimas décadas ha aumentado el interés por el estudio de las primeras etapas de los trastornos psicóticos, esto tiene implicaciones importantes para la detección e intervención temprana. Teniendo en cuenta que el diagnóstico del espectro psicótico ha tenido como principal sustento la sintomatología clínica, ello llevó a que se destacaran los síntomas po-

sitivos y negativos; posteriormente y desde un enfoque dimensional, se extendió esa concepción agregándoseles los síntomas desorganizados, afectivos, motores y cognitivos. Por ello los estudios e investigaciones realizados previamente se centraron en manifestaciones que podemos llamar “intolerables” (síntomas clínicos turbulentos), mientras que las más tolerables, “sutiles” e “inofensivas” (déficits cognitivos, alteraciones del procesamiento de la información, p. ej.) fueron subestimadas o simplemente ignoradas. Actualmente la tendencia es estudiar los déficits cognitivos (Bozikas & Andreou, 2011), los síntomas negativos y sus impactos en la funcionalidad.

En este sentido, la descripción de las manifestaciones tempranas del cuadro ha progresado desde los estudios retrospectivos iniciales de los primeros episodios psicóticos hasta el establecimiento de criterios para identificar a los individuos con alto riesgo de transición a psicosis. En la actualidad, en cierta medida, el enfoque predominante está en la caracterización de estas etapas. Al centrarse en las manifestaciones más subjetivas de la sintomatología inicial, se estudiaron las experiencias subjetivas anormales y, en concreto, en el marco conceptual de los llamados *síntomas básicos* (Huber et al., 1980).

Aunque los primeros síntomas de la psicosis habían sido reconocidos desde hace mucho tiempo, el término *prodrómico* (Fusar-Poli et al., 2013) fue introducido por Mayer-Gross (1932); ellos aparecieron formalmente en la literatura en un trabajo pionero de G. Huber y G. Gross (1989), donde describieron por primera vez los síntomas básicos (SB).

Los mismos consisten esencialmente en quejas sutiles y subclínicas, volitivas, afectivas, del pensamiento y lenguaje (habla), de la percepción (corporal), de la memoria, la actividad motora, las funciones vegetativas centrales, el control de procesos cognitivos automáticos y la tolerancia al estrés, distinguiéndolas de los síntomas positivos y negativos.

Los SB forman parte de las características más tempranas de la esquizofrenia, y pueden evolucionar a lo largo del curso del trastorno (Gross & Huber, 2008). En la actualidad además de los SB se utilizan también para diagnosticar el estado de riesgo, los criterios de riesgo ultra alto (UHR) (Klosterkotter et al., 1996), con ellos se busca definir los estados prodrómicos que, a nivel sintomático, indican un riesgo inminente de transición a psicosis, incluyendo tres tipos de situaciones: Síntomas psicóticos atenuados; síntomas psicóticos intermitentes breves y limitados y síndrome de riesgo y deterioro genético.

El UHR permitiría establecer criterios para determinar los estados de alto riesgo del inicio de una psicosis, posibilitando que se considere que existe un *riesgo ultra alto* (UHR) o *riesgo clínico alto* (CHR) para la psicosis (Corn-



blatt et al., 2002; Mc Gorry et al., 2003). Es importante destacar que ambos criterios se centran en síntomas y alteraciones de los dominios cognitivos y funcionales, y su evaluación es un enfoque necesario que permite definir los estados de riesgo clínico para el desarrollo de psicosis (Huber, 1995; Gross, 1997).

La aparición de los síntomas preliminares, observados con los criterios de la UHR y SB, coincidirían en la fase prodrómica (Simon et al., 2007). En consecuencia, la tendencia propuesta es incluir ambos criterios en la actuación profesional que cubrirían las tres condiciones UHR, así como los SB. Los estudios que parecen más prometedores, en la evaluación, serían aquellos que presentan un uso combinado de criterios (Ruhrmann et al., 2010).

Aunque las estimaciones epidemiológicas en la población general requerirían aún más investigación un hecho comprobable, en la población con sintomatología potencial prodrómica, es el incremento del riesgo de sufrir una psicosis en un periodo de tiempo relativamente corto. Este riesgo de transición, en una población con individuos de Alto Riesgo, sería del 17,7 % a los 6 meses; del 21,7 % a los 12 meses; del 29,1 % a los 2 años y del 35,8 % a los 3 años de seguimiento, según un metaanálisis (Fuscar-Poli et al., 2012).

Se habla de la transición hacia la psicosis (no solo a la esquizofrenia) con la finalidad de mejorar las opciones de tratamiento, reconociéndose cada vez más, en el campo de la transición a la psicosis, que no debe haber un único foco de intervención terapéutica y que la variedad de trayectorias desfavorables deben ser objetivos asistenciales puntuales (Fusar-Poli et al., 2013; Nelson et al., 2018). En este sentido es obvio que la investigación clínica de estos síntomas contribuirá a un mejor conocimiento de sus fuentes clínicas y fisiopatológicas y de las bases para su tratamiento e intervención.

Ante este estado de cosas se ha propuesto el “Estado mental de riesgo” (ARMS) como un síndrome por derecho propio. Es un estado sintomático (síntomas psicóticos por debajo del umbral para las categorías de diagnóstico tradicionales) asociado con angustia, deterioro funcional y disminución de la calidad de vida (Murray et al., 2020).

En el DSM-5 se lo incorpora como “Síndrome de psicosis atenuada” (APS) y no como una categoría de riesgo de psicosis (Carpenter et al., 2014; Choudry & Farooq, 2018). Este APS se caracteriza por (DSM-5): presentar síntomas similares a la psicosis y el umbral está por debajo para poder definir que es una psicosis completa. Cabe señalar que lo planteado en el manual clasificatorio implica dos enigmas nosológicos, en primer lugar “similar a la psicosis” en comparación con “psicosis” es un criterio que no está definido y, en segundo lugar, no está claro cómo se puede poner en práctica el “umbral” para la “psicosis completa”. Aunque todavía no se

ha resuelto cuales son las variables a incluir en el “síndrome de psicosis atenuada”, se ha propuesto que pueden ser (Carpenter, 2020):

- Percepciones anormales momentáneas.
- Alteraciones del yo o alteraciones corporales.
- Cambios en la actividad motora y en el sueño.
- Ideas delirantes.
- Desorganización en la comunicación.

Los criterios del DSM-5- APS han sido validados por la investigación en cuadros de alto riesgo de psicosis (Salazar de Pablo et al., 2020), esto tiene una gran importancia ya que la aparición de los mismos es muy frecuente en la adolescencia y porque servirá para delinear terapéuticas afines al síndrome (Salazar de Pablo et al., 2020).

Existe la clara propuesta de incluir APS en la sección principal de la próxima revisión del texto DSM-5 (Corcoran et al., 2021).

El reconocimiento temprano del riesgo clínico alto es particularmente relevante para la cognición, ya que la remisión clínica es uno de los principales determinantes de las ventajosas trayectorias cognitivas a lo largo del tiempo. La latencia prolongada de las intervenciones, la duración de la psicosis no tratada o la resistencia al tratamiento, desempeñan un papel importante en la determinación de las deficiencias cognitivas (Harvey et al., 2022).

*Las Experiencias de Tipo Psicótico (EP)* deben tenerse en cuenta, ya que las mismas se encuentran en la población general y, en especial, en los adolescentes. Además de indexar el riesgo de un trastorno psicótico posterior se asocian con otros cuadros desfavorables como trastornos depresivos, de ansiedad, de estrés postraumático, así como conductas suicidas. A pesar de su relevancia clínica y de su asociación con peores resultados terapéuticos suelen pasar inadvertidas para los profesionales. Se las ha diferenciado en (Yung et al., 2009; Lindgren et al., 2022):

- Positivas (PEP): anomalías perceptivas, alucinaciones, ideas delirantes.
- Negativas (NEP): aislamiento social, anhedonia social, apatía.

Esta sintomatología subclínica es dable observarla en quienes no buscan tratamiento, o al estudiar la población general. Hay varios factores que contribuyen a la incidencia o a la persistencia de EP como son, un funcionamiento social deficiente, bajo nivel socioeconómico, bajo nivel de educación, consumo de cannabis y antecedentes de trauma infantil. Los adolescentes con EP, con aumento de las tasas de transición a la psicosis, presentan anormalidades estructurales del neurodesarrollo (De Rosse et al., 2017). Así tenemos que, el proceso de girificación cortical (proceso de desarrollo referido al plegamiento cortical en giros y surcos) aumenta rápi-

damente en el útero y continúa hasta los dos años de edad y luego permanece relativamente constante, el mismo ofrece ser un marcador estable de variaciones en el desarrollo neurológico (Fonville et al., 2029). Las anomalías en la girificación estarían vinculadas con la persistencia de las EP en los adolescentes con mayor riesgo de desarrollar psicosis. Las anomalías se ven particularmente en los EP positivos, (escuchan voces, tienen experiencias extrañas y/o ideas persecutorias), en lugar de los PLE negativos (emocionalidad embotada) (Maitra et al., 2023). Entonces, debe considerarse que las anomalías del neurodesarrollo son significativas para los síntomas clínicos psicóticos y podrían ser un biomarcador para identificar en los adolescentes el alto riesgo de transición a la psicosis (Maitra et al., 2023). La prevención, la reducción de los síntomas y la detención de nuevas incidencias es *un objetivo clave de la salud mental pública* (Fusar-Poli et al., 2021) y en este contexto las EP se han convertido en un área de creciente interés porque representan un marcador de psicopatología grave, y un marcador transdiagnóstico del avance de los trastornos mentales (Guloksuz & van Os, 2018).

Las personas que informan de EP tienen un riesgo 4 veces mayor de desarrollar un trastorno psicótico y un riesgo 3 veces mayor de cualquier trastorno mental. Estos malos resultados son particularmente pronunciados en aquellos que informan eventos repetidos de EP (persistencia). Las EP persistentes se asocian con un mayor riesgo de avanzar a un trastorno mental, a un mal funcionamiento, a mayores costos de atención médica y un significativo peligro de autolesiones y comportamiento suicida (De Loore et al., 2011; Bromet et al., 2017). Hace poco tiempo las tasas de persistencia (Linscott & van Os, 2013) encontradas fueron del 20 % (Mc Grath et al., 2015), pero en este último artículo solo estudiaron alucinaciones/delirios que ocurrieran fuera de un trastorno psicótico en la población general, no observando los fenómenos subclínicos como los síntomas negativos, los déficits cognitivos o los rasgos esquizotípicos. Al no tomarlos en cuenta se corre el riesgo de sesgar los resultados, ya que los síntomas, como los rasgos esquizotípicos, representan la particularidad de tener una trayectoria menos patológica desde el punto de vista clínico (Michel et al., 2019).

Un estudio metaanalítico, investigó la tasa de incidencia por año de EP en la población general, así como la tasa de persistencia de EP (Staines & Healy, 2023). Surgieron dos hallazgos clave: la tasa de incidencia de EP por año fue, de cada 100 individuos 2 reportarán EP de nueva aparición en un año determinado. Esto fue más alto en los adolescentes, con 5 por cada 100 personas cada año, y más bajo en los adultos mayores 1 por cada 100 personas. En segundo lugar, la EP persistente fue del 31,0 % y fue

particularmente alta en adolescentes del 35,8 % (13 a 17 años). La persistencia de EP, en este estudio, encontró que aproximadamente un tercio de los que experimentan EP tendrán una segunda EP cada año. Estos hallazgos proporcionan información que aumenta la utilidad futura de las EP para la investigación y la intervención. La incidencia es una medida importante para la investigación, el conocimiento del número esperado de EP permite el estudio de las causas de las EP o para evaluar si una intervención ha prevenido las EP (De Tore et al., 2023). Del mismo modo, conocer la incidencia de EP es importante para la política sanitaria, ya que proporciona información precisa sobre las tasas de EP de nueva aparición en un año determinado. Tanto la incidencia como la persistencia de EP tuvieron, tasas más altas en la adolescencia (tomada de 13 a 17 años) corroborando que la adolescencia es un período de desarrollo clave para detectar e intervenir en las EP (*ver Cuadro 1*) (Staines & Healy, 2023).

La cognición perseverativa (CP) ha sido encontrada como integrante de los mecanismos cognitivo-afectivos para el desarrollo de los EP.

Es un proceso de pensamiento centrado en el contenido negativo y puede ser particularmente relevante para las experiencias de tipo psicótico (EP). En las últimas décadas la CP ha surgido como un *factor transdiagnóstico* asociado con desórdenes psiquiátricos como, depresión, ansiedad, insomnio, TOC y psicosis clínicamente significativas, esto propone que la CP puede estar asociada con síntomas subclínicos tempranos de psicosis.

**Cognición perseverativa:** la preocupación, la rumia y todas las demás formas de pensamiento (cognición) que involucran eventos estresantes, pasados o futuros

**Cuadro 1.** Experiencias de tipo psicótico. La incidencia y persistencia de experiencias de tipo psicótico

**Incidencia: Total = 2 de c/ 100 personas por año.**

Adolescencia: 5 de c/ 100 personas por año.

Adultos mayores: 1 de c/ 100 personas por año.

**Persistencia: Total = 31 %**

Niños ( $\leq 13$  años): 30,8 %

Adolescentes (13-17 años): 35,8 %

Adultos (18-64 años): 28,2 %

Incidencia: la nueva aparición de una EP dentro de un período de tiempo específico.

Persistencia: presencia de EP en más de una oportunidad en el mismo individuo.

Asimismo, la literatura ha mostrado que la CP puede ser el proceso subyacente a otros mecanismos cognitivo-afectivos relevantes que se encuentran entre los EP y la psicosis clínica (Ballesio et al., 2023).

A medida que el estudio de la psicosis como dimensión transdiagnóstica progresó surgieron más hallazgos sobre experiencias psicóticas fuera del espectro de los trastornos psicóticos, es decir, su presencia en los trastornos tradicionalmente llamados “no psicóticos” como, los trastornos de ansiedad y depresión, donde hay sutiles síntomas subumbrales psicóticos (Kelleher et al., 2012). Tan es así que quienes tienen Alto Riesgo Clínico presentan una prevalencia de Trastornos Depresivos que oscilan entre 40 al 50 % de la misma (Fusar-Poli et al., 2012).

A pesar de esto, el interés en los estudios parece seguir estando en la transición hacia el trastorno psicótico, cuando también debieran apuntarse a estos cuadros con un criterio de prevención para impedir una posible mala evolución. Por todo esto es que se ha propuesto, al haber alto riesgo clínico, que la relación entre neurocognición y TDM debe ser un foco de investigación central realizando análisis longitudinales de desempeño neurocognitivo y así poder dilucidar la trayectoria y la relación existente entre el TDM y el alto riesgo clínico (Lam et al., 2018; Murray et al., 2020; (Mallawaarachchi et al., 2010).

Al narcisismo se lo ha propuesto, en algunos modelos teóricos, como un factor importante para el desarrollo de trastornos mentales. Como se conoce, el narcisismo tiene un patrón de jactancia que se manifiesta con una actitud de superioridad, de tener un derecho particular, altivez y baja empatía. Estudiando el tema se ha demostrado que el narcisismo puede caracterizarse por la existencia de dos dimensiones superpuestas, grandiosidad y vulnerabilidad (Aslinger et al., 2022).

La *grandiosidad narcisista* se caracteriza por apreciaciones evidentes de superioridad y derechos.

La *vulnerabilidad narcisista* se manifiesta por introversión, hipersensibilidad y retraimiento social, consecuencia de una supuesta crítica y el miedo al rechazo.

Según el Concepto Narcisista de Admiración y Rivalidad (NARC), la grandiosidad narcisista puede ser explicada, a su vez, por dos subdimensiones, *admiración* y *rivalidad* (Back, 2018). Estas dos facetas sirven para mantener un yo grandioso. Recientemente, se ha demostrado que la grandiosidad narcisista, especialmente la subdimensión rivalidad, está estrechamente relacionada con un desmoronamiento psíquico subyacente que actuaría como núcleo en los síntomas psicóticos (Lazarevic et al., 2023). También hay evidencia de que el narcisismo grandioso podría es-

tar específicamente asociado con la esquizotipia positiva (funcionamiento excesivo o distorsionado del proceso normal, incluye varias formas de alucinaciones, ideación paranoide, ideas de referencia y trastornos del pensamiento), mientras que la vulnerabilidad narcisista se relacionaría con los rasgos esquizotípicos tanto positivos como negativos (dimensión negativa conocida como anhedonia, dificultad para las relaciones interpersonales, disminución de la conducta afectiva normal, dificultad para experimentar placer a nivel físico, social y de expresar las emociones, la ausencia de amigos cercanos) (Parra & Espinoza Paul, 2010). Además, al igual que los individuos en riesgo de psicosis o con trastornos psicóticos manifiestos, los narcisistas muestran deficiencias en la cognición social y frecuentemente en la metacognición. Aunque hay estudios previos que han demostrado que la grandiosidad narcisista y los EP compartirían mecanismos psicológicos superpuestos, aún no se conoce con certeza absoluta si alguno de ellos representa el camino que va desde, la grandiosidad narcisista hasta los EP (Blazej et al., 2023).

Tiene una significación mayor conocer el lenguaje y el pensamiento de la persona que se asiste (Luria, 1974), de allí que es bueno separar dos conceptos importantes y distintos como son el lenguaje y el habla.

- El *lenguaje* es el sistema mental subyacente al comportamiento verbal, incluyendo el significado, la gramática y la forma.
- El *habla* es el término utilizado para la salida hablada, la forma en que es producido por los órganos del habla.

El hablar crea una ventana privilegiada a la mente humana y su dinámica inherente. Las ligeras modulaciones en el tono de voz o prosodia pueden revelar cambios sutiles en el estado de ánimo, el afecto o las relaciones interpersonales, en tiempo real.

La elección de palabras revela la perspectiva que adoptamos sobre las cosas y, al unir palabras a través de la gramática, creamos una cantidad potencialmente ilimitada de pensamientos (Binder et al., 2009; Scotto, 2019).

El lenguaje ha demostrado ser un factor crítico en el desarrollo cognitivo, incluida la formación de conceptos, que necesariamente incluye el desarrollo de un lenguaje adecuado (Vigotsky, 1974), y se puede agregar aquí la cognición social (lectura de la mente) (Schoereder et al., 2021), por lo tanto, el lenguaje es un factor cognitivo que reestructura la cognición de manera creativa.

Por muy útil que sirva para la comunicación, la misma no es simplemente un instrumento para externalizar nuestra mente; más bien, nuestra mente no sería la misma sin este instrumento.



Los modelos teóricos o neuronales recientes del lenguaje han borrado la frontera entre lenguaje y cognición, considerando la función del lenguaje como inherentemente integrada con dominios cognitivos como la memoria, la cognición social o las funciones ejecutivas (Roger et al., 2022) (hipótesis de conjunto). Dado que un patrón de deterioro en estos dominios cognitivos forma una parte esencial de los principales trastornos mentales, es lógico que dichos trastornos influyan en la función del lenguaje.

Sin embargo, el lenguaje aún no ha encontrado su lugar apropiado en la psiquiatría, donde a menudo se lo conceptualiza desde una perspectiva neuropsicológica limitada o desde una perspectiva utilitarista, como un medio para agrupar índices mensurables para la predicción y la clasificación (utilizando el procesamiento del lenguaje natural y el aprendizaje automático). Esta última perspectiva ha sugerido un enorme potencial diagnóstico y pronóstico en los últimos años, con resultados prometedores en trastornos del desarrollo neurológico, neuropsiquiátricos y neurodegenerativos (Kelley & Gillan, 2022; Mc Farlane et al., 2022).

El lenguaje también se produce en la escritura o en gestos (lenguaje de señas), requiriendo procesos cognitivos similares para formular oraciones sin el uso del tracto vocal (sin articulación) (de Boer et al., 2020).

Los niños que más tarde desarrollarán esquizofrenia en la edad adulta entran en la escuela primaria con dificultades con el razonamiento verbal, entre otros dominios cognitivos; una cognición verbal más baja a la edad de 8 años y un mayor retraso en el desarrollo verbal implicaron una mayor probabilidad de experiencias psicóticas (Koike et al., 2018). Los estudios que comparan a niños y adolescentes con riesgo elevado de esquizofrenia con compañeros sin tal riesgo han demostrado que los primeros muestran déficits en la memoria de trabajo verbal, vocabulario, lectura de palabras y ortografía, entre otras funciones cognitivas. El Proyecto de Alto Riesgo de Nueva York mostró que la pobreza del habla y el contenido del habla medidos durante la mitad de la niñez se asociaron específicamente con psicosis relacionadas con la esquizofrenia, no con la psicosis afectiva. El trastorno del pensamiento formal que se encuentra en esquizofrenia y TBP (Kircher et al., 2022) se observa efectivamente como forma de desorganización del lenguaje y empobrecimiento del habla desempeñando un papel pronóstico crucial en esquizofrenia. Los delirios se manifiestan clínicamente en forma de enunciados que llevan contenidos peculiares e improbables presentándose de forma literal y con convicción. Las alucinaciones auditivas son prominentemente verbales cuando ocurren en la psicosis y reflejan la percepción anómala del habla (Hinzen & Palaniyappan, 2024).

Aunque las dificultades de comunicación en la esquizofrenia se describen actualmente como “habla desorganizada”, en realidad presentan una amplia variedad de *trastornos del lenguaje*, que incluyen numerosas alteraciones semánticas, pragmáticas y de las estructuras gramaticales (Covington et al., 2005).

Por lo tanto, al discurso desorganizado de los manuales clasificatorios (habla desorganizada) se propone individualizarlo mejor denominándolo como *lenguaje perturbado*, el que puede incluir entre otros, el habla; es imprescindible tener en cuenta que la comunicación verbal deteriorada es una de las claves del diagnóstico. Los pacientes esquizofrénicos, como los del espectro psicótico, muestran una amplia gama de *disturbios en el procesamiento semántico* (significado en el lenguaje), incluyendo dificultades con la selección y recuperación léxica (DeLissi, 2001). La alocución muestra dificultades en la coherencia al intentar realizar un relato, demostrando una clara alteración de la cognición. Otras perturbaciones relacionadas observadas incluyen: neologismos, palabras aproximadas, alteración en la cohesión, referencias vagas, información faltante y explicaciones confusas (Suárez Richards, 2012). El discurso por lo general contiene más vacilaciones, pausas más largas entre una frase y otra (clausura o interrupción del pensamiento), con el característico aplanamiento de la entonación (monótono) revelando las dificultades prosódicas. Las disfunciones observadas en el lenguaje perturbado tienen un impacto negativo en las tareas que implican a la *fluidez verbal* del paciente. Es un pensamiento carente de “una idea directriz”, o “una orquesta sin director”, que Bleuler describió así: “...las reacciones esquizofrénicas producen la impresión de que en las mismas han sido mezclados los conceptos de una determinada categoría en un saco y luego extraídos bajo la influencia del azar” (Ciafardo & Fischer, 1971).

La pragmática es la parte de la lingüística que estudia el uso del lenguaje en función del contexto, la intención y la situación comunicativa (Velloro, 2012). Las alteraciones de la CS y de la *comunicación pragmática* están relacionadas tanto con el desarrollo y la persistencia de la experiencia psicótica como con el riesgo de la conversión a la psicosis. Los *trastornos pragmáticos* son evidentes antes del inicio de la psicosis y se asocian a la vivencia psicótica en los adolescentes. Los mismos demostraron ser muy precisos para predecir la probable aparición, posterior, de un trastorno psicótico en jóvenes con alto riesgo clínico (Stanghellini et al., 2012; Tsuang et al., 2013).

Una herramienta fundamental de la pragmática es la *prosodia* que comprende todo lo relacionado con el estudio de los sonidos dentro de la lingüística, es decir, el tono y ondulaciones de la voz con el que se pro-

nuncian las palabras y las oraciones, la forma en la que se organiza el hilo fónico valiéndose de diversos mecanismos sin los cuales sería imposible emitir una frase coherente o sonoramente inteligible. Podría describírsela como la melodía del habla, los gestos auditivos que usamos cuando hablamos para señalar información lingüística, emocional y social. Dichos elementos son los pilares que sostienen todo el enunciado y organizan los sonidos de manera que su emisión sea fluida y lógica.

La prosodia no sólo incluye el orden sonoro de las sílabas sino también que contiene un bagaje de información sociolingüística, emotiva y dialectal que permite que las personas comprendamos un determinado mensaje que va dirigido a nosotros. Los investigadores encontraron que cuanto más se interrumpían las redes semánticas (semántica, rama de la lingüística dedicada al estudio del significado y junto con la fonética, gramática y la morfosintaxis, constituye una de las principales aproximaciones al estudio organizado del lenguaje verbal) más graves eran las ideas delirantes de la persona. El hallazgo de un nuevo sistema neuronal, que parece ser parte integral del procesamiento de la prosodia, puede arrojar luz sobre las alucinaciones auditivas de los pacientes con esquizofrenia. Este sistema de procesamiento prosódico que se ha descubierto (TI Regev) es distinto del sistema de procesamiento auditivo del habla de nivel inferior (articulación del habla), así como del sistema de procesamiento del lenguaje de nivel superior (el lenguaje) (Hsieh et al., 2024). El mismo posibilitaría comprender mejor cómo el sistema de prosodia, junto con los sistemas de procesamiento del habla y del lenguaje, pueden verse afectados en la esquizofrenia especialmente cuando se experimentan alucinaciones auditivas en forma de habla (Reguev, 2023; Reguev et al., 2024).

Es interesante observar que en todos los individuos el SNC utiliza las mismas categorías estándar para clasificar las palabras, favoreciendo la conversión del sonido en significado. Recientemente los científicos han creado el mapa de mayor resolución, hasta ahora, de las neuronas que codifican los significados de varias palabras. La corteza auditiva procesa el sonido de una palabra al entrar al oído. Pero es la corteza prefrontal (PF) la que determina el “significado semántico” de una palabra, es decir, su esencia. Las palabras con significados similares, como “ratón” y “rata”, activaban patrones de actividad neuronal que eran más similares que los patrones activados por “ratón” y “zanahoria”. Otros grupos neuronales respondían a palabras asociadas a conceptos más abstractos: como “encima” y “detrás”, por ejemplo. Así es que observaron que las neuronas de la corteza PF no distinguían las palabras por sus sonidos, sino sólo por sus significados. Cuando una persona escuchaba la palabra “hijo” (son, en inglés) en una frase, por ejemplo, se iluminaban las palabras asociadas con los miembros

de la familia. Pero esas neuronas no respondían a la palabra “sol” (sun, en inglés) en una frase, a pesar de que esas palabras tenían un sonido idéntico (Kahna et al., 2024; Leonard et al., 2024). Al utilizar grabaciones de neuronas individuales, durante el procesamiento natural del habla, se evidenció que células de la corteza PF, del hemisferio dominante del lenguaje, respondían selectivamente a dominios semánticos particulares exhibiendo respuestas preferenciales a los significados específicos de palabras.

Aquí es por demás interesante detenerse en lo escrito por J. L. Borges: “Si (como afirma el griego en el *Cratilo*) el nombre es arquetipo de la cosa/ en las letras de ‘rosa’ está la rosa/ y todo el Nilo en la palabra ‘Nilo’”.

Otra observación notable de estas grabaciones es que las actividades de las neuronas dependían en gran medida del *contexto*, revelando los significados de las palabras en función de las oraciones que se escuchaban, incluso cuando eran fonéticamente indistinguibles. Por ello consideran que el contexto de la oración es esencial para nuestra capacidad de concentrarnos en el significado preciso o los aspectos del significado necesarios para inferir ideas complejas a partir de enunciados lingüísticos, y proponen que desempeña un papel clave en la comprensión del lenguaje (Rodd et al, 2020). La pérdida del contexto de la oración o los contextos menos predictivos, por otro lado, disminuyen la capacidad de las neuronas para diferenciar entre representaciones semánticas. Por lo tanto, en lugar de simplemente responder a las palabras como representaciones fijas de la memoria almacenada, estas neuronas parecían representar, de forma adaptativa, los significados de las palabras de una manera dependiente del contexto durante el procesamiento natural del habla (Jamali et al., 2024).

### Espectro de psicosis y esquizofrenia

Aunque ignorados en gran medida, los trastornos comprendidos dentro del espectro psicótico son mucho más amplios que cuando quedan sintetizado en el diagnóstico de esquizofrenia. Para el DSM-5 comprenden, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo (tipo bipolar, tipo depresivo), trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos, trastorno psicótico debido a otra afección, catatonia (relacionada con otro trastorno mental: debido a otra afección médica), otro trastorno del espectro de la esquizofrenia especificado y otro trastorno psicótico (APA, 2016).

En la CIE-11, las *psicosis primarias* (la expresión “trastornos psicóticos primarios” se utiliza explícitamente en este sistema) incluyen, esquizofrenia, trastorno psicótico agudo y transitorio, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante y “otro trastorno psicótico primario” (Maj et al., 2021).

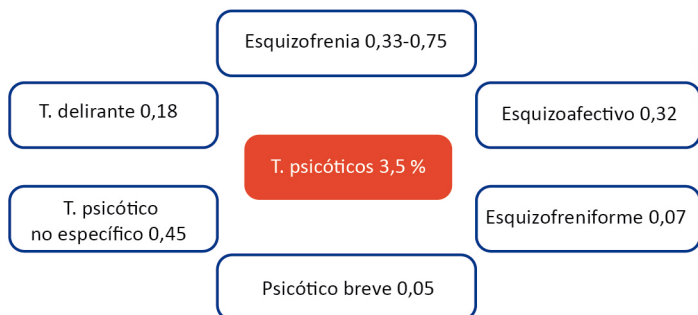
La prevalencia total de por vida del espectro completo de trastornos psicóticos es del 3,5 %; la esquizofrenia solo representa menos de un tercio, [estudios actuales 0.33-0.75 % de la población]] (van Os, 2015) (*ver Figura 3*).

Existe evidencia de que los diversos trastornos que componen el espectro de trastornos psicóticos representarían diferentes manifestaciones del mismo síndrome subyacente, compartiendo etiología, psicopatología, enfoques de tratamiento y pronóstico; además, este punto de vista se ve reforzado por la falta de los “puntos de rareza” claros y coherentes entre las diversas condiciones (Perälä et al., 2007; van Os Kapur, 2009; WHO; 2018).

Entonces, es prudente reconocer que el concepto de esquizofrenia sólo cubre una fracción del síndrome psicótico multidimensional, el que es mucho más amplio, de allí la consideración de que esquizofrenia va lentamente desapareciendo, aunque como tal reinaba en el ambiente de los trastornos psicóticos. Pero, paradójicamente, aún, la esquizofrenia sigue siendo un prisma dominante a través del cual se observa “todo lo psicótico”.

Lo señalado anteriormente obliga a reflexionar sobre la importancia que tiene la anamnesis para el espectro psicótico, incluyendo circunstancias como el parto, anoxia, locuela, deambulación, enuresis tardía, sonambulismo, dificultades del aprendizaje escolar (lectura, confundir letras, etc.), ya que los hallazgos nos plantean la presencia de disfunciones cognitivas probables y tratamientos adecuados para las distintas variantes que cubre el espectro y que no son esquizofrenia.

**Figura 3.** Trastornos psicóticos no afectivos. (Suárez Richards, M. *Espectro psicótico, esquizofrenia y cognición*. Polemos, 2024).



# LINEA ANTIDEPRESIVOS



CON BIOEQUIVALENCIA FDA



MADE IN CANADA



## DIMENA

SERTRALINA 50 y 100 mg

## Elevopram

ESCITALOPRAM 10 y 20 mg

## MIXEGAN

PAROXETINA 20 mg

## EUFOTINA

MIRTAZAPINA 30 mg

PAMI IOMA



BONOS  
PAP





Como tal, como se mencionó anteriormente, la esquizofrenia debería considerarse como un trastorno cognitivo y de síntomas negativos en lugar de un trastorno psicótico primario (ver Figura 4) (Loch, 2019).

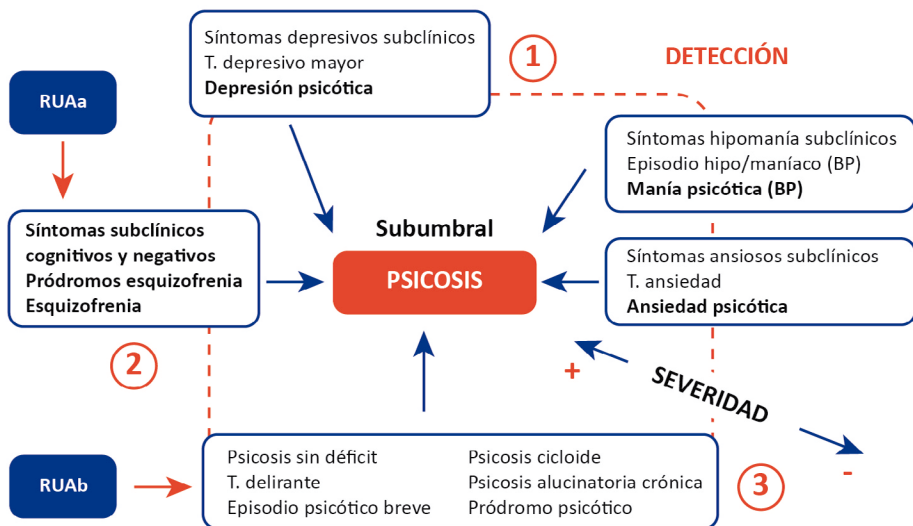
La “esquizofrenia no deficitaria”, por ejemplo, debería dispersarse en los diagnósticos de psicosis que deben incluir la psicosis cicloide de Leonhard, por ejemplo (Stagnaro & Suárez Richards, 2012; van de Kerkhof, 2016). Estos trastornos psicóticos primarios tienen distintos cursos y fundamentos biológicos, y pueden tener buenas evoluciones en muchas ocasiones.

Se puede teorizar que la psicosis, no sería más que un indicador del estrés severo del SNC -recuperando el primer significado de Constatt-, la manifestación de la cúspide de un proceso perjudicial de larga data.

### El cuadro clínico y cognitivo

Cuando E. Bleuler acuñó el término *esquizofrenia* (1911) advirtió que ese grupo de las esquizofrenias compartían una cualidad general, la fragmentación de las experiencias mentales que previamente estaban integradas. Influenciado por las interacciones cara a cara con los pacientes y en colaboración con Jung, habló de “división” para describir la pérdida de unidad o coherencia entre las actividades mentales en las áreas de la

**Figura 4.** La esquizofrenia debería considerarse como un trastorno cognitivo y de síntomas negativos en lugar de un trastorno psicótico primario.



**Área 1:** espectro de síntomas subclínicos, con mayor intercambio y combinación entre las dimensiones de los síntomas. **Área 2:** esquizofrenia representada por un continuo, los déficits cognitivos y negativos son centrales. **Área 3:** otros procesos psicóticos donde los síntomas positivos son centrales. En la figura aquellos con riesgo ultra alto de psicosis se diferenciarían entre: aquellos con deterioro cognitivo y síntomas negativos sutiles (riesgo ultra alto: RUAA - peor resultado) y aquellos sin tal deterioro (riesgo ultra alto: RUAb - resultado más benigno) (Modificado de Loch, 2019).

función psicológica. La experiencia subjetiva de la fragmentación, según Bleuler, hace que la experiencia de la vida sea confusa, de perder el sentido de cómo los pensamientos, sentimientos y deseos están conectados de manera significativa entre sí. En síntesis, Bleuler (1911) definió la esquizofrenia con sus cuatro “A”: *afecto embotado, aflojamiento de asociaciones, ambivalencia y autismo*.

El término puntual “autismo” lo introduce no como un trastorno independiente, sino como un síntoma de la esquizofrenia. La definición que realiza de autismo, síntoma, tiene poca semejanza con el concepto actual del autismo ya que no fue hasta cuando L. Kanner (1943) describió el autismo como un síndrome y lo diferenció del concepto de síntoma de alejamiento de la realidad externa propio de los cuadros de esquizofrenia que Bleuler había propuesto. Ambos trastornos se diferencian clasificatoriamente, pero ellos comparten factores comunes de riesgo genéticos (Zheng et al., 2018); los síntomas positivos pueden reforzar el diagnóstico dual y esto ocurre con mucha más frecuencia de lo que se pensaba (Trevisan et al., 2020). Aunque no está claro si existen mecanismos convergentes que subyacen a los mismos, existen muchos genes de riesgo para autismo y esquizofrenia que se expresan en la subdivisión anterodorsal de los núcleos talámicos anteriores, y tienen conexión con estructuras del aprendizaje y la memoria (Shine et al., 2023). De allí que se considera que, habiendo un vínculo importante entre la disfunción talámica anterior y las deficiencias cognitivas en un subconjunto de modelos de TEA y esquizofrenia, el mismo puede proporcionar la base para desarrollar estrategias terapéuticas capaces de tratar las deficiencias cognitivas Roy et al., 2021).

El aflojamiento de las asociaciones o la falta de asociación entre diferentes ideas siempre fue aceptado, en la psicopatología, como consecuencia del pensamiento desorganizado, es decir, anomalías en las relaciones semánticas entre las ideas. El mismo se ofreció como una desintegración de la psique hace más de 100 años (Friston et al., 2016). Desde una perspectiva fisiopatológica complementaria Wernicke (1900) había propuesto la hipótesis de la sejunción (Collin et al., 2016), como un fenómeno común de las diferentes psicosis y planteó que era la ruptura de las líneas asociativas las que generaban un relajamiento en la estructura de la personalidad conduciendo a la disociación del individuo (Outes, 1996), pero no había pruebas de que existieran principios específicos que la causaran. Recientemente, se han hallado evidencias con fMRI, de la desorganización de las redes semánticas, que explican el “aflojamiento de las asociaciones” en la esquizofrenia (Matsumoto Y et al., 2023) (Matsumoto et al., 2023).

Hay que considerar que, en las personas sin esquizofrenia las ideas, las palabras y las frases que comparten un significado común o están relacio-

nadas de alguna manera (semánticamente relacionadas) están conectadas y forman “redes semánticas”. Por ejemplo, algunos conceptos semánticamente relacionados con la palabra rojo podrían ser un camión de bomberos o con verde una manzana.

En las personas con esquizofrenia las conexiones típicas, como las del ejemplo anterior, se “aflojan” y en cambio los conceptos no relacionados se conectan. En personas sanas los sistemas neuronales que sostienen el procesamiento semántico están distribuidos en la corteza y codifican el conocimiento de conceptos mediante el aprendizaje de las relaciones que hay en la información (Ralph et al., 2017); en la esquizofrenia las conexiones que suscriben este aprendizaje están afectadas.

Debido a esto es que en la esquizofrenia hay una *paradoja del aprendizaje* caracterizada por, acentuación del aprendizaje de la información irrelevante y disminución del aprendizaje de la información importante (Ralph et al., 2017; Millard et al., 2022). Esta paradoja se debería al aumento de la actividad del cuerpo estriado ventral cuando la información es neutral o irrelevante, y una disminución en su actividad cuando la información es importante. Además, estas disfunciones provocan alteraciones en la inhibición latente, WM y la toma de decisiones.

Los problemas en el *lenguaje receptivo* (dificultad para entender las palabras y relacionarlas con ideas), provocan obstáculos para “captar” el significado de lo que dicen otras personas y, como consecuencia, se dificultan los vínculos en la escuela, el trabajo y la comunidad, llevando habitualmente al aislamiento social. Entre los niños con diagnósticos de trastorno del lenguaje receptivo el 10 % desarrollarán más tarde esquizofrenia, lo que es consistente para estimar al déficit temprano en el lenguaje receptivo como otro probable factor de riesgo para la esquizofrenia.

Al tomar en consideración en particular las disfunciones cognitivas se han identificado varios dominios afectados en la esquizofrenia. En la neurocognición (MATRICS) (Green et al., 2004; Marder & Fenton, 2004): velocidad de procesamiento; atención / vigilancia; memoria de trabajo; memoria verbal; memoria viso espacial; funcionamiento ejecutivo (razonamiento y resolución de problemas).

Conjuntamente, en la CS las irregularidades más frecuentemente encontradas (SCOPE) (Vita et al., 2022): procesamiento emocional, ToM, percepción social, sesgo de atribución, todos van a influir en las asociaciones entre cognición y funcionamiento del paciente.

La *velocidad de procesamiento* (VP) evidencia en la esquizofrenia una disfunción primaria asociada con vulnerabilidad y es, por tanto, un correlato

robusto del funcionamiento social perturbado, y se ha considerado que es el *dominio cognitivo más alterado* en este cuadro.

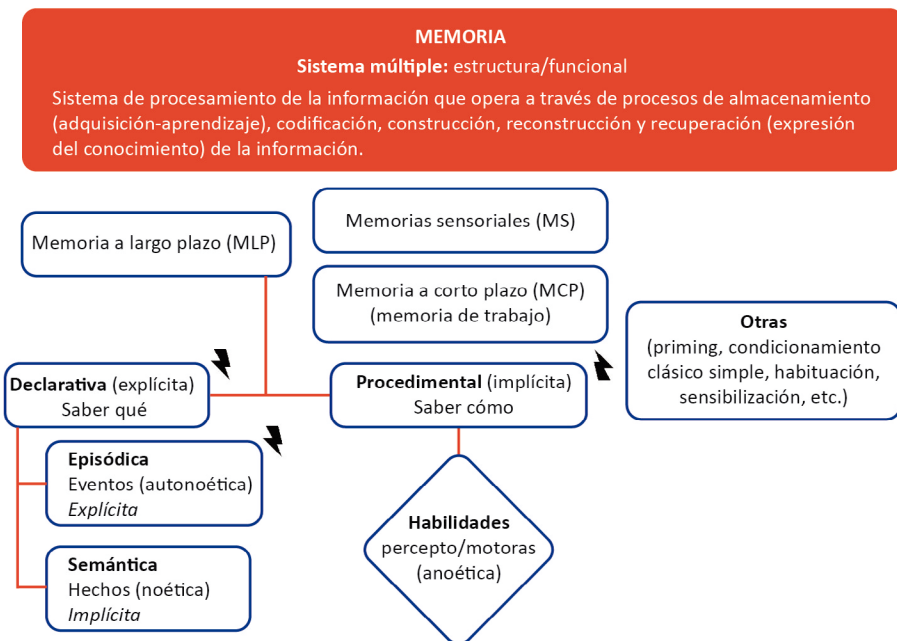
En el primer episodio psicótico la DA en el LCR está elevada y este aumento se corresponde con el bajo rendimiento cognitivo total y el agravamiento de los síntomas. Al constatarse que la selección de una respuesta se correlaciona con la VP esto sugirió que las intervenciones que mejoran la selección de la respuesta pueden incrementar la velocidad de procesamiento y, en última instancia, mejorar la actividad del paciente (Green et al., 2019).

Acorde con el estudio que empleó un enfoque de red bayesiana para explorar las dependencias direccionales entre los dominios cognitivos sociales y no sociales (Abplanalp et al., 2023) el mismo encontró que la VP influye como si fuera un “principio común” que actúa sobre los dominios cognitivos no sociales como, memoria de trabajo, aprendizaje visual, aprendizaje verbal, atención, razonamiento y resolución de problemas. Esto explicaría la mayoría de los *déficits cognitivos no sociales* observados entre los pacientes esquizofrénicos al compararlos con los controles. Los estudios preliminares sugieren que la VP podría ser un marcador clave para el funcionamiento y la respuesta al tratamiento en la esquizofrenia (Kochunov et al., 2017), y al observar que hay alteraciones microestructurales generalizadas en la sustancia blanca (SB) esto podría ser predictivo en las mejoras inducidas por el entrenamiento cognitivo (Subramaniam et al., 2018). Seitz-Holland et al, (2022) sugieren que los déficits cognitivos en general y la VP en particular podrían ser marcadores vitales para el funcionamiento cerebral, la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad y que las estrategias de tratamiento alternativas deberían centrarse en el entrenamiento cognitivo dirigido a la VP y la neuroprotección de la microestructura de la SB.

Estudios metaanalíticos encontraron que el funcionamiento de la memoria tiene una disminución significativa, confirmada, de un 81% (Fioravanti et al., 2012). La memoria autobiográfica, un componente importante de la *memoria declarativa*, al estar afectada dificulta el acceso a la información autobiográfica detallada y específica y como parte de la misma los déficits de *memoria episódica* se documentan como un aspecto central de la disfunción cognitiva, presentes desde el inicio y fuertemente asociados con la discapacidad funcional (ver Figura 5).

Los déficits específicos de la memoria episódica reflejan un deterioro en la activación y conectividad dentro de los circuitos temporal frontal-medial (Guo et al., 2019), con un papel central para la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), en efecto, la hipoactivación de la DLPFC izquierda juega un papel crítico en el deterioro de las estrategias de codificación semántica en la esquizofrenia (Guimond et al., 2017).

Figura 5. Déficit en la memoria.



Los detrimentos en la *memoria de trabajo* (WM) se caracterizan por una reducción de la precisión y la necesidad de un mayor tiempo de respuesta, lo que se puede observar en varios períodos del cuadro, en UHR (Riesgo Ultra Alto) (Fusar-Poli et al., 2012), en el inicio temprano (White et al., 2010), al producirse el primer episodio y especialmente en las formas crónicas. La mayoría de los hallazgos de neuroimagen sugieren que las regiones que comprenden la red fronto-parieto-dorsal están afectadas y que esto puede ser la base de las alteraciones de la WM en la esquizofrenia (Deserno et al., 2012).

Hay un efecto de género en las personas en general: en el rendimiento de la WM el género masculino tuvo déficits más pronunciados que el femenino (Seitz et al., 2019). Esta especificidad de género podría estar relacionada con el efecto beneficioso del estradiol sobre el rendimiento de la memoria, dado que los receptores de hormonas gonadales son relativamente densos en las áreas cerebrales asociadas con la memoria (Giedd et al., 2012). Si bien es convincente la idea de que los efectos específicos del género están relacionados con los niveles hormonales, también es esencial tener en cuenta que las mujeres y los varones difieren en variables clínicas que pueden influir en el rendimiento cognitivo como la edad de inicio, la duración de la enfermedad o la dosis de medicamentos. Por lo tanto, es necesario considerar la especificidad del sexo al comprender este trastorno devastador.

Las *alteraciones atencionales* fueron advertidas desde las primeras aproximaciones clínicas e integran uno de los déficits cognitivos más estudiados. La disfunción atencional en la esquizofrenia se ha considerado un rasgo cardinal característico desde la observación de Kraepelin de que, “un trastorno de la atención” está “conspicuamente desarrollado” en pacientes con demencia precoz. Y, la descripción análoga de Bleuler de que hay pérdida de “selectividad de la atención normal que se ejerce ordinariamente entre las impresiones sensoriales”, en pacientes con esquizofrenia.

Reducir la capacidad de filtrar o ignorar información irrelevante, o sin importancia, lleva a una experiencia alterada del mundo. Estos déficits están presentes anticipadamente al desarrollo evidente de la enfermedad como también durante las fases agudas y durante los periodos de remisión (Nuechterlein et al., 2015).

Hay que tener en cuenta que en la esquizofrenia hay déficits auditivos tempranos (Foxe et al., 2011), como también visuales, ambos pueden conducir a dificultades para la atención; algo similar sucede en los pacientes BP (Tomblu et al., 2011).

Se agrega a esto que, recientemente, un trabajo ha encontrado que estas alteraciones tanto de la WM como de la atención, son más significativas en pacientes con resistencia al tratamiento.

De allí que se considera que el análisis precoz y sistemático de la cognición es un marcador fiable para el seguimiento tanto de la dinámica clínica como del efecto del tratamiento (Panov et al., 2023).

Se ha sugerido que un gran salto en la cognición humana comenzó con la mejora de las *funciones ejecutivas* alrededor del año 100.000 aC (De Beaune, 2009). Un efecto genético o epigenético en el linaje de nuestra especie proporcionó los prerrequisitos cognitivos necesarios para avances en la tecnología de la caza, incluido el uso de mangos puntas de proyectil y, más tarde, la invención de la tecnología del arco y la flecha. Se estima que el razonamiento secuencial, la inhibición, la organización y la planificación fueron funciones ejecutivas necesarias para las innovaciones tecnológicas. Todo esto requiere el ejecutivo central de la WM de Baddeley (1986).

Estas funciones ejecutivas (FE) podrían estar afectadas si hubo agresiones perinatales, provocando alteraciones en las redes neuronales de la corteza PF, en casos de inicio temprano (Teisegt et al., 2020).

El funcionamiento alterado de las FE en la adolescencia temprana es un factor de riesgo evolutivo, considerando que la mayoría de los trastornos en adultos provienen de la adolescencia.

La hiperdopaminergia en la corteza PF se asocia con *disminución de la flexibilidad cognitiva* y los efectos específicos sobre la flexibilidad cognitiva



dependen del sitio de acción (PFC, cuerpo estriado o ambos). Una derivación cognitiva de la disfunción es la relativa incapacidad para cambiar la atención conformando el “comportamiento atascado en el conjunto”, *la perseveración* (Milner, 1963).

La influencia de la DA y además de la serotonina en la flexibilidad cognitiva tiene un particular interés por la probable acción de los fármacos, ya que todos los medicamentos antipsicóticos efectivos modulan la actividad en los receptores de DA (especialmente D2), y la mayoría de los medicamentos de segunda generación también bloquean los receptores de serotonina (Kraft et al., 2020).

La toma de decisiones alterada conduce a opciones inconvenientes que afectan al paciente por las derivaciones que produce en su vida diaria, disminuyendo la calidad de la misma. Las personas con esquizofrenia eligen prevalentemente decisiones desventajosas rechazando otras más ventajosas (Cáceda et al., 2014), y tienden a poner más énfasis en las recompensas inmediatas, incluso cuando estas opciones son menos favorables con el tiempo.

Además, como la psicosis se asocia con sacar conclusiones precipitadas, son más propensos a variar sus suposiciones teniendo menos información (Kesby et al., 2023).

Es interesante tener en cuenta en este tramo a la *ambivalencia* (uno de los cuatro síntomas primario de la esquizofrenia, considerado por Bleuler), que consiste en tener sentimientos o creencias opuestos al mismo tiempo hacia algún objeto o persona, se ha considerado durante mucho tiempo una característica importante en la esquizofrenia, y puede estar asociada con la disfunción cognitiva (Kim et al., 2020).

Cuando hay dificultades para resolver conflictos internos, se puede afectar la capacidad para pensar con claridad, tomar decisiones y procesar la información eficazmente. La misma es afín con la toma de decisiones prolongada o incluso con el no poder tomar una decisión, debido a que al presentarse una alternativa ésta genera emociones tanto positivas como negativas. Asimismo, provoca alteraciones en la capacidad atencional y dificultad en la resolución de problemas. La ambivalencia y el conflicto son rasgos fundamentales de la vida mental (psicodinámicamente), y psicopatológicamente se la considera un síntoma central de la esquizotipia, siendo dable observarla, para hacer el diagnóstico diferencial, en el trastorno delirante, el TBP psicótico, la Depresión Mayor psicótica y el trastorno esquizofreniforme (DSM-5). Es conveniente considerar que las deficiencias en la toma de decisiones en estos o cualquier otro tipo de afecciones llevan al incumplimiento de los tratamientos o las citas ambulatorias, a la falta de actividad física, a

malos hábitos alimentarios, al consumo de drogas o a tener sexualidad sin protección. Consecuentemente, las alteraciones repercutirán en un empeoramiento de los síntomas, deterioro del funcionamiento diario, recaídas y rehospitalizaciones, enfrentamientos con el orden público, mala salud física, muerte accidental, homicidio o suicidio.

Lo observado clínicamente acerca de alteraciones en la toma de decisiones está corroborado por las alteraciones halladas en la corteza PF (Rahman et al., 2001) y, recientemente, también se ubicaron disfunciones en el tálamo mediodorsal que envía señales a la corteza donde la información sensorial se integra con los objetivos, deseos y conocimientos para guiar el comportamiento (Mukherjee et al., 2021). Hay optimismo en que estos hallazgos proporcionarán detalles clave para vincular las anomalías talamocorticales recientemente descubiertas con las observaciones clásicas, abriendo nuevas vías para la intervención terapéutica (Gore et al., 2023).

La denominada *prominencia aberrante* (PA) (saliencia aberrante). El concepto de saliencia en el contexto de la psiquiatría y la psicopatología ha sido entendido como, ‘relevancia’, ‘importancia’, ‘prominencia’ o ‘sobresaliencia’. La magnitud (importancia-prominencia), es una característica que le asigna una persona a un estímulo, en lugar de ser una propiedad inherente del estímulo.

Se ha propuesto que la atribución errónea (aberrante) de prominencia, subyace a los síntomas positivos de la esquizofrenia.

La prominencia aberrante a menudo persiste a pesar del tratamiento, lo que la convierte en una característica particularmente desfavorable para la evolución.

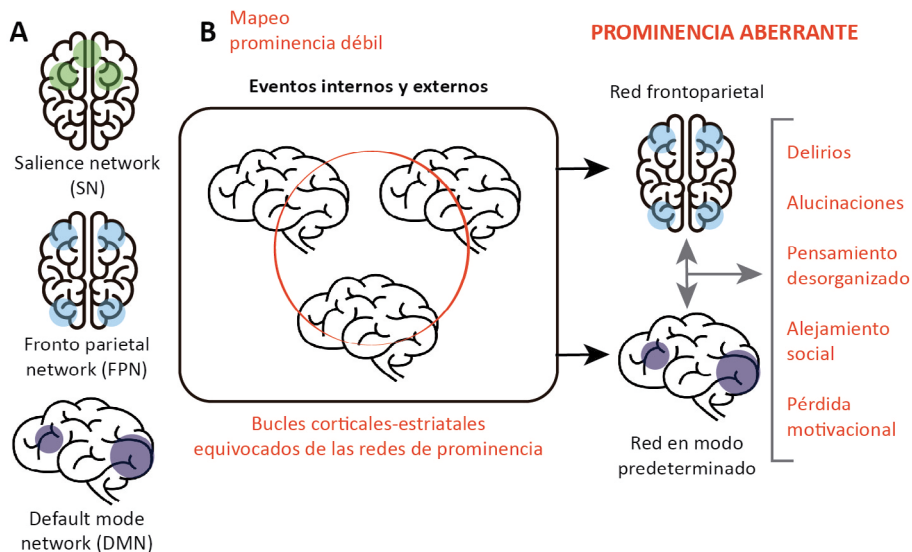
Hay numerosas evidencias en apoyo de la atribución errónea de la prominencia como un factor clave del inicio y la gravedad de la enfermedad (Sánchez-Arjona Casquete de Prado, et al., 2019; Nelson et al., 2020; Menon et al., 2023). Un ejemplo de ello, lo encontramos con un paciente que nos dijo: “¿Usted no encuentra nada raro en la sala de espera? Se hacen señas unos a otros, se tocan la cabeza, suspiran, me miran mucho. Los coches tocan mucho la bocina”.

K. Conrad en su notable libro *La Esquizofrenia incipiente*, describe esta etapa con el nombre de apofanía, lo que fue claramente recogido por autores posteriores (Conrad, 1958). En este capítulo se vuelve a escribir lo que Kapur (2003) describió: “La prominencia aberrante es un cambio, una motivación alterada y la atención a los elementos en la experiencia de uno, de modo que los estímulos neutrales e irrelevantes se vuelven anormalmente sobresalientes”.

Centrado en la disfunción dopaminérgica del mesencéfalo, el modelo de saliencia aberrante de Kapur sostiene que la significatividad se atribuye de manera anormal/aberrante a estímulos inocuos debido a picos periódicos de DA durante la etapa incipiente de la psicosis.

En las dos décadas transcurridas desde la síntesis de Kapur (sobre las hipótesis de Miller (1976) y Spitzer (1995)), han surgido numerosas evidencias en apoyo de la atribución errónea de la prominencia como un factor clave del inicio y la gravedad de los síntomas psicóticos (Kesby et al., 2023). La evidencia actual apunta a que existirían distintos subgrupos de neuronas dopaminérgicas que aumentan la neurotransmisión en relación con sus respectivos estímulos (incluso aversivos) a gran escala en la esquizofrenia. Con ayuda de estudios imagenológicos funcionales, se han descrito 3 redes neuronales que participan en organizar la respuesta neurocognitiva (Memon et al., 2023). Se ha propuesto un modelo de red triple (TPN) de control cognitivo en el procesamiento de la prominencia aberrante (Figura 6). Este modelo TPN postula un papel central para la red de prominencia (SN) en el mapeo anormal de los estímulos externos destacados y temas autorreferenciales, conduciendo a una interacción alterada con la red frontoparietal (FPN) y la red neuronal de modo determinado (DMN) (Schimmelpfennig et al., 2023). Uddin et al. (2019) identificaron seis redes cerebrales predominantes a escala macro. Pero basados en evidencias convergentes de muchos estudios las tres redes mencionadas anteriormente (DMN- FPN- SN), a menudo se denominan *canónicas* (Uddin et al., 2023), juegan un papel en casi

**Figura 6.** Modelo de triple red y procesamiento de la prominencia aberrante en la esquizofrenia.



(A) Mapas de la SN, FPN y DMN. (B) Acción central para la SN en el mapeo anormal de hechos externos e internos destacados conduciendo a interacciones temporales alteradas con la FPN y la DMN.

todas las funciones cognitivas interactuando activamente. La organización funcional anormal de estas redes y la comunicación dinámica entre redes pueden ser la base de una amplia gama de síntomas psiquiátricos en el “modelo de triple red de psicopatología”.

Es importante señalar que, si esto fuera un incidente aislado no tendría mucha relevancia, sin embargo, en la esquizofrenia se acumulan experiencias de prominencia aberrante en el tiempo, sin una clara razón o explicación para el paciente, y ello llevaría al desarrollo psicótico, específicamente por la persistencia de esta experiencia desde días hasta años (López-Silva & Abarca, 2023).

Otras consecuencias de estas alteraciones, son el desajuste entre lo que se debe prestar atención y lo que se debe ignorar en el flujo continuo de estímulos sensoriales (Morris et al., 2013), ambas pueden alterar las señales de control en las redes del lenguaje y en la red de modo determinado (DMN), dando lugar al *lenguaje perturbado*.

Esta volatilidad de las redes neuronales inducida por la cascada recurrente de errores de predicción mediada por la DA, genera incertidumbre sobre el entorno y las operaciones sobre él. Las alteraciones en las redes de control cognitivo han surgido como un sello distintivo de la psicopatología de la esquizofrenia. Con todo esto se avanza en el conocimiento de cómo los errores en las redes de control cognitivo contribuyen tanto a la psicopatología como a la disfunción cognitiva en la esquizofrenia (Mennon et al., 2023). Además, hay evidencias neurofarmacológicas nuevas que vinculan que la neurotransmisión glutamatérgica reducida contribuye específicamente a sacar conclusiones precipitadas y a un razonamiento probabilístico entorpecido provocando la sobre ponderación sensorial en los pacientes con esquizofrenia (Strube et al., 2020).

Sin embargo, en las clasificaciones diagnósticas actuales este proceso característico de prominencia anormal en los pacientes, de tanta importancia para la psicopatología descriptiva o semiología, no se alude y se malinterpreta o se interpreta como ansiedad o depresión. La tradición fenomenológica actual revitaliza estas alteraciones de la auto experiencia, considerando la concepción bleuleriana de la esquizofrenia (Rodríguez-Testal et al., 2022).

Su presencia es factible de encontrar en los adolescentes, aunque en menor medida e intensidad de lo observado en los esquizofrénicos y se ve, además, en consumidores de cannabis natural y cannabinoides sintéticos.

El uso del término PA, que vincula la enfermedad con la neuroquímica, nos empuja hacia dar una mejor explicación a nuestros pacientes. Los relatos que vinculan los niveles de explicación de lo hallado en lo cognitivo

y lo fenomenológico ayudan para desmitificar la naturaleza aterradora de lo psicótico para los pacientes y sus cuidadores (Fletcher, 2017).

Además, una comprensión más segura que estaría avalando una gran parte de las hipótesis, puede mejorar la relación terapéutica entre el paciente y el profesional y promover enfoques psicoterapéuticos en lugar de disminuirlos.

Varias investigaciones sostienen que habiendo alteraciones en la inferencia ellas podrían ser la base tanto de los delirios como de las alucinaciones y se ha demostrado que la sintomatología delirante está también relacionada con el “sacar conclusiones precipitadas” (JTC) (Dudley & Over, 2003; Evans & Averbek, 2015), y esto se puede detectar en los esquizofrénicos u otras psicosis con ideas delirantes (Freeman et al., 2008; Garety & Freeman, 2013). Habiendo un estado de ánimo delirante o en los trastornos delirantes, se conforma una anomalía de la capacidad de procesamiento de la información que afecta otras decisiones, como también el comportamiento. Por ello, los pacientes con delirios presentan el sesgo de “sacar conclusiones precipitadas”.

Una investigación reciente sugiere que el sesgo de razonamiento (JTC) en la psicosis sería una manifestación, o una consecuencia, del deterioro en la cognición. Como corolario, se considera el JTC como un probable marcador de rasgo ya que hay evidencia de un patrón de respuesta JTC en los estados pre delirantes y en familiares de primer grado (Van Dael et al., 2006), por ello se lo ha propuesto como un componente consistente de rasgo en la esquizofrenia (Falcone et al., 2015). En la población general, el sesgo JTC está relacionado con las PLE (Tripoli et al., 2021).

El *reconocimiento de la cara de uno mismo* es un indicador importante de la autoconciencia explícita y este reconocimiento está afectado en la esquizofrenia (Bortolon et al., 2016).

Pasar largos periodos de tiempo frente al espejo es muy común en la adolescencia. Son parte de una movilización narcisista y escópica como medida para la excitación de los impulsos puberales. Para los adolescentes más vulnerables la contemplación frente al espejo puede tomar la forma del *signo del espejo* y hacer temer el embate de un proceso psicótico (De Luca et al., 2019).

El *Diccionario Médico de la Academia de Medicina* (Francia 2024) dice, “esta alienación de la imagen especular que se encuentra en los períodos psicóticos fértiles, especialmente esquizofrénicos, refleja despersonalización y pérdida de identidad”. Los familiares de los pacientes a menudo describen que éste pasaba largo tiempo frente al espejo mirándose (“signo del espejo” o “signe du miroir”, P. Abeley (1927), F. Achille-Delmas (1929) (Sandsten et al., 2020).

Este signo puede reflejar experiencias subjetivas preocupantes tales como no reconocerse a sí mismo, detectar cambios morfológicos corporales, etc. (algunos pacientes tienden a evitar los espejos por completo). Desde el primer informe del “signo del espejo” se han publicado varios estudios empíricos sobre una variedad de anomalías en el comportamiento y el autorreconocimiento en el espejo de pacientes con esquizofrenia (Vucinovich & Medina, 2015). Una mayoría de pacientes tienen dificultad para verbalizarlo dando lugar a quejas características, aunque vagas, como un sentimiento de extrañeza o de no estar realmente presente (Fonseca-Pedrero et al., 2015).

A partir del estudio de las funciones cognitivas se dio paso al estudio del *procesamiento visual* y con ello comenzó a pensarse la relación entre lo verbal (WM) y la imagen-objetos (procesamiento de imágenes-objetos en el campo visual), luego de encontrar evidencias de que hay áreas cerebrales compartidas e implicadas simultáneamente en ambos procesos.

En una revisión (Silverstein & Keane, 2011) sobre visión y esquizofrenia, la visión es concebida como un dominio cognitivo diferente al lenguaje, aunque se encuentren emparentados. El llamado “pensamiento visual” proporciona una construcción cognitiva del entorno y del ambiente apoyado en rasgos concretos del objeto percibido “en las propiedades físicas del estímulo”, mientras que, en otro dominio de la cognición como el lenguaje, las relaciones entre los componentes serían más abstractas por su esencia eminentemente simbólica.

Respecto a la visión, en esquizofrénicos, se ha observado la alteración del sistema magnocelular que involucra a la retina, el cuerpo geniculado y la corteza visual, todos relacionados con la visión periférica (Joe et al., 2018). El procesamiento visual periférico es esencial para reconocer y valorar el contexto y la escena en la que se presenta el objeto, así como es indispensable para orientar los movimientos oculares hacia objetos relevantes contextuales, el mismo se encontraría alterado en los pacientes esquizofrénicos.

Ese vínculo entre los problemas de la visión y la esquizofrenia está bien establecido; nada menos que el 62 % de los pacientes adultos con esquizofrenia experimentan distorsiones visuales que implican la forma, el movimiento o el color (Phillipson & Harris, 1985; Silverstein et al., 2020). Cabe preguntarse ¿estas alteraciones visuales son causales del signo del espejo?, e incluso al tener esta dificultad ¿aumentan las posibilidades del incremento de las percepciones aberrantes? Los estudios sobre ceguera al nacer encontraron que ninguno desarrolló esquizofrenia (Morgan et al., 2018), podría ser que aquellos que son ciegos desde el nacimiento no pueden haber tenido ninguna visión de su entorno por lo que no sufren ninguna de las posibles consecuencias, como por ejemplo, la



necesidad de ideas delirantes para la interpretación de cualquier deformación. Habría que pensar que la persona con esas alteraciones oculares tiene, además, una vulnerabilidad para el desarrollo del trastorno. Son aún consideraciones que no están totalmente definidas y hay que develar. Los *déficits de la cognición social* (CS) del paciente muestran una fuerte conexión con los resultados del mundo real, de la comunidad y el funcionamiento social, dificultando el mantenimiento de las relaciones individuales y generales. Hay muchas investigaciones que muestran las evidencias de los déficits metacognitivos en la esquizofrenia (Lysaker et al., 2019). El trastorno del pensamiento formal, manifestado por un lenguaje desorganizado, como se ha mencionado, ha demostrado que se encuentra asociado con la reducción de la capacidad metacognitiva. Esta disminución metacognitiva está relacionada con *la menor conciencia de la enfermedad (insight)* o *percepción deficiente de la misma*, suceda tanto en las fases tempranas o posteriores de la evolución del cuadro (*ver Figura 7*) (Lysaker et al., 2018; Konstantakopoulos, 2019).

El *deterioro de la metacognición* es una característica importante del cuadro y, en los últimos quince años, el tema ha evolucionado hasta convertirse en un área de estudio en crecimiento. Además, hay un acentuado interés en los tratamientos potenciales para mejorar la metacognición en la esquizofrenia, porque la pérdida de la capacidad metacognitiva es un componente de la fragmentación que se encuentra en la base del síndrome y entonces un tratamiento psicosocial que aborde estos déficits bien podría representar un avance sustancial en cómo tratar las causas linderas y maleables del deterioro. Lysaker et al. (2010) demostraron que la metacognición está fuertemente asociada con la cognición social y el desempeño laboral. Estudios comparativos realizados por investigadores han demostrado que los pacientes con esquizofrenia tienen un bajo nivel de metacognición, lo que significa que tienen dificultades para formar ideas complejas sobre sí mismos y el mundo y también una función social deteriorada (Popolo et al., 2017).

**Figura 7.** Un déficit en la metacognición conlleva un menor *insight* o conciencia de enfermedad.



Es interesante el hallazgo de que hay niveles alterados de oxitocina en los déficits metacognitivos, orientando a una probable asociación causa-efecto (Aydin et al., 2018).

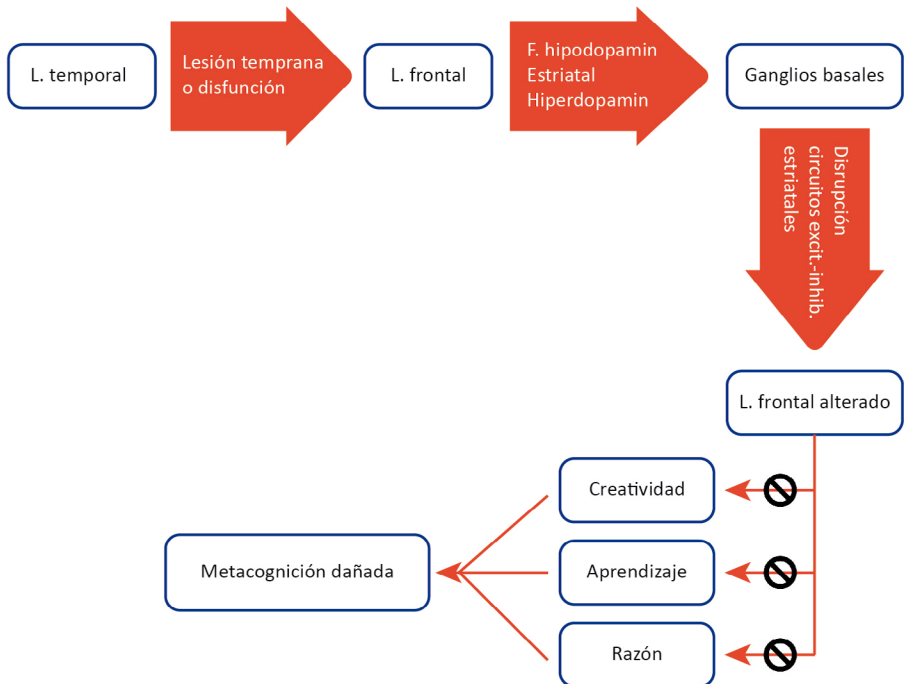
La metacognición como proceso cognitivo se ha estudiado en diferentes contextos para determinar las diferentes interacciones que puede tener con otros dominios de la cognición o síntomas de la esquizofrenia (*ver Figura 8*) (Siever & David, 2020).

Así resulta que los déficits metacognitivos conducen a una función social deteriorada y están muy asociados con una peor autoconciencia y anosognosia.

Hasta la fecha, se ha demostrado que la metacognición influye en el desempeño laboral, la memoria autobiográfica, la motivación, la gravedad de los síntomas y la cognición social, y han puesto de relieve cómo los síntomas de la esquizofrenia interactúan con la metacognición (Lungu et al., 2023).

Asimismo, la *falta de conciencia de enfermedad* es considerada otro síntoma notable en todo el espectro y aunque no se expresa universal y uniformemente en todos los pacientes se encuentra entre las manifestaciones más comunes.

**Figura 8.** Fisiopatología de la esquizofrenia y su relación con la metacognición (Adaptado de Siever et al., 2020).



Esta falta de *insight* ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes (Lehrer & Lorenz, 2014), siendo una de las razones por la que las personas se niegan a realizar tratamientos ya que no creen tener algo malo que lo justifique. En muchos casos, en los comienzos, el paciente parece tener conciencia del disturbo, quejándose de que sus pensamientos se dificultan, que tiene problemas para conservar alguna idea y el engorro para pensar lo que necesita y/o quiere (Huber, 1995; Nicolò et al., 2012).

En el estudio de la CS se ha informado que hay pacientes con esquizofrenia (como también en el TOC) que reconocen su enfermedad mental pero no están convencidos de ello, sugiriendo esto que aún con la autorreflexión conservada ello no es suficiente para considerar que reconocen la enfermedad mental que presenta. La miríada de consecuencias negativas de esta alteración exige que los médicos y los investigadores intenten lograr una mejoría en la misma y así moderar la falta de conciencia en la esquizofrenia (Leonhardt et al., 2016).

En la esquizofrenia, *la teoría de la mente* (ToM) está alterada (Pineda Alhucema 2011; Scherzer et al., 2012).

Funcionalmente se ha encontrado que las regiones de la red de mentalización, y los estudios de neuroimagen, sugieren que hay redes involucradas a gran escala en la ToM (Monticelli et al., 2021): la red mentalizadora y el sistema de neuronas espejo juegan papeles diferentes y a su vez complementarios en el procesamiento de nuestras intenciones sociales. Aún se sigue estudiando como interviene el sistema de neuronas espejo, el mismo se activaría al observar las acciones de los demás y la red de mentalización se acciona cuando las intenciones de los demás no se pueden deducir de las señales visomotoras disponibles y entonces se infieren mentalmente (Arioli & Canessa, 2019; Qin et al., 2023).

Hay estudios recientes argumentando que el sistema de neuronas espejo es una infraestructura con bajo nivel en ToM, y que los niveles más altos de la ToM involucran a circuitos que son más complejos que incluyen los mecanismos de la *imaginación* y la *memoria* (Gorgan Mohammadi & Ganjatabesh, 2024).

Hay que tener presente que la disfunción de la ToM en la esquizofrenia se observa durante los episodios agudos, la remisión del cuadro y también entre episodios, considerándose, entonces, como *marcador de rasgo* y, por ello, los déficits de ToM podrían considerarse como un deterioro fenotípico (Davidson et al., 2018; Tikka et al., 2029).

Al estar alterada la ToM el paciente lee la realidad de los demás y las circunstancias con un prisma modificado por esa alteración y casi siempre

saca conclusiones erróneas (Kronbichler et al., 2019), al hacerlo genera conductas patológicas (toma de decisiones) que pueden o tienen consecuencias perjudiciales para él como para aquellos que lo rodean.

Para poder profundizar en las bases del problema las investigaciones han encontrado que la “red de predicción” (Siman-Tov et al., 2019) se superpone en gran medida con regiones que tienen desconexión cerebelosa (Van Overwalle et al., 2020; Park et al., 2021). Es por demás interesante ver las correlaciones significativas existentes entre *la conectividad funcional cerebelosa intrínseca anormal* y *el rendimiento de la ToM* (las redes de mentalización) en el primer episodio psicótico, sugiriendo esto que ciertos síntomas de esquizofrenia pueden ser una respuesta cognitiva a la desconexión en esta red y hay cada vez más estudios de neuroimagen mostrando alteraciones estructurales y funcionales en las regiones del “cerebelo social” (Li et al., 2013; Kong et al., 2024). Aún quedan vacíos clave por llenar que puedan dilucidar cómo las disfunciones en la red de predicción pueden manifestarse como deficiencias cognitivas de la esquizofrenia, pero aun así estos hallazgos van abriendo las posibilidades causales y la confección de recursos terapéuticos para mejorarlos. La ToM es un objetivo importante de tratamiento de la CS para mejorar el funcionamiento del mundo real en la esquizofrenia (Bora et al., 2020). Se alienta en las investigaciones futuras estudiar la relación entre la desconectividad cerebelosa y los déficits cognitivos sociales empleando métodos y tareas que se alineen más con la anatomía y el papel funcional del cerebelo.

La *empatía* es una construcción compleja constituida por una variedad de factores fisiológicos, cognitivos y afectivos (Bonfils et al., 2017). Los déficits empáticos se han observado ampliamente en la esquizofrenia, en especial en el reconocimiento de las emociones, exteriorizando una carencia de resonancia con los hechos y las circunstancias que ocurren en su medio ambiente. Una comunicación interpersonal exitosa depende de que los que intervienen en la conversación puedan expresar y percibir contenidos diferentes a través de los mensajes verbales o no verbales.

La *pragmática*, rama de la lingüística que tiene en cuenta la relación entre el lenguaje y su contexto, incluida la interpretación correcta de los contenidos no literales, juega un papel significativo en esta actividad empática (Bambini et al., 2016).

Los estudios empíricos centrados en el lenguaje han demostrado un deterioro severo de las habilidades pragmáticas (como la capacidad de comprender el humor, la ironía y las metáforas) en pacientes con esquizofrenia.

Además, los déficits pragmáticos se correlacionan negativamente con el funcionamiento social global, contribuyendo claramente a dificultar la interacción social (Lucarini et al., 2020).

Asimismo, existe una fuerte conexión entre estas dificultades de comunicación y la llamada “hiposintonía” (Stanghellini et al., 2017) con los demás, es decir, la incapacidad/discapacidad de captar intuitivamente las reglas no escritas de las interacciones sociales, tan frecuente de observar en los pacientes esquizofrénicos.

Todo esto se incrementa por la *alteración de la prosodia afectiva* (reconocimiento de las emociones a partir de la voz, que se transmite con cambios en el tono, el volumen, el timbre, la velocidad y las pausas del habla).

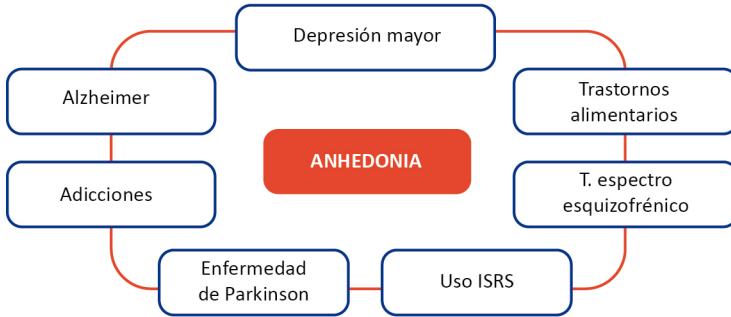
Todo lo anterior, tan dificultado en la esquizofrenia y otras psicosis, es factible de observar en los escollos significativos de la comunicación interpersonal, consecuencia de lo mencionado (Couture et al., 2006), por ello la esquizofrenia también se ha descrito, tradicionalmente, como un trastorno de la comunicación (Dörr-Zegers, 2016).

En el ámbito psicológico se ha postulado que los déficits en el reconocimiento de las emociones pueden servir como mecanismo de defensa, protegiendo a la persona con esquizofrenia de expresiones negativas excesivas que se pueden encontrar relacionadas con el estigma de la enfermedad mental (Hasson-Ohayon et al., 2017).

Clínicamente, los resultados sugieren que las intervenciones cognitivas sociales pueden optimizar la situación al enfocarse en los déficits en el reconocimiento y la interpretación de estados emocionales y, además, que las intervenciones metacognitivas (especialmente dirigidas a la autorreflexión) podrían servir para reforzar el desempeño empático (Lysaker et al., 2019; Bonfils et al., 2020).

La anhedonia tiene una presencia incuestionable en la psicosis. La *anhedonia*, refleja déficits en la capacidad hedónica y está estrechamente relacionada con los constructos de valoración de recompensas, toma de decisiones, anticipación y motivación. Desde que T. Ribot (1897) la denominara como anhedonia su consideración es y ha sido estimada como un síntoma importante. Aunque durante el siglo XIX y antes, hubo cierto interés en la incapacidad para experimentar placer, ha sido en los últimos 40 años cuando este fenómeno ha sido atribuido a patologías psíquicas. Se considera que es un síntoma transdiagnóstico y además de la esquizofrenia es necesario dejar en claro que la anhedonia se puede hallar en varios trastornos psiquiátricos: TDM, Parkinson, T. Alimentarios, consumo de sustancias, adicciones, Alzheimer (*ver Figura 9*).

Figura 9. Diferentes cuadros en los que se puede observar anhedonia.



A veces la anhedonia es resultado de la medicación (p. ej. ISRS) y en estos casos al cambiar la misma también se atenúa o desaparece la sintomatología. Una buena descripción del estado de anhedonia se encuentra en la letra de “Anhedonia” de Charly García: “No siento nada, solo el eco de mis pensamientos en la calle desierta. Las maletas permanecen cerradas, y mi corazón, también. El tiempo vuelve a pasar, pero no hay primavera en anhedonia. El tiempo vuelve a llorar, pero no hay primavera en anhedonia”. La anhedonia autoinformada es observada antes de la psicosis declarada y se la asocia con un riesgo clínico alto para el desarrollo de trastornos del espectro esquizofrénico. Su prevalencia varía desde el 41 %, utilizando cuestionarios, hasta más del 80 %, cuando se evalúa a través de entrevistas clínicas (Schürhoff et al., 2003).

La anhedonia en la esquizofrenia es un fenómeno multifacético que involucra tanto variaciones de estado transitorias como características de rasgos duraderos. Comprender estos componentes puede orientar las intervenciones y mejorar la calidad de vida de los afectados por este trastorno. Se considera que los déficits en el placer pueden ser:

- **Anticipatorio:** déficit para pensar en el disfrute o el placer en el futuro, déficit en las expectativas de obtener placer de una actividad comúnmente placentera. Se piensa también, que hay un déficit en la memoria, ya que puede recordar el último ejemplo de una deliciosa comida y no recordar haber experimentado placer significativo.
- **Consumatorio:** incapacidad para sentir realmente placer en respuesta a un estímulo agradable vivido; se experimenta en respuesta directa a estímulos y experiencias específicas.

En la esquizofrenia hay un *déficit del placer anticipatorio*, menor placer anticipatorio para actividades futuras y por esta razón la merma en las actividades dirigidas a objetivos (Watson & Naragon Gainey, 2010).



Al estudiar el placer consumatorio se encontró que los pacientes no tuvieron diferencias con los controles sanos (Buck & Lysaker, 2013; Kryzanski et al., 2022), a esta disociación entre el placer consumatorio y el anticipatorio en la esquizofrenia se la conoce como *paradoja de la anhedonia del agrado-deseo* y se considera que es específica del trastorno esquizofrénico (Strauss & Cohen, 2018), un fenómeno al que Bleuler se refería como *ambivalencia emocional* (Bleuler, 1911).

Una consecuencia de la anhedonia anticipatoria es el distanciamiento de los contactos sociales (anhedonia social) relacionado estrechamente con la disfunción social (Cieslak et al., 2015; Abel et al., 2023).

La anhedonia anticipatoria en la esquizofrenia se considera que puede ser parte de la dimensión clínica “apatía-avolición” (Sagud et al., 2029) y pudiera ocurrir que al asistir a la persona se confunda a esta última con anhedonia.

Aunque en la superficie puede parecer que TDM y esquizofrenia comparten un deterioro hedónico común, existen diferencias clínicas y neurobiológicas entre ambos trastornos.

En la actualidad las investigaciones sugieren que la anhedonia puede considerarse un síntoma clínico resultante del déficit subyacente en los circuitos de recompensa (Zhang et al., 2017; Lambert et al., 2018) ya que, p. ej. en la esquizofrenia, existe una interacción sinérgica entre déficits de la neurocognición y procesamiento de la recompensa (Robison et al., 2020).

También puede considerarse que la anhedonia en la esquizofrenia estaría impulsada más por deficiencias neurocognitivas en la representación de la valoración de la recompensa que por los déficits hedónicos en respuesta a saborear las recompensas en el momento (Liang et al., 2022).

Además, se ha detectado una mayor frecuencia de anhedonia durante la fase crónica de la esquizofrenia que durante la fase temprana de la enfermedad (Strauss & Cohen, 2018).

Las citoquinas pueden afectar la neurotransmisión de DA, que media varios aspectos del comportamiento anhedónico, asimismo hay una desregulación del glutamato y la serotonina implicadas en la misma.

Por lo demás, la anhedonia comparte influencias genéticas a través de las múltiples categorías diagnósticas, y el riesgo genético de anhedonia también influye con el procesamiento de la recompensa y el placer.

Por lo tanto, los factores genéticos e inflamatorios, compartidos, pueden contribuir a las alteraciones comunes en las vías de recompensa y aversión, lo que puede dar como resultado la sintomatología anhedónica en pacientes con esquizofrenia y depresión (Liang et al., 2022).

Desde una perspectiva transdiagnóstica, comprender los mecanismos neuronales subyacentes a la anhedonia en pacientes con trastornos psiquiátricos puede ayudar al desarrollo de estrategias de tratamiento e intervención más específicas y eficaces.

Anteriormente se mencionó *la apatía*, la misma es parte sustancial del trastorno del espectro esquizofrénico y está configurada dentro de los síntomas negativos del síndrome. De hecho, E. Bleuler informó que las personas con esquizofrenia tenían rostros inexpresivos, eran apáticas y carecían del deseo de actuar por iniciativa propia o a petición de otro.

Se la define como una reducción de la motivación y, la iniciación y persistencia de un comportamiento dirigido a un objetivo donde las emociones y los pensamientos que lo acompañan también pueden verse afectados. Está asociada con mala calidad de vida y con efectos adversos para el funcionamiento en la vida real a lo largo de las fases de la enfermedad, superando los deterioros causados por otros síntomas negativos (Strauss & Cohen, 2018). Además, genera una mala adaptación social premórbida durante la infancia, déficits en el funcionamiento ejecutivo y la abstracción-flexibilidad, y se la observa con más frecuencia en el género masculino (Lyngstad et al., 2020; Strauss et al., 2020). Se considera que es común en los casos de primer episodio de esquizofrenia, y en una proporción aún mayor en aquellos con alto riesgo de esquizofrenia (Sauvé et al., 2029), que desarrollen o no el síndrome completo. Asimismo, es plausible que sea un determinante de la disminución de la producción de habla, reducciones en la expresión facial y vocal de la emoción (afecto embotado), movimientos lentos, merma de la búsqueda de actividades placenteras o la capacidad de disfrutarlas y participación limitada en interacciones sociales (asocialidad) debido a un sustrato amotivacional común (Strauss et al., 2021). La prevalencia de la apatía, en esquizofrenia, puede superar el 50 % (Fervaha et al., 2015); en el primer episodio de psicosis (FEP) del 28 % y en la psicosis de episodios múltiples un 73 %. Evidencias recientes indican que el retraso en el primer tratamiento es un factor de riesgo de apatía tanto al principio como más tarde en el curso de la enfermedad (Lyngstad et al., 2023).

Aunque se han sugerido vías únicas subyacentes al desarrollo de la apatía, la base para el desarrollo de la apatía se superpone en parte con la base de otros síntomas experienciales. Los mecanismos relevantes pueden incluir procesos erróneos de motivación y recompensa, deterioro cognitivo, creencias desmotivadoras, alteraciones de la individualidad y la autonomía, y un optimismo disminuido a nivel de rasgo que causa bajas expectativas de resultados positivos.

Si bien las conceptualizaciones de la apatía varían, existe un acuerdo general en la mayoría de las definiciones (como la mencionada anteriormente), de considerarla una subestructura triádica de la apatía, que incluye las dimensiones cognitiva, conductual y emocional (Raffard et al., 2019):

- Emocional-afectivo: pérdida de la emoción espontánea como respuesta a estímulos o eventos positivos o negativos.
- Cognitiva: pérdida o disminución cognitiva hacia objetivos como, ideas espontáneas o ideas estimuladas por el entorno, curiosidad por la rutina y por nuevos eventos (tareas desafiantes, noticias recientes, oportunidades sociales, asuntos personales/familiares y sociales).
- Conductual: disminución de la conducta autoiniciada o estimulada por el entorno tales como iniciar una conversación, realizar tareas básicas de la vida cotidiana, participar en actividades sociales y ocupaciones, éstas últimas han sido agrupadas a su vez en dos dimensiones: amotivación-asocialidad y expresividad disminuida (Strauss et al., 2013).

En cuanto a los componentes cognitivos subyacentes, se ha demostrado que la apatía se relaciona con déficits cognitivos en la FE (Konstantakopoulos et al., 2011), el deterioro de la WM y de la memoria episódica (Raffard et al., 2016), asimismo muestra síntomas clínicos como son la sintomatología positiva o el estado depresivo (Kirkpatrick, 2014).

Consecuentemente se la ha asociado con la disfunción para el procesamiento de la recompensa, la toma de decisiones y la anticipación para las recompensas (Kim & Barch, 2014). Se conoce que la cognición deteriorada y específicamente la WM están muy vinculadas con mayor riesgo de apatía general severa; todo lo cual deberá tenerse en cuenta en las indicaciones terapéuticas a implementar. El uso de la comprensión de los mecanismos cognitivos y neurales de la motivación a partir de estudios preclínicos de neurociencia será crucial para desarrollar y refinar tratamientos específicos para la apatía (Costello et al., 2014).

En la esquizofrenia hay un enorme interés e investigación en las alteraciones de la *Codificación Predictiva* (CP) (Rao & Ballard, 1999) o *Procesamiento Predictivo*. De acuerdo con la teoría de la codificación predictiva, el psiquismo se dedica constantemente a predecir sus próximos estados y a refinar estas predicciones a través de señales de error. Los modelos de codificación predictiva se desarrollaron por primera vez a fines de la década de 1990 y desde principios de la década de 2000 en adelante. K. Friston desarrolló ampliamente la teoría y sus fundamentos matemáticos (particularmente relacionándola con la teoría bayesiana del cerebro). El modelo de inferencia bayesiano muestra relaciones condicionadas de probabilidad y causalidad entre variables de que ocurra un evento, partiendo de

sucesos ya conocidos que se relacionan con sucesos del momento. Con esta teoría la psicosis sería el resultado de una merma de la precisión en la CP pronosticada y su cotejo con los datos sensoriales que ingresan, pudiendo generar inferencias desfavorables. En la esquizofrenia resulta que los errores de predicción de bajo nivel (espera resultados por hechos inciertos e impredecibles, pero aun así hace esas predicciones anómalas con convicción [alta confianza habiendo alta incertidumbre]) (Smith et al., 2021) están sobreponderados. Estos *errores de predicción* llevarían a tratar aspectos circunstanciales sensoriales como “coincidencias sospechosas” que necesitan una explicación, de allí que se elaboran modelos que contienen creencias extrañas (delirantes) que pueden permanecer a lo largo del tiempo. Por ejemplo, cuando hay errores en la predicción propioceptiva (información del movimiento corporal) sobre exagerados pueden llevar a ideas delirantes/delirios (le indicarían que el cuerpo está siendo controlado por otros).

El hallazgo de la red predictiva podría ser importante en el contexto clínico ya que la inestabilidad clínica provendría de las alteraciones en la producción de señales de error de predicción (Constant et al., 2020). A pesar de que se ha prestado relativamente poca atención a las cuestiones de la salud mental y el bienestar desde la perspectiva del *procesamiento predictivo*, en los últimos años se han abordado propuestas dentro de este marco que, por su naturaleza vanguardista, pueden resultar muy enriquecedoras. Miller et al. (2022) proponen que para ser mentalmente sano “un organismo debe ser un buen predictor de las causas ambientales y corporales de sus estados sensoriales, ajustando su comportamiento para mantener la homeostasis en cada momento”. Además, plantean que la rigidez cognitiva y corporal del organismo *conduce a la patología*, y que la regulación de la acción basada en la valencia (sentido positivo o negativo) de los estados afectivos es clave para evitar patrones rígidos de pensamiento, sentimiento y acción.

Es indudable que el *trastorno del movimiento*, hipoquinesia/hiperkinesia, así como el funcionamiento sensoriomotor y psicomotor en el espectro psicótico ha ganado un mayor grado científico y relevancia clínica como un componente intrínseco del proceso patológico de los mismos (Walther et al., 2020).

Kendler contrastó las descripciones tempranas y más modernas de la esquizofrenia y observó que, si bien las conductas motoras anormales ocupaban un lugar destacado en las concepciones diagnósticas en la primera mitad del siglo XX, estos signos se descuidan casi por completo en los sistemas operacionalizados más modernos (Kendler, 2016).

Este cambio probablemente se debió a la llegada de la medicación antipsicótica a mediados del siglo XX, cuando los efectos secundarios motores característicos comenzaron a enmascarar anomalías del movimiento “espontáneo” y los investigadores y profesionales recurrieron en su lugar a los síntomas extrapiramidales y la discinesia tardía. Como resultado, la patología motora desapareció como característica central de la psicosis durante más de cincuenta años. Sin embargo, una nueva generación de investigación centrada en familiares biológicos, pacientes sin medicación previa y diseños de investigación prospectivos de alto riesgo, ha renovado el enfoque en la función motora (Walther & Mittal, 2017). Estos avances se complementan con la evidencia acumulada que sugiere que, si bien algunas anomalías motoras pueden resultar exclusivas de la psicosis, los fenómenos del movimiento pueden ser muy relevantes incluso si no son específicos de un trastorno en particular.

La *desaceleración psicomotora* es una de las anomalías motoras más frecuentes en los trastornos del espectro de la esquizofrenia, afectando los comportamientos motores finos y gruesos como, la escritura lenta, marcha lenta, postura absurda, aumento del balanceo, disminución del habla, de la expresión facial y gestual. Los estudios realizados en la década de 1990 destacaron por primera vez que el desarrollo motor anormal y retrasado del período premórbido caracterizaba a los bebés y niños pequeños que luego desarrollaron esquizofrenia (Walker & Lewine, 1990). Después de este trabajo, los investigadores evaluaron a individuos de alto riesgo clínico y observaron que la actividad motora inusual (p. ej., discinesias espontáneas) es característica y, además, predictiva de la aparición final.

Hay que tener en cuenta que los trastornos psicóticos se caracterizan por numerosos subtipos de anomalías transdiagnósticas del movimiento (p. ej., fuerza de agarre, signos neurológicos suaves, movimientos oculares). A diferencia de varios síntomas psicóticos destacados, las conductas motoras anormales son marcadores fácilmente observables, que añaden rigor a la evaluación clínica tradicional y proporcionan una herramienta potencialmente valiosa para una evaluación y un seguimiento más amplios, al tiempo que se mantienen estrechamente vinculados a los mecanismos subyacentes.

Conjuntamente con la desaceleración psicomotora, el parkinsonismo y la catatonía son trastornos del movimiento hipocinético, todos los cuales están asociados con la poca actividad física y el comportamiento sedentario en la esquizofrenia (Nuoffer et al., 2022).

Además de los déficits en la ejecución motora, hay *procesos cognitivos* que se ven particularmente afectados por esta causa como, por ejemplo, la

planificación y la selección de respuestas (Osborne et al., 2020). Actualmente se considera al PS (*Slowing Psychomotor*) como una alteración de la planificación y ejecución de las acciones y, también con malos resultados neuropsicológicos y funcionales (Nadesalingam et al., 2023).

Comprender el dominio sensoriomotor en la esquizofrenia puede tener implicaciones más amplias (transdiagnósticas) y necesarias de conocer (Waddington, 2020). El prestar atención a las anomalías motoras nos puede informar sobre el riesgo individual, el curso y los efectos del tratamiento en la psicosis. A medida que la disfunción motora sigue beneficiándose de una mayor atención en nuestro campo, la aplicación clínica debería estar a la vanguardia de estos esfuerzos (Mittal Walther, 2019). En esta línea, los avances recientes en evaluaciones motoras instrumentales o automatizadas prometen mejorar drásticamente la precisión y el alcance de las evaluaciones de anomalías motoras.

Al incorporar, previamente, el movimiento en la esquizofrenia, se desarrollará ahora un acercamiento a la *catatonía*. El mayor interés por las manifestaciones motoras de los trastornos psiquiátricos comenzó a mediados del siglo XIX, Griesinger hizo una distinción entre los movimientos anormales que eran producto del cuerpo y los que eran procesos inconscientes (Berrios & Markova, 2018). El término catatonía fue acuñado por Karl Kahlbaum en 1874, quien describió una fase temprana de alternancia entre la excitación y el estupor, seguida de una fase de movimientos cualitativamente anormales (Kendler, 2020), aunque hubo otros autores del siglo XIX que habían descrito fenómenos similares. Actualmente, se estima que entre las personas con esquizofrenia entre el 7,6 % y el 20 % tienen catatonía (Rosebush & Mazurek, 2010).

Se la conoce como un síndrome psicomotor, con síntomas que van desde la inhibición hasta la agitación, con alteraciones prominentes de la volición y, en casos graves, desregulación del sistema nervioso autónomo.

Las alteraciones de la voluntad condujeron a clasificarla como un subtipo de esquizofrenia, pero los cambios en la nosología reconocen que también hay una alta prevalencia en los trastornos del estado de ánimo, superposición con el delirio y comorbilidad con patologías médicas (Walther & Strik, 2012).

A partir de la década de 1990, como se mencionó anteriormente, la noción de desaparición de la catatonía dio paso a su inesperado resurgimiento y la última década ha sido testigo del aumento meteórico en el ritmo de la investigación, y los hallazgos recientes están remodelando drásticamente la comprensión y enfoque hacia este disturbo psiquiátrico.

La naturaleza multifactorial de la catatonía abarca componentes epidemiológicos, históricos, fenomenológicos, genéticos, inmunológicos y neu-



robiológicos, lo que representa un desafío formidable, pero también una oportunidad para desarrollar marcadores diagnósticos e intervenciones terapéuticas innovadoras.

Los últimos hallazgos guiaron hacia una comprensión holística y más matizada de la catatonía y llevaron a que la catatonía se incluyera en los manuales diagnósticos como un diagnóstico separado en las clasificaciones (Hirjak & Northoff, 2024).

Los trabajos sobre la catatonía en el espectro de esquizofrenia han encontrado la existencia de alteraciones cognitivas en la WM, la velocidad de procesamiento y el aprendizaje visual (Dean et al., 2020). El incremento de su gravedad está asociado con la mayor perfusión del área motora suplementaria bilateral (SMA), con un patrón de reducción de la densidad de la sustancia gris (vs. controles sanos), habiéndose encontrado una pérdida importante de la misma en las cortezas frontal e insular. Esta hiperperfusión en estado de reposo de la SMA puede ser un marcador de catatonía en la esquizofrenia y es altamente compatible con la desregulación del sistema motor que afecta, particularmente, las áreas premotoras.

La nueva visión sobre la catatonía, en el espectro esquizofrénico, considera que es una construcción multidimensional en la que la disfunción de los procesos motores, afectivos y conductuales ocurren en paralelo en distintos sistemas neuronales (Hirjak et al., 2020).

Los estudios de fMRI sugieren que las anormalidades sensoriomotoras están relacionadas con la disfunción de la red cerebelo-tálamo-cortico-cerebelosa (Hirjak et al., 2021), siendo probable que los territorios de la red motora sean diferentes entre los pacientes con problemas volitivos como el negativismo y los pacientes con inhibición motora pura.

Aunque no es exclusiva de la esquizofrenia, es importante considerarla aquí, ya que es un estado de suma gravedad, que requiere tener presente para hacer un diagnóstico adecuado y tratarlo de la misma forma. Es conveniente tener en cuenta que la catatonía es un síndrome que tiene alta prevalencia en aquellos que no han recibido tratamiento antipsicótico (Colomer, 2010).



## CONCLUSIÓN

Recientemente, con los estudios de fMRI (Voinescos et al., 2024), se ha propuesto que los dominios cognitivos sociales y no sociales son endofenotipos candidatos para la esquizofrenia, dadas sus asociaciones con los resultados funcionales. También se los ha identificado como objetivos de tratamiento prometedores.

En conjunto, los hallazgos a lo largo de la vida de la esquizofrenia sugieren ampliamente que los déficits cognitivos que se pueden observar desde la infancia son sólidos en las personas de Riesgo Ultra Alto que desarrollarán el trastorno desde el primer episodio de psicosis y, por ahora, para el resto del curso de la vida. Como es de pensar contribuyen a la naturaleza discapacitante de la esquizofrenia como también lo pueden ser para trastorno bipolar y la depresión psicótica a lo largo de la vida.

Para la actividad clínica, el DSM-5 aporta especificadores del perfil de gravedad de los síntomas en los trastornos psicóticos, incluyendo la “cognición deteriorada”, en el capítulo *Medidas de Evaluación* (APA, 2013).

La CIE 11 (Gaebel, 2012; WHO, 2021) en el capítulo sobre esquizofrenia u otros trastornos psicóticos primarios con especificadores de curso, proporciona especificadores de gravedad de síntomas algo similares incluido el deterioro cognitivo, que pueden coordinarse con los trastornos psicóticos respectivos.

La evaluación global del deterioro cognitivo es necesaria, valga la insistencia, y representa un paso adelante para, al menos, reconocer y juzgar la gravedad del deterioro cognitivo, evitando su descuido, que sigue representando un problema observado a menudo.

Sin una concepción psicopatológica que dilucide qué es la esquizofrenia, difícilmente la acumulación de datos contribuirá a un mayor entendimiento del fenómeno ya que de la misma forma en que los conceptos en psiquiatría sin datos experimentales quedan rengos, los datos sin conceptos son ciegos (Pérez-Álvarez et al., 2010).

Para finalizar, la psiquiatría y la psicología son disciplinas amplias y variadas que durante demasiado tiempo han estado limitadas por pugnas territoriales que de alguna manera no tienen sentido, el marco del trabajo conjunto es un paradigma útil que proporciona la vinculación de lo biológico con lo psicológico, el cerebro con la mente, a través de la conexión de diferentes niveles de análisis.

Estas aportaciones intentan colaborar para una mejor llegada a la persona asistida permitiendo una comprensión más amplia y rica de las experiencias y la subjetividad de nuestros pacientes.

**Agradecimientos:** *mi sincero agradecimiento al Prof. Juan Carlos Stagnaro por impulsar y estimular la producción de esta obra. A la Editorial Polemos por estar siempre al lado, aceptando y mejorando las propuestas que elaboramos. A Laboratorios Lepetit por su colaboración para editar estos trabajos. A Silvana Pujol y Verónica Ruíz por compartir esta tarea agregando más trabajo al que ya cotidianamente tienen. A quienes de una manera u otra nos acercan el estímulo. A Adriana, que, cotidianamente, está a mi lado y es parte sustancial de lo que desde aquí hacemos.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abel, D. B., Rand, K. L., et al. Do People With Schizophrenia Enjoy Social Activities as Much as Everyone Else? A Meta-analysis of Consummatory Social Pleasure. *Schizophr Bull*, 2023, 3, 49 (3): 809-822. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac199>
- Abeley, P. *El signo del espejo y más especialmente en la demencia precoz*. En *Alucinar y Delirar*, Tomo II, Stagnaro, J.C. editor. Polemos, Buenos Aires, 1998.
- Abplanalp, S. J., Lee, J., et al. A Bayesian Network Approach to Social and Nonsocial Cognition in Schizophrenia: Are Some Domains More Fundamental than Others? *Schizophr Bull*, 2023, 49(4):997–1006. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad012x>
- American Psychiatric Association. *Trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. DSM 5 Selections*. APA Publishing, Arlington VA, 2016.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth edition: DSM 5*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- Arioli, M., Canessa, N. Neural processing of social interaction: Coordinate-based meta-analytic evidence from human neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(13): 3712-3737. <https://doi.org/10.1002/hbm.24627>
- Aslinger, E.N., Lane, S.P., et al. The influence of narcissistic vulnerability and grandiosity on momentary hostility leading up to and following interpersonal rejection. *Personal Disord*, 2022, 13(3): 199-209. <https://doi.org/10.1037/per0000499>
- Aydın, O., Lysaker, P.H., et al. Associations of oxytocin and vasopressin plasma levels with neurocognitive, social cognitive and meta cognitive function in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2018, 270: 1010-1016. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.048>
- Back, M. D. *The Narcissistic Admiration and Rivalry Concept*. In: Hermann, A., Brunell, A., Foster, J. (eds) *Handbook of Trait Narcissism*. Springer, Cham, 2018. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-92171-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-92171-6_6)
- Ballesio, A., Zagaria, A. Q., et al. Perseverative Cognition and Psychotic-Like Experiences in Young Adults: A Cross-Lagged Panel Model. *Psychopathology*, 2023 ;56:397–402 <https://doi.org/10.1159/000528859>
- Bambini, V., Arcara, G., et al. The communicative impairment as a core feature of schizophrenia: frequency of pragmatic deficit, cognitive substrates and relation with quality of life. *Compr Psychiatry*, 2016, 71:106–20. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.08.012>
- Bayer, T. A., Falkai, P., et al. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: The basis of the “two hit hypothesis.” *J Psychiat Res*, 1999, 33(6), 543–548. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(99\)00039-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(99)00039-4)
- Berrios, G. E., Marková, I. S. Historical and conceptual aspects of motor disorders in the psychoses. *Schizophr Res*, 2018, 200:5-11. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.09.008>
- Binder, J. R., Desai, R. H., et al. Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies. *Cerebral Cortex*, 2009, 19: 2767—2796. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp055>
- Błazej, M., Szyszka, M., et al. Understanding pathways from narcissistic grandiosity to psychotic-like experiences: Insights from the network analysis. *J Psychiatr Res*, 2023, 166: 122-129.
- Bleuler, E. Ambivalencia. *Inventión y presentación del término por Eugen Bleuler. Informe de 1911 de la conferencia de 1910 y publicación de 1914*. comunicado por Rudolf Sponzel, Erlangen, primera edición 28 de marzo de 2002.
- Bleuler, E. *Dementia Praecox o el grupo de las esquizofrenias*. Ed. Polemos, Buenos Aires, 2011.

- Bonfils, K. A., Haas, G. L., et al. Emotion-specific performance across empathy tasks in schizophrenia: Influence of metacognitive capacity. *Schizophr Res Cognition*, 2020, 19, 100139. [doi.org/10.1016/j.scog.2019.100139](https://doi.org/10.1016/j.scog.2019.100139)
- Bonfils, K. A., Lysaker, P. H., et al. Empathy in schizophrenia: A metaanalysis of the Interpersonal Reactivity Index. *Psychiatry Res*, 2017, 249: 293-303. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.033>
- Bora, E. Theory of mind and schizotypy: A meta-analysis. *Schizophr Res*, 2020, 222: 97-103.
- Borsboom, D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*, 2017, 16 (1): 5-13. <https://doi.org/10.1002/wps.20375>
- Bortolon, C., Capdeville, D., et al. Self-Face Recognition in Schizophrenia: An Eye-Tracking Study. *Front. Hum Neurosci*, 2016, 10, (e6120). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00003>
- Bozikas, V. P., Andreou, C. Longitudinal Studies of Cognition in First Episode Psychosis: A Systematic Review of the Literature. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2011; 45(2): 93-108. <https://doi.org/10.3109/00048674.2010.541418>
- Bromet, E. J., Nock, M. K., et al. World Health Organization World Mental Health Survey Collaborators. Association Between Psychotic Experiences and Subsequent Suicidal Thoughts and Behaviors: A Cross-National Analysis from the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(11): 1136-1144. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2647>
- Brosschot, J. F., Gerin, W., et al. Preocupación y salud: la hipótesis de la cognición perseverativa. *Revista de Investigación Psicosomática*. 2006, 60(2): 113-12. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.06.074>
- Browne, J., Penn, D. L., et al. Social cognition in schizophrenia: Factor structure of emotion processing and theory of mind. *Psychiatry Res*, 2016, 242:150-156. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.034>
- Buck, B., Lysaker, P. H. Consummatory and anticipatory anhedonia in schizophrenia: stability, and associations with emotional distress and social function over six months. *Psychiatry Res*, 2013, 205(1-2): 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.008>
- Cáceda, R., Nemeroff, Ch. B., et al. Toward an Understanding of Decision Making in Severe Mental Illness. *J Neuropsych Clin Neurosc*, 2014, 26(3): 196-213. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12110268>
- Carnac, T. Schizophrenia Hypothesis: Autonomic Nervous System Dysregulation of Fetal and Adult Immune Tolerance. *Front Syst Neurosci*. 2022, 16: 844383. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.844383>
- Carpenter, W. T., Regier, D., et al. Misunderstandings about attenuated psychosis syndrome in the DSM-5. *Schizophr Res*, 2014, 152(1): 303. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.020>
- Carpenter, W. T. Classification Is Essential for the Attenuated Psychosis Syndrome. *Biol Psychiatry*, 2020; 88:289-290. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.08.013>
- Catalan, A., Radua, J., et al. Examining the variability of neurocognitive functioning in individuals at clinical high risk for psychosis: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2022, 12(1): 198. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01961-7>
- Chavez-Baldini, U., Nieman, D. H., et al. The relationship between cognitive functioning and psychopathology in patients with psychiatric disorders: a trans diagnostic network analysis. *Psychol Med*, 2023, 53(2): 476-485. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001781>
- Choudry, A., Farooq, S. Psychosis and related disorders in international classification of Disease-11 and their relationship to diagnostic and statistical Manual-5 and international classification of Disease-10. *Indian J Soc Psychiatry* 2018;34, Suppl S1:116. [www.indjsp.org/text.asp?2018/34/5/11/245839](http://www.indjsp.org/text.asp?2018/34/5/11/245839)
- Ciafardo, R., Fischer, E. *Esquizofrenia en Farmacoterapia de las Enfermedades Nerviosas y Mentales*. Ed. Beta SRL, Buenos Aires, 1971.
- Cieslak, K., Walsh-Messinger, J., et al. Olfactory performance segregates effects of anhedonia and anxiety on social function in patients with schizophrenia. *J Psych Neurosc: JPN*, 2015, 40(6): 387-393. <https://doi.org/10.1503/jpn.140268>

- Cilleros-Portet, A., Lesseur, C., et al. Potentially causal associations between placental DNA methylation and schizophrenia and other neuropsychiatric disorders. *Nat Commun*, 2025, 16, 243 <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57760-3>
- Collin, G., Turk, E., et al. Connectomics in Schizophrenia: From Early Pioneers to Recent Brain Network Findings. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2016, 1(3):199-208. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.01.002>
- Colomer, B., Cuevas-Esteban, J., et al. Catatonia is associated with worse cognitive performance in patient with first-episode psychosis antipsychotics naive: a 3 month follow up study. [ecnp.eu/presentationpdfs/71/P.3.b.015.pdf](https://ecnp.eu/presentationpdfs/71/P.3.b.015.pdf)
- Conrad, K. *La Esquizofrenia Incipiente*. Fundación Archivos de Neurobiología, Madrid, 1997.
- Constant, A., Bervoets, J., Hens, K. et al. Precise Worlds for Certain Minds: An Ecological Perspective on the Relational Self in Autism. *Topoi*, 2020, 39, 611–622. <https://doi.org/10.1007/s11245-018-9546-4>
- Corcoran, C. M., Mittal, V. A., Woods, S. W. Attenuated Psychosis Syndrome Should be Moved to the Main Section in DSM-5-TR. *JAMA Psychiatry*. Published online May 12, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0838>
- Cornblatt, B., Lencz, T., et al. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. *Schizophr Res*, 2002, 54(1-2): 177-186. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(01\)00365-6](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00365-6)
- Costello, H., Husain, M., et al. Apathy and Motivation: Biological Basis and Drug Treatment. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2024, 64: 313–338. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-022423-014645>
- Couture, S.M., Penn, D.L., Roberts, D.L. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*, 2006, 32 (1): 44–63. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl029>
- Covington MA, He C, Brown C, et al. Schizophrenia and the structure of language: the linguist's view. *Schizophr Res*, 2005; 77:85- 98.
- Daskalakis, N. P., Bagot, R. C., et al. The three-hit concept of vulnerability and resilience: toward understanding adaptation to early life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(9):1858–1873. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.008>
- Davidson, C. A., Lesser, R., et al. Psychometrics of social cognitive measures for psychosis treatment research. *Schizophr Res*, 2018, 193: 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.018>
- De Beaune, S. A., Coolidge, F. L., Wynn, T. Cognitive Archaeology and Human Evolution. Cambridge University Press, N. York, 2009.
- de Boer, J. N., Breeder, S. G., et al. Anomalies in Language As a Biomarker for Schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 2020, 33(3): 212- 218. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000595>
- De Loore, E., Gunther, N., et al. Persistence and outcome of auditory hallucinations in adolescence: a longitudinal general population study of 1800 individuals. *Schizophr Res*, 2011, 127(1-3): 252-256. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.01.015>
- De Luca, E., Louët, J. André, et al. Signe du miroir et adolescence : entre normal et pathologique The mirror sign and adolescence : From normal to pathology. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et l'Adolescence*, 2019, 67(2): 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2018.04.002>
- Dean DJ, Woodward N, et al. Cognitive motor impairments and brain structure in schizophrenia spectrum disorder patients with a history of catatonia. *Schizophr Res*, 2020, 222: 335-341. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.012>
- DeLisi, L. E. Speech disorder in schizophrenia: review of the literature and exploration of its relation to the uniquely human capacity for language. *Schizophr Bull*, 2001; 27:481–496.
- DeRosse, P., Ikuta, T., et al. White Matter Abnormalities Associated With Subsyndromal Psychotic-Like Symptoms Predict Later Social Competence in Children and Adolescents. *Schizophr Bull*, 2017, 43(1): 152-159. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw062>

- Deserno, L., Sterzer, P., et al. Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *J Neurosci*, 2012, 4, 32(1): 12-20. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3405-11.2012>
- DeTore, N. R., Luther, L., et al. Efficacy of a transdiagnostic, prevention-focused program for at-risk young adults: a waitlist-controlled trial. *Psychol Med*, 2023, 53(8): 3490-3499. <https://doi.org/10.1017/S0033291722000046>
- Dictionnaire Médical de l'Académie de Médecine – version 2024.
- Dörr-Zeger, O. The group of schizophrenias as logopathies. *J Psychopathol*, 2016, 22: 55–61.
- Dudley, R., Over, D. E. People with delusions jump to conclusions: a theoretical account of research findings on the reasoning of people with delusions. *Clin Psychol Psychother*, 2003, 10: 263–274.
- Evans, S. L., Averbeck, B. Jumping to conclusions in schizophrenia. *Neuropsych Dis Treat*, 2015, 11:1615-16 24. <https://doi.org/10.2147/NDT.S56870>
- Falcone, M. A., Murray, R. M, Wiffen B. D., et al. Jumping to conclusions, neuropsychological functioning, and delusional beliefs in first episode psychosis. *Schizophr Bull*, 2015, 41(2): 411–418. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu104>
- Fervaha, G., Foussias, G., et al. Motivational deficits in early schizophrenia: prevalent, persistent, and key determinants of functional outcome. *Schizophr Res*, 2015, 166(1–3): 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.040>
- Fioravanti, M., Bianchi, V, et a. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, 2012, 12, 64. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-64>
- Fletcher, P. C. Predictive coding and hallucinations: a question of balance. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2017, 22:6, 453 460 <https://doi.org/10.1080/13546805.2017.1391083>
- Fonseca-Pedrero, E., Badoud, D., et al. Strange-Face-in-the-Mirror Illusion and Schizotypy During Adolescence. *Schizophr Bull*, 2015, 41(Sup. 2): S475–S482. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu196>
- Fonville, L., Drakesmith, M., et al. MRI Indices of Cortical Development in Young People With Psychotic Experiences: Influence of Genetic Risk and Persistence of Symptoms. *Schizophr Bull*, 2019, 145 (1): 169-179. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx195>
- Foxe, J. J, Yeap, S., et al. The N1 auditory evoked potential component as an endophenotype for schizophrenia: high-density electrical mapping in clinically unaffected first-degree relatives, first episode, and chronic schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2011, 261(5): 331-339. <https://doi.org/10.1007/s00406-010-0176-0>
- Freeman, D., Pugh, K., Garety, P. Jumping to conclusions and paranoid ideation in the general population. *Schizophr Res*, 2008, 102(1–3): 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.020>
- Friston, K., Brown, H. R., et al. The dysconnection hypothesis. *Schizophr Res*. 2016 176(2-3): 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.014>
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., et al. Predicting Psychosis: Meta-analysis of Transition Outcomes in Individuals at High Clinical Risk. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(3): 220–229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472>
- Fusar-Poli, P., Correll, C. U., et al. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. *World Psychiatry*, 2021, 20 (2): 200-221. <https://doi.org/10.1002/wps.20869>
- Fusar-Poli, P., Deste, G, et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(6): 562-571. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592>
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., et al. Predicting Psychosis: Meta-analysis of Transition Outcomes in Individuals at High Clinical Risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2012, 69(3): 220-229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472>



- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., et al. The Psychosis High-Risk State: A Comprehensive State-of-the-Art Review. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70 (1):107–120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>
- Gaebel, W. Status of psychotic disorders in ICD-11. *Schizophr Bull*, 2012, 38 (5):895–898 <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs104>
- Garety, P. A., Freeman, D. The past and future of delusions research: from the inexplicable to the treatable. *Br J Psychiatry*. 2013;203(5): 327– 333. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.126953>
- Garety, P. A., Kuipers, E., et al. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med*, 2001, 31(2): 189–195. <https://doi.org/10.1017/s0033291701003312>
- Giedd, J. N., Raznahan, A., et al. Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy. *Biol Sex Differ*, 2012, 21, 3(1):19. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-3-19>
- Gore, F., Hernández, M., et al. Orbitofrontal cortex control of striatum leads economic decision-making. *Nat Neurosci*, 2023, 26: 1566–1574. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01409-1>
- Gorgan Mohammadi, A., Ganjtabesh, M. On computational models of theory of mind and the imitative reinforcement learning in spiking neural networks. *Sci Rep*, 14, 1945 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52299-7>
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H., et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMHMATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*, 2004, 56(5), 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.023>
- Green, M. F., Horan, W. P., et al. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry*, 2019, 18:146–161.
- Gross, G., Huber, G. Schizophrenie - Hirnentwicklungsstörung oder degenerativer Hirnprozess? [Schizophrenia: neurodevelopmental disorder or degenerative brain process?]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2008, 76 Suppl 1: S57–62. German. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1038153>
- Gross, G. The onset of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997, 28(2-3): 187–198. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(97\)00118-7](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(97)00118-7)
- Guimond, S., Hawco, C., Lepage, M. Prefrontal activity and impaired memory encoding strategies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 2017, 91: 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.024>
- Guloksuz, S., van Os, J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med*. 2018, 48(2): 229–244. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001775>
- Guo, J. Y., Ragland, J. D., et al. Memory and cognition in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2019, 24(5):633–642. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0231-1>
- Halstead, S., Sinskind, D., et al. Alteration patterns of peripheral concentrations of cytokines and associated inflammatory proteins in acute and chronic stages of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2023, S2215-0366(23)00025-1.
- Harvey, P. D., Bosia, M., et al. Cognitive dysfunction in schizophrenia: An expert group paper on the current state of the art. *Schizophr Res: Cognition*, 2022, 100249. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2022.100249>
- Hasson-Ohayon, I., Mashiach-Eizenberg, M., et al. Neuro-cognition and social cognition elements of social functioning and social quality of life. *Psychiatry Res*, 2017, 258 : 538–543. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.004>
- Henssler, J., Brandt, L., et al. Migration and schizophrenia: meta-analysis and explanatory framework. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020, 270(3): 325–335. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01028-7>
- Hinzen, W., Palaniyappan, L. The ‘L-factor’: Language as a transdiagnostic dimension in psychopathology. *Prog Neuro-Psychopharm Biolog Psychiatry*, 2024, 131, 110952. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.110952>

- Hirjak, D., Meyer-Lindberg, A., et al. Progress in sensorimotor neuroscience in schizophrenia spectrum disorders: Lessons learned and future directions. *Progress Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 111, 110370. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110370>
- Hirjak, D., Northoff, G. Navigating the evolving landscape of catatonia research. *Psychiatr Res*, 2024 Jan, 224: 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.10.014>
- Hirjak, D., Rashidi, M., et al. Multimodal Magnetic Resonance Imaging Data Fusion Reveals Distinct Patterns of Abnormal Brain Structure and Function in Catatonia. *Schizophr Bull*, 2020, 46(1): 202- 210. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz042>
- Hsieh, J. K., Prakash, P. R., et al. Cortical sites critical to language function act as connectors between language subnetworks. *Nat Commun*, 2024, 15, 7897. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51839-z>
- Huber, G., Gross, G., et al. Longitudinal Studies of Schizophrenic Patients. *Schizophr Bull*, 1980, 6 (4): 592-605.
- Huber, G., Gross, G. The concept of basic symptoms in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Recent Prog Med*. 1989 Dec; 80(12):646-652.
- Huber, G. Prodrome der Schizophrenie [Prodromal symptoms in schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1995, 63 (4): 131-138. German. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996611>
- Huber, G. Prodrome der Schizophrenie [Prodromal symptoms in schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1995, 63(4):131-138. German. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996611>
- Jamali, M., Grannan, B., et al. Semantic encoding during language comprehension at single-cell resolution. *Nature* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07643-2>
- Joe P., Ahmad, M., et al. A pilot study assessing retinal pathology in psychosis using optical coherence tomography: Choroidal and macular thickness. *Psychiatr Research*, 2018, 263: 158-161. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.011>
- Kahn, R. S., Keefe, R.S. Schizophrenia is a Cognitive Illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*, 2013; 70(10): 1107-1112. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kahn, R. S. On the Origins of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020, 177 (4): 291-297. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20020147>
- Kapur, S. Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. (2003),10.1176/appi.ajp.160.1.13.
- Keefe, R. S., Fox, K. H., et al. Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophr Res*. 2011, 125(2-3):161-168. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.015>
- Kelleher, I., Keeley, H., et al. Clinic pathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br J Psychiatry*, 2012, 201(1): 26-32. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.101543>. Epub 2012 Apr 12
- Kelley, S. W., Gillan, C. M. Using language in social media posts to study the network dynamics of depression longitudinally. *Nat Commun*, 2022, 13, 870. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28513-3>
- Kendler, K. S. Phenomenology of Schizophrenia and the Representativeness of Modern Diagnostic Criteria. *JAMA Psychiatry*, 2016, 1, 73(10): 1082-1092. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016>
- Kendler, K. S. The development of Kraepelin's mature diagnostic concept of catatonic dementia praecox: a close reading of relevant texts. *Schizophrenia Bulletin*, 2020, 46 (3), 471-483.
- Kesby, J. P., Muttay, G. K., et al. Neural Circuitry of Salience and Reward Processing in Psychosis. *Biol Psychiatry: Global Open Science*, 2023, 3: 33-46. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.12.003>
- Kesby, P., Murray G. K., et al. Neural Circuitry of Salience and Reward Processing in Psychosis. *Biol Psychiatry*, 2023, 3(1): 33-46. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2021.12.003>

- Khanna, A. R., Muñoz, W., et al. Single-neuronal elements of speech production in humans. *Nature*, 2024, 626, 603–610. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06982-w>
- Kim, B. H., Shin, Y. B., et al. Neural Basis of Ambivalence towards Ideal Self-Image in Schizophrenia. *Psychiatry Investig*, 2020, 17(5):452–459. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0320>
- Kircher, T., Stein, F., et al. Differences in single positive formal thought disorder symptoms between closely matched acute patients with schizophrenia and mania. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2022, 272, 395–401. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01263-x>
- Kirkpatrick, B. Developing concepts in negative symptoms: primary vs secondary and apathy vs expression. *J Clin Psychiatry*, 2014; 75 (Suppl 1):3-7. <https://doi.org/10.4088/JCP.13049su1c.01>
- Klosterkotter, J., Ebel, H. et al. Diagnostic validity of basic symptoms. *Eur. Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1996, 246: pp. 147-154. <https://doi.org/10.1007/BF02189116>
- Kochunov, P., Coyle, T. R., et al. Association of White Matter with Core Cognitive Deficits in Patients with Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 2017, 1, 74(9): 958-966. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2228>
- Koike, S., Barnett, J., et al. Cognitive profiles in childhood and adolescence differ between adult psychotic and affective symptoms: a prospective birth cohort study. *Psychol Med*, 2018, 48(1): 11-22. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000393>
- Kong, Y., Roser, M., et al. Cerebellum and social abilities: A structural and functional connectivity study in a transdiagnostic sample. *Hum Brain Mapp*, 2024 Jul 15, 45 (10): e26749. <https://doi.org/10.1002/hbm.26749>
- Konstantakopoulos, G., Ploumpidis, D., et al. Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2011, 133: 193–198 11.
- Konstantakopoulos, G. Insight across mental disorders: A multifaceted metacognitive phenomenon. *Psychiatriki*. 2019, 30(1): 13-16.
- Kraft, D., Rademacher, L., et al. Cognitive, Affective, and Feedback Based Flexibility – Disentangling Shared and Different Aspects of Three Facets of Psychological Flexibility. *J Cognition*, 2020, 3(1), 21. <https://doi.org/10.5334/joc.120>
- Kring, A. M., Barch, D. M. The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: neural substrates and behavioral out puts. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 725-736.
- Kronbichler, L., Stelzig-Schöler, R., et al. Reduced spontaneous perspective taking in schizophrenia. *Psych Res: Neuroimaging*, 2019, 292: 5-12. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.08.007>
- Krzyzanowski, D. J., Wu, S., et al. Anhedonia in Schizophrenia: A Systematic Review and Comparative Meta-analysis. *Schizophr Bull*, 2022 48(2):335-346. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab136>
- Lalousis, P. A., Malaviya, A. et al. Anhedonia as a Potential Transdiagnostic Phenotype with Immune-Related Changes in Recent-Onset Mental Health Disorders. *Biological Psychiatry*, 2024, 96(7): 615 – 622.
- Lam, M., Lee, J., et al. Longitudinal Cognitive Changes in Young Individuals at Ultrahigh Risk for Psychosis. *JAMA psychiatry*, 2018, 75(9): 929–939. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1668>
- Lambert, C., Da Silva, S., et al. Anhedonia in depression and schizophrenia: A transdiagnostic challenge. *CNS Neurosci Ther*. 2018, 24(7): 615-623. <https://doi.org/10.1111/cns.12854>
- Lazarević, L. B., Knežević, G. et al. Does the disposition towards psychotic-like experiences incrementally predict grandiose narcissism? Representative evidence from Germany. *Curr Psychol*, 2023, 42: 8144–8155. <https://doi.org/10.1007/s12144-021-02112-9>
- Lederbogen, F., Haddad, L., et al. A. Urban social stress--risk factor for mental disorders. The case of schizophrenia. *Environ Pollut*, 2013, 183: 2-6. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.05.046>

- Lehrer, D. S., Lorenz, J. Anosognosia in schizophrenia: hidden in plain sight. *Innovations in clinical neuroscience*, 2014, 11(5-6): 10–17.
- Lenox, B. R., Palmer-Cooper, B. C., et al. Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface antibodies in first-episode psychosis: a case-control study. *The Lancet Psychiatry*, 2017, 4(1): 41-48. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30375-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30375-3)
- Leonard, M. K., Williams, L., et al. Large-scale single-neuron speech sound encoding across the depth of human cortex. *Nature*, 2024, 626, 593–602. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06839-2>
- Leonhardt, B. L., Benson, K., et al. Targeting insight in first episode psychosis: a case study of meta-cognitive reflection insight therapy (MERIT). *J Contemp Psychotherapy*, 2016, 46(4): 207-216.
- Lester, B. M., Marsit, C. J. Epigenetic mechanisms in the placenta related to infant neurodevelopment. *Epigenomics*, 2018, 10(3): 321-333. <https://doi.org/10.2217/epi-2016-0171>
- Li, W. K., Hausknecht, M. J., et al. Using a million cell simulation of the cerebellum: network scaling and task generality. *Neural Netw*, 2013 47: 95-102. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2012.11.005>
- Liang, S., Wu, Y., et al. Anhedonia in Depression and Schizophrenia: Brain Reward and Aversion Circuits. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18: 1385-1396. <https://doi.org/10.2147/NDT.S367839>
- Liang, S., Wu, Y., et al. Anhedonia in Depression and Schizophrenia: Brain Reward and Aversion Circuits. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18: 1385-1396. <https://doi.org/10.2147/NDT.S367839>
- Lindgren, M., Numminen, L., et al. Psychotic-like experiences of young adults in the general population predict mental disorders. *Psychiatry Research*, 2022. 312: 114543. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114543>
- Linscott, R. J., van Os, J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med*, 2013, 43(6): 1133-1149. <https://doi.org/10.1017/S003329712001626>
- Lipner, E., Murphy, S. K., et al. Prenatal Maternal Stress and the Cascade of Risk to Schizophrenia Spectrum Disorders in Offspring. *Curr Psychiatry Rep*, 2019, 14; 21(10): 99. doi: 10.1007/s11920-019-1085-1
- Loch, A. A. Schizophrenia, Not a Psychotic Disorder: Bleuler Revisited. *Frontiers in psychiatry*, 2019, 10, 328. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00328>
- Loch, A. A. Schizophrenia, Not a Psychotic Disorder: Bleuler Revisited. *Front Psychiatry*, 2019, 10, 328. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00328>
- López-Silva, P., Abarca, M. La hipótesis de la saliencia aberrante: unificando la neurobiología y la fenomenología de la esquizofrenia. *Rev Latinoam Psicopat*, 2023, volume 26: 1-25. <https://doi.org/10.1590/1415-4714.e220421>
- Lucarini, V., Grice, M. et al. *Speech Prosody as a Bridge Between Psychopathology and Linguistics: The Case of the Schizophrenia Spectrum*. *Front Psychiatry*, 2020, Sec. Social Neuroscience, 2020, Vol 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.531863>
- Lungu, P. F., Lungu, C-M., et al. Metacognition in Schizophrenia Spectrum Disorders—Current Methods and Approaches. *Brain Sciences*, 2023; 13(7):1004. <https://doi.org/10.3390/brainsci13071004>
- Luria, A. R. *El cerebro en Acción. Conducta Humana* N. 21. Ed. Fontanella, Madrid, 1974.
- Lyngstad, S. H., Gardsjord, E. S., et al. Trajectory and early predictors of apathy development in first-episode psychosis and healthy controls: a 10-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 270: 709–722. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01112-3>
- Lyngstad, S. H., Lyne, J. P., et al. Turning the Spotlight on Apathy: Identification and Treatment in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophr Bull*, 2023, 49(5): 1099-1104. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad070>

- Lysaker, P. H., Minor, K. S., et al. Metacognitive function and fragmentation in schizophrenia: Relationship to cognition, self experience and developing treatments. *Schizophr Res Cognition*, 2019, 19, 100142. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2019.100142>
- Lysaker, P. H., Dimaggio, G., et al. Metacognition and schizophrenia: the capacity for self-reflectivity as a predictor for prospective assessments of work performance over six months. *Schizophr Res*. 2010, 122(1-3): 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.04.024>
- Lysaker, P. H., Irrazábal, L., et al. Metacognition in schizophrenia disorders: Comparisons with community controls and bipolar disorder: Replication with a Spanish language Chilean sample. *Psychiatry Res*, 2018, 267: 528-534. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.049>
- Lysaker, P. H., et al. Metacognitive function and fragmentation in schizophrenia: Relationship to cognition, self-experience and developing treatments. *Schizophr Res Cognition*, 2019, 19, 100142. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2019.100142>
- Maitra, R., Horne, Ch. M., et al. Psychotic Like Experiences in Healthy Adolescents Are Underpinned by Lower Fronto-Temporal Cortical Gyrification: a Study from the IMAGEN Consortium. *Schizophr Bull*, 2023, 49(2): 309-318.
- Maitra, R., Horne, Ch. M., et al. Psychotic Like Experiences in Healthy Adolescents Are Underpinned by Lower Fronto-Temporal Cortical Gyrification: a Study from the IMAGEN Consortium. *Schizophr Bull*, 2023, 49(2): 309-318. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac132>
- Maj, M., van Os, J., et al. La caracterización clínica del paciente con psicosis primaria dirigida a la personalización del tratamiento. *World Psychiatry (en español)*, 2021, 20: 4-33.
- Maj, M., van Os, J. et al. Caracterización clínica del paciente con psicosis primaria orientada a la personalización del tratamiento. *World Psychiatry*, 2021, 20: 4-33. <https://doi.org/10.1002/wps.20809>
- Mallawaarachchi, S. R., Amminger, G. P., Farhall, J., et al. Cognitive functioning in ultra-high risk for psychosis individuals with and without depression: Seco..., *Schizophr Research*, 2020, 218: 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.008>
- Marder, S. R., Fenton, W. Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2004, 15, 72(1): 5-9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.010>
- Marshall, M. The hidden links between mental disorders. *Nature*. 2020; 581(7806):19-21. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00922-8>. PMID: 32372044
- Matsumoto, Y., et al. Disorganization of Semantic Brain Networks in Schizophrenia Revealed by fMRI, *Schizophr Bull*, 2023, 49(2): 498-506. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac157>
- McFarlane, B., Salem, A. C., et al. Combining voice and language features improves automated autism detection. *Autism Research*, 2022, 15(7): 1288-1300. <https://doi.org/10.1002/aur.2733>
- McGorry, P. D., Yung, A. R., et al. The “close-in” or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull*, 2003, 29(4): 771-790. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007046>
- McGrath, J. J., Saha, S., et al. Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31,261 Respondents From 18 Countries. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(7): 697-705. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0575>
- Menon, V., Palaniyappan, L., et al. Integrative Brain Network and Salience Models of Psychopathology and Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2023, 94: 108-120.
- Menon, V., Palaniyappan, L., Supeka, K. Integrative Brain Network and Salience Models of Psychopathology and Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2023, 94:108-120. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.09.029>

- Menon, V., Palaniyappan, L., Supeka, K. Integrative Brain Network and Salience Models of Psychopathology and Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2023, 94:108–120. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.09.029>
- Michel, C., Flückiger, R., et al. The trait-state distinction between schizotypy and clinical high risk: results from a one-year follow-up. *World Psychiatry*, 2019, 18 (1):108-109. <https://doi.org/10.1002/wps.20595>
- Millard, S. J., Bearden, C. E., et al. The prediction-error hypothesis of schizophrenia: new data point to circuit-specific changes in dopamine activity. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47 (3): 628-640. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01188-y>
- Miller, M., Kiverstein, J., et al. The Predictive Dynamics of Happiness and Well-Being. *Emotion Review*, 2022, 14(1):15-30. <https://doi.org/10.1177/17540739211063851>
- Milner, B. Effects of Different Brain Lesions on Card Sorting: The Role of the Frontal Lobes. *Arch Neurol*, 1963, 9 (1):90–100. <https://doi.org/10.1001/archneur.1963.00460070100010>
- Mittal, V. A., Walther S. As Motor System Pathophysiology Returns to the Forefront of Psychosis Research, Clinical Implications Should Hold Center Stage. *Schizophr Bull*, 2019, 25, 45(3): 495-497. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby176>
- Mollon, J., David, A. S., et al. Course of Cognitive Development From Infancy to Early Adulthood in the Psychosis Spectrum. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75(3):270–279. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4327>
- Monticelli, M., Zeppa, P., et al. Where We Mentalize: Main Cortical Areas Involved in Mentalization. *Front. Neuro*, 2021, 12:712532. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.712532>
- Morgan, V. A., Clark, M., et al. Congenital blindness is protective for schizophrenia and other psychotic illness. A whole-population study. *Schizophr Res*, 2018, 202: 414-416. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.061>
- Morris, R., Griffiths, O., et al. Attention to Irrelevant Cues Is Related to Positive Symptoms in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2013, 39(3): 575–582. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr192>
- Moura, B. M., van Rooijen, G., et al. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators. A Network of Psychopathological, Cognitive, and Motor Symptoms in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophr Bull*. 2021, 47(4): 915-926. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab002> Erratum in: *Schizophr Bull*. 2022 May 7; 48(3):721-722. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab141>
- Mukherjee, A., Lam, N. H., et al. Thalamic circuits for independent control of prefrontal signal and noise. *Nature*, 2021, 600: 100–104. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04056-3>
- Murray, M., Modelli, V., et al. The influence of risk factors on the onset and outcome of psychosis: What we learned from the GAP study. *Schizophr Res*, 2020, 225: 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.01.011> 0920-9964
- Murray, R. M., Lewis, S. W. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?. *Br Med Journal (Clinical research ed.)*, 1987, 295(6600): 681– 682. <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6600.681>
- Murray, R. M., Mondelli V., et al. The influence of risk factors on the onset and outcome of psychosis: What we learned from the GAP study. *Schizophr Res*, 2020, 225: 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.01.011>
- Nadesalingam, N., Lefebvre, S., et al. The Behavioral Mapping of Psychomotor Slowing in Psychosis Demonstrates Heterogeneity Among Patients Suggesting Distinct Pathobiology. *Schizophr Bull*, 2023, 49(2): 507-517.
- Nelson, B., Amminger, G. P., et al. Staged Treatment in Early Psychosis: A sequential multiple assignment randomised trial of interventions for ultra high risk of psychosis patients. *Early intervention in psychiatry*, 2018, 12(3): 292–306. <https://doi.org/10.1111/eip.12459>



- Nelson, B., Lavoie, S., et al. The neurophenomenology of early psychosis: an integrative empirical study. *Conscious Cogn*, 2020, 77, 102845. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2019.102845>
- Nicolò, G., Dimaggio, G., et al. Associations of metacognition with symptoms, insight, and neurocognition in clinically stable outpatients with schizophrenia. *J Nerv Mental Disease*. 2012, 200(7): 644-647. <https://doi.org/10.1097/nmd.0b013e31825bf b10>
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., et al. Attention/vigilance in schizophrenia: performance results from a large multi-site study of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophr Res*, 2015, 163(1-3): 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.017>
- Nuoffer, M. G., Lefebvre, S., et al. Psychomotor slowing alters gait velocity, cadence, and stride length and indicates negative symptom severity in psychosis. *Schizophrenia (Heidelb)*, 2022 Dec 30; 8(1): 116. <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00324-x>
- O'Donnell, K., O'Connor, T. G., et al. Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. *Dev Neurosci*, 2009, 31 (4): 285-292. <https://doi.org/10.1159/000216539>
- Okkels, N., Kristiansen, C. B., Munk-Jørgensen P, Sartorius N. Urban mental health: challenges and perspectives. *Curr Opin Psychiatry*. 2018, 31(3): 258-264. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000413>
- Osborne, K. J., Walther S., et al. Psychomotor slowing in Schizophrenia: Implications for endophenotype and biomarker development. *Biomark Neuropsychiatry*, 2020, 2, 100016, <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2020.100016>
- Outes, D. en el año 1996 en Hoche A. El proceso esquizofrénico. Forma hebefrénica. *Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, 2009, 15(3): 168-181 <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.568982>
- Owen, M. J., O'Donovan, M. C. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. *World Psychiatry*, 2017, 16(3): 227-235. <https://doi.org/10.1002/wps.20440>
- Owen, M. J., O'Donovan, M. C. The genetics of cognition in schizophrenia. *Genomic Psychiatry*, 2024, 1: 1-8. <https://doi.org/10.61373/gp024i.0040>
- Owen, M. J., Sawa, A., et al. Schizophrenia. *Lancet*, 2016, 388: 86-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Panov, G., Dyulgerova, S., et al. Cognition in Patients with Schizophrenia: Interplay between Working Memory, Disorganized Symptoms, Dissociation, and the Onset and Duration of Psychosis, as Well as Resistance to Treatment. *Biomedicines*, 2023 Nov 22; 11(12): 3114. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123114>
- Park, S. H., Kim, T., et al. Intrinsic cerebellar functional connectivity of social cognition and theory of mind in first-episode psychosis patients. *Npj Schizophr*, 2021, 7, 5. <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00193-w>
- Parra, A., Espinoza, P. L. Comparación entre la Esquizotipia Positiva y Perturbadora con la Espiritualidad y las Experiencias Paranormales en Población No-Clínica. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*, 2010, vol. XIX, núm. 2, pp. 163-172.
- Penninx, B. W. J. H., Pine, D. S., et al. Anxiety disorders, *Lancet* 2021; 397: 914-27 Published Online February 11, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00359-7)
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64: 19-28. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
- Pérez-Álvarez, M., García-Montes, J. y col. La Hora de la Fenomenología en la Esquizofrenia. *Clínica y Salud*, 2010, 21(3): 221-233.
- Phillipson, O. T., Harris, J. P. Perceptual changes in schizophrenia: a questionnaire survey. *Psychol Med*, 1985, 15(4): 859-866. <https://doi.org/10.1017/s0033291700005092>



- Pineda-Alhucema, W. La teoría de la mente en la educación desde el enfoque socio-histórico de Lev Vigotsky. *Revista Educación y Humanismo*, 2011, 13: 222-233.
- Popolo, R., Smith, E., Lysaker, P. H., et al. Metacognitive profiles in schizophrenia and bipolar disorder: Comparisons with healthy controls and correlations with negative symptoms. *Psychiatry Res.* 2017, 257: 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.022>
- Qin, X., Huang, H., et al. Increased Functional Connectivity Involving the Parahippocampal Gyrus in Patients with Schizophrenia during Theory of Mind Processing: A Psychophysiological Interaction Study. *Brain Sciences*. 2023; 13(4):692. <https://doi.org/10.3390/brainsci13040692>
- Raffard, S., Bortolon, C., et al. The cognitive, affective motivational and clinical longitudinal determinants of apathy in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2019, 269(8): 911-920. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0907-1>
- Raffard, S., Gutierrez, L. A., et al. Working memory deficit as a risk factor for severe apathy in schizophrenia: a 1-year longitudinal study. *Schizophr Bull*, 2016, 42:642-651.
- Rahman, S., Sahakia, B. J., et al. Decision making and neuropsychiatry. *Trends Cogn Sci*, 2001, 5(6): 271-277. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01650-8](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01650-8)
- Ralph, M. A., Jefferies, E., et al. The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(1): 42-55. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.150>
- Rao, R., Ballard, D. Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nat Neurosci* 2, 79-87 (1999). <https://doi.org/10.1038/4580>
- Rapoport, J. L., Addington, A. M., et al. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(5): 434-449. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001642>
- Regev, T. I., Casto, C., et al. Neural populations in the language network differ in the size of their temporal receptive windows. *Nat Hum Behav*, 2024, 8: 1924-1942. <https://doi.org/10.1038/s41562-024-01944-2>
- Reguev, T. *Desentrañando las alucinaciones auditivas*. McGovern Institute, 2023.
- Ricci, V., Di Muzio, I., et al. Aberrant salience in cannabis-induced psychosis: a comparative study. *Front Psychiatry*, 2024, 8,14:1343884. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1343884>
- Robison, A. J., Thakkar, K. N., et al. Cognition and Reward Circuits in Schizophrenia: Synergistic, Not Separate. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(3): 204-214. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.09.021>
- Rodd, J. M., et al. Settling Into Semantic Space: An Ambiguity-Focused Account of Word-Meaning Access. *Aps*, 2020, 15 2: 411-427. <https://doi.org/10.1177/1745691619885860>
- Rodríguez-Testal, J. F., Fuentes Márquez, S., et al. Validation of the aberrant salience inventory in a general and clinical Spanish population. *Compreh Psychiatry*, 2022, 118: 152343
- Roger, E., Banjac, S., et al. Missing links: The functional unification of language and memory (LUM). *Neurosc Biobehav Reviews*, 2022, 133, 104489. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.012>
- Rosebush, P. I., Mazurek, M. F. Catatonia and its treatment. *Schizophr Bull*, 2010, 36 (2): 239-242. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp141>
- Roy, D. S., Zang Y. et al. Anterior thalamic dysfunction underlies cognitive deficits in a subset of neuropsychiatric disease models. *Neuron*, 2021, 109(16): 2590-2603.E13.
- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., et al. Prediction of Psychosis in Adolescents and Young Adults at High Risk: Results From the Prospective European Prediction of Psychosis Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010, 67(3): 241-251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.206>
- Šagud, M., Filippiü, I. S., et al. Anhedonia and schizophrenia: a mini review. *Psychiat Dan*, 2019, 31(Suppl. 2): S143-147.
- Salazar de Pablo, G., Catalan, A., Fusar-Poli, P. Clinical Validity of DSM-5 Attenuated Psychosis Syndrome: Advances in Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77(3): 311-320. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3561>

- Salazar de Pablo, G., Guinart, D., et al. DSM-5 Attenuated Psychosis Syndrome in Adolescents Hospitalized With Non-psychotic Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 1058.
- Sánchez-Arjona Casquete de Prado, M., Martínez-Cervantes, R., y col. Saliencia aberrante y componentes del modelo de Gray en el desarrollo de la sintomatología positiva. *Acción Psicológica*, 2019, 16(1): 75-90. Epub 18 de julio de 2022. <https://doi.org/10.5944/ap.16.1.22205>
- Sandsten, K. E., Nordgaard, J., et al. Altered self-recognition in patients with schizophrenia. *Schizophr Research*, 2020, 218: 116-123. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.01.022>
- Sauvé, G., Brodeur, M. B., et al. The Prevalence of Negative Symptoms Across the Stages of the Psychosis Continuum. *Harv Rev Psychiatry*, 2019, 27(1):15-32. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000184>
- Schächtle, M. A., Rosshart, S. P. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease and Its Implications for Translational Research. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15, 15: 698172. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.698172>
- Scherzer, P., Leveillé, E., et al. A study of theory of mind in paranoid schizophrenia: a theory or many theories? *Front Psychol*, 2012, 3, 432. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00432>
- Schimmelpfennig, J., Topczewski, J., et al. The role of the salience network in cognitive and affective deficits. *Front Hum Neurosci*, 2023; 17:1133367. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1133367>
- Schroeder, K., Durrleman, S., et al. Relations between intensionality, theory of mind and complex syntax in autism spectrum conditions and typical development. *Cognitive Development*, 2021, 59, 101071. <https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2021.101071>
- Schürhoff, F., Szöke, A., et al. Anhedonia in schizophrenia: a distinct familial subtype? *Schizophr Res*, 2003, 61(1): 59-66. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00237-2](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00237-2)
- Scotto, C. El lenguaje verbal también es icónico. En: *Los signos del cuerpo*, Comp. Scotto C, Rodriguez FG, Audisio I. Editorial Teseo, CA Buenos Aires, 2019. <https://doi.org/10.55778/ts877232066>
- Seitz, J., Kubicki, M., et al. Impact of sex and reproductive status on memory circuitry structure and function in early midlife using structural covariance analysis. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(4):1221-1233. <https://doi.org/10.1002/hbm.24441>
- Seitz-Holland, J., Wojcik, J. D., et al. Cognitive deficits, clinical variables, and white matter microstructure in schizophrenia: a multisite harmonization study. *Mol Psychiatry*, 2022, 27, 3719–3730. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01731-3>
- Sheffield, J. M., Karcher, N. R., et al. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev*, 2018, 28(4): 509-533. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9388-2>
- Shine, J. M., Lewis, L. D., et al. The impact of the human thalamus on brain-wide information processing. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24: 416–430. <https://doi.org/10.1038/s41583-023-00701-0>
- Siever, L. J., David, K. L. The Pathophysiology of Schizophrenia Disorders: Perspectives From the Spectrum. *Am. J. Psychiatry*, 2020: 398–413. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.398>
- Silverstein, S. M., Fradkin S. I., Demmin D. L. Schizophrenia and the retina: Towards a 2020 perspective. *Schizophr Res*, 2020, 219: 84-94. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.09.016>
- Silverstein, S. M., Keane, B. P. Vision science and schizophrenia research: toward a re-view of the disorder. Editors' introduction to special section. *Schizophr Bull*, 2011, 37(4): 681-689. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr053>
- Siman-Tov, T., Granot, R. Y., et al. Is there a prediction network? Meta-analytic evidence for a cortical-subcortical network likely subserving prediction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019, 105:262-275. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.08.012>
- Simon, A. E., Cattapan-Ludewig, K., et al. Cognitive functioning in the schizophrenia prodromal. *Schizophr Bull*, 2007, 33(3): 761-71. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm018>
- Smith, R., Badcock, P., et al. Recent advances in the application of predictive coding and active inference models within clinical neuroscience. *PCN*, 2021, 75(1): 3-13. <https://doi.org/10.1111/pcn.13138>

- Stagnaro, J. C., Suárez Richards, M. Psicosis agudas y crónicas diferentes de la esquizofrenia. En, *Introducción a la Psiquiatría*, Cuarta Edición, Manuel Suárez Richards (comp.). Editorial Polemos, Buenos Aires, 2012.
- Staines, L., Healy, C., et al. Incidence and Persistence of Psychotic Experiences in the General Population: Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull*, 2023, 49(4): 1007–1021. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad056>
- Staines, L., Healy, C. Incidence and Persistence of Psychotic Experiences in the General Population: Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull*, 2023, 49(4):1007-1021. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad056>
- Stanghellini, G., Ballerini, M., et al. Other Persons: On the Phenomenology of Interpersonal Experience in Schizophrenia. *Psychopathology*, 2017, 50: 75–82. <https://doi.org/10.1159/000456037>
- Stanghellini, G., Langer, A. I., et al. Quality of hallucinatory experiences: differences between a clinical and a non-clinical sample. *World Psychiatry*, 2012, 11(2): 110–113. <https://doi.org/10.1016/j.wpsyc.2012.05.007>
- Stilo, S. A., Murray, R. M. Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 2019, 21(10), 100. [doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3](https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3)
- Strauss, G. P., Cohen, A. S. The schizophrenia spectrum anhedonia paradox. *World Psychiatry*, 2018, 17(2): 221–222. <https://doi.org/10.1002/wps.20529>
- Strauss, G. P., Bartolomeo, L. A., Harvey, P. D. Abolition as the core negative symptom in schizophrenia: relevance to pharmacological treatment development. *NPJ Schizophr*. 2021, 7(1): 16. <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00145-4>
- Strauss, G. P., Cohen, A. S. A Transdiagnostic Review of Negative Symptom Phenomenology and Etiology, *Schizophrenia Bulletin*, 2017, 43(4): 712–719. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx066>
- Strauss, G. P., Cohen, A. S. La paradoja de la anhedonia en el espectro de la esquizofrenia. *World Psychiatry*, 2018, 17(2): 221–222. <https://doi.org/10.1002/wps.20529>
- Strauss, G. P., Horan, W. P., et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apaty and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(6): 783-790. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.015>
- Strauss, G. P., Zamani Esfahlani, F., et al. Network Analysis Indicates That Avolition Is the Most Central Domain for the Successful Treatment of Negative Symptoms: Evidence from the Roluperidone Randomized Clinical Trial. *Schizophr Bull*, 2020, 46(4): 964-970. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz141>
- Strube, W., Marshall, L., et al. Glutamatergic Contribution to Probabilistic Reasoning and Jumping to Conclusions in Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized Experimental Trial. *Biol Psychiatry*, 2020, 88(9): 687-697.
- Suárez Richards, M., *Las Esquizofrenias*, En *Introducción a la Psiquiatría*, Cuarta Edición. Ed. Polemos, Buenos Aires, 2012.
- Subramaniam, K., Gill, J., et al. White matter microstructure predicts cognitive training-induced improvements in attention and executive functioning in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2018, 193: 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.062>
- Teigset, C. M., Mohn, C., et al. Perinatal complications and executive dysfunction in early-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 2020, 20: 103. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02517-z>
- Tikka, D. L., Singh, A. R., et al. Social cognitive endophenotypes in schizophrenia: A study comparing first episode schizophrenia patients and, individuals at clinical- and familial- ‘at-risk’ for psychosis. *Schizophr Res*, 2019, 215: 157-166. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.053>
- Tombu, M. N., Asplund, C. L., et al. A Unified attentional bottleneck in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(33): 13426-31. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103583108>

- Trevisan, D. A., Foss-Feig, J. H., et al. Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Are Better Differentiated by Positive Symptoms Than Negative Symptoms. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 548. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00548>
- Tripoli, G., Quattrone, D., et al. Jumping to conclusions, general intelligence, and psychosis liability: findings from the multi-centre EU-GEI case-control study. *Psychol Medicine*, 2021, 51: 623–633. <https://doi.org/10.1017/S003329171900357X>
- Tsuang, M. T., Van Os, J., et al. Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophrenia research*, 2013, 150(1), 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.004>
- Uddin, L. Q., Betzel, R. F., et al. Controversies and progress on standardization of large-scale brain network nomenclature. *Netw Neurosci* 2023 Oct 1; 7 (3): 864-905. [https://doi.org/10.1162/netn\\_a\\_00323](https://doi.org/10.1162/netn_a_00323)
- Uddin, L. Q., Yeo, B. T. T., et al. Towards a Universal Taxonomy of Macro-scale Functional Human Brain Networks. *Brain Topogr*, 2019, 32(6): 926-942. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00744-6>
- Ursini, G., Punzi, G., Chen, Q., et al. Convergence of placenta biology and genetic risk for schizophrenia. *Nat Med*, 2018, 24: 792– 801. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0021-y>
- Van Dael, F., Versmissen, D., et al. Data gathering: biased in psychosis? *Schizophr Bull*, 2006, 32 (2): 341–351. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj021>
- van de Kerkhof, N. W., Fekkes, D., et al. Cycloid psychoses in the psychosis spectrum: evidence for biochemical differences with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 2, 12:1927-1933. <https://doi.org/10.2147/NDT.S101317>
- van der Gaag, M., Hoffman, T., et al. The five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale II: a ten-fold cross-validation of a revised model. *Schizophr Res*, 2006, 85(1-3): 280-287. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.021>
- van Os, J., Kapur, S. Schizophrenia. *The Lancet*, 2009, 374: 635–645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8)
- Van Os, J. The transdiagnostic dimension of psychosis: implications for psychiatric nosology and research. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2015, 27(2): 82–86. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215041>
- Van Overwalle, F., Van de Steen, F., et al. Connectivity between the cerebrum and cerebellum during social and non-social sequencing using dynamic causal modelling. *Neuroimag*, 2020, 206: 116326. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116326>
- Velloro, V. A. Semántica, pragmática y prosodia. Reflejos en el orden de palabras. *Estudios de Lingüística Aplicada*, año 30, número 55, julio de 2012, pp. 143-150.
- Vidal G. Juliano, *El Apóstata*. Edhasa, Barcelona, 2000.
- Vigotsky, L. S. *Pensamiento y Lenguaje*. La Pléyade, Buenos Aires, 1974.
- Vita, A., Gaebel, W., et al. European Psychiatric Association guidance on treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *European Psychiatry*, 2022, 65, e57.
- Voinescos, A. N., Hawco, C., et al. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia: current evidence, methodological advances, limitations and future directions. *World Psychiatry*, 2024, Feb, 26(1): 26-51.
- Vucinovich, N., Medina, E. Alteraciones del campo visual en pacientes esquizofrénicos: miradas desde la perspectiva psicoanalítica. *Norte Salud Mental*, 2015, vol. XIII, nº 53: 60-67.
- Waddington, J. L. Psychosis in Parkinson's disease and parkinsonism in antipsychotic-naïve schizophrenia spectrum psychosis: clinical, nosological and pathobiological challenges. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(4): 464-470. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0373-y>
- Walker, E., Lewine, R. J. Prediction of adult-onset schizophrenia from childhood home movies of the patients. *Am J Psychiatry*, 1990, 147(8): 1052-6. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.8.1052>

- Walther, S., Mittal, V. A. Motor System Pathology in Psychosis. *Curr Psychiatry Rep*, 2017, 19(12): 97. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0856-9>
- Walther, S., Strik, W. Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 2012, 66 (2): 77-92. <https://doi.org/10.1159/000339456>. Epub 2012 Jul 17
- Walther, S., van Harten, P. N., Waddington, J. L., et al., Movement disorder and sensorimotor abnormalities in schizophrenia and other psychoses - European consensus on assessment and perspectives, *Euro Neuropsychophar*, 2020, 16: 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.07.003>
- Watson, D., Naragon-Gainey, K. On the specificity of positive emotional dysfunction in psychopathology: evidence from the mood and anxiety disorders and schizophrenia/schizotypy. *Clin Psychol Rev*, 2010, 30(7): 839-848. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.11.002>
- Weinberger, D. R. The neurodevelopmental origins of schizophrenia in the penumbra of genomic medicine. *World Psychiatry*, 2017, 16(3):225-226. <https://doi.org/10.1002/wps.20474>
- White, T., Schmidt, M., et al. Verbal and visuospatial working memory development and deficits in children and adolescents with schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*, 2010, 4(4): 305-313. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2010.00204.x>
- World Health Organization. Schizophrenia - WHO. 2018.
- World Health Organization. ICD-11 guideline GCP network. 2021.
- Yang, L., Peifu, L., et al. Theory of mind deficits partly mediate impaired social decision-making in schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 2017, 17: 168 <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1313-3>
- Yen, S. S. La placenta como tercer cerebro. *J Reprod Med*, 1994, 39 (4): 277-280. PMID: 8040844.
- Yung, A. R., Yuen, H. P., et al. Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Aust N Z J Psychiatry*, 2005, 39: 964-971. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1614.2005.01714.x>
- Yung, A. R., McGorry, P. D. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*, 1996, 22, 353-370
- Yung, A.R., Nelson, B., et al. Psychoticlike experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 2009, 43(2): 118-128. <https://doi.org/10.1080/00048670802607188>
- Zhang, L., Wang, H., et al. Altered Volume and Functional Connectivity of the Habenula in Schizophrenia. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11:636. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00636>
- Zheng, Z., Zheng, P., Zou, X. Association between schizophrenia and autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Autism Res*, 2018, 11(8): 1110-1119. <https://doi.org/10.1002/aur.1977>
- Zhuo, C., Tian, H., et al. Microglia and cognitive impairment in schizophrenia: translating scientific progress into novel therapeutic interventions. *Schizophrenia (Heidelb)*, 2023, 10, 9(1): 42. <https://doi.org/10.1038/s41537-023-00370-z>



CALIDAD INTERNACIONAL  
EN MEDICAMENTOS