

e-book

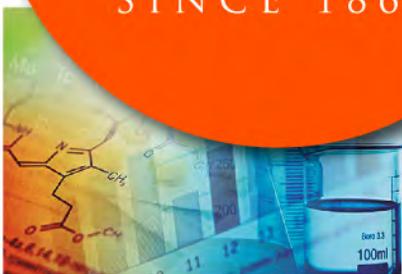
Trastornos psiquiátricos y cognición

MANUEL SUÁREZ RICHARDS



CALIDAD INTERNACIONAL
EN MEDICAMENTOS

UNICA LINEA CON BIOEQUIVALENCIA FDA



CALIDAD INTERNACIONAL
EN MEDICAMENTOS

Manuel Suárez Richards

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

ÍNDICE

Introducción	5
Probables causas	11
Estrés	13
El continuo de la psicosis	15
Los sesgos	18
Estados de alerta	21
Datos de la cognición	26
El movimiento	28
Codificación predictiva	32
Avances sobre el tema	38
Referencias bibliográficas	41

INTRODUCCIÓN

Para comprender las raíces actuales de nuestra especialidad, los trastornos psiquiátricos siguen presentándose como un rompecabezas.

Comenzando por las psicosis, hay que decir que es notable que las características clínicas consideradas clave de las mismas se hayan mantenido relativamente estables desde las primeras descripciones en el siglo XIX hasta el presente. El médico forense y médico general C. Constatt (1841) (Bürgy, 2008) adoptó la clasificación de W. Cullen –quien en 1777 acuñó la palabra *neurosis*– y describió las enfermedades mentales como “*neurosis de inteligencia*” o “*psicosis*”. Su ecuación de psicosis con “*neurosis psíquica*” muestra claramente que la patología psíquica se convirtió en un punto central de importancia cuando las causas somáticas no eran identificables. Para Constatt, la etiología siguió siendo de importancia decisiva, porque consideró que la psicopatología no le permitía sacar conclusiones sobre las causas somáticas; anticipó la idea posterior de que los síntomas psicopatológicos son relativamente inespecíficos e introdujo el concepto de “*vulnerabilidad psíquica*” (Scharfetter, 1987), trasladando un concepto que previamente había sido somático, a las psicosis (Knoff, 1970).

Fue a través de la introducción del concepto de psicosis que la patología psíquica se vio cada vez más como una entidad diferenciada (Huber, 2002). En la segunda mitad del siglo XIX se utilizó ampliamente el término psicosis, pero aún se lo continuó aplicando como sinónimo de términos tales como trastorno mental, enfermedad mental y demencia.

Cuadro 1. Dicotomías de la noción psicosis-neurosis

Psicosis y neurosis
Psicosis unitaria y psicosis múltiple
Diagnósticos etiológicos y diagnósticos descriptivos
Formas de expresión y formas de experiencia
Síntomas primarios y síntomas secundarios
Explicación y comprensión
Forma y contenido
Métodos biológicos y fenomenológicos

en la población y la psicosis. En parte, esto es el resultado de la gran acumulación de evidencia científica indicando la presencia de sintomatología subyacente previa a la aparición de claros síntomas psicóticos, como hay también síntomas de ese tipo en la población general que están presentes y no evolucionan hacia un trastorno declarado. A lo largo de los siglos se ha visto a algunas personas como invariable e idiosincráticamente ilógicas y/o ridículas, ya sea debido a percepciones y/o creencias anormales, siendo marginadas e identificadas como “locas”, y de allí paulatinamente siguiendo el camino a la estigmatización. Con el paso del tiempo, en la mayoría de las sociedades, la conceptualización de esa denominada locura fue gradualmente diferenciándose en diversos tipos de trastornos psicóticos (Bebbington, 2015).

Estos trastornos se han ido agrupando topográficamente con síntomas denominados *centrales* o *positivos* y *auxiliares* o *secundarios*. Los síntomas positivos son los que generan la mayor parte de la carga estigmática de las psicosis, son más evidentes para la población, atraen más la atención y, por lo tanto, motivan la estigmatización. Estos síntomas vienen acompañados por una serie de otros síntomas (auxiliares o secundarios) los que no integran la clasificación como síntomas psicóticos y muchos de los cuales están dentro de los llamados trastornos del estado de ánimo, de ansiedad, etc. (Häffner et al., 2013). En el pasado se tendió a descartar estos síntomas auxiliares como si fueran una distracción para el proceso diagnóstico y así se adoptó lo que es esencialmente un modelo topográfico de la psicosis, en el que los síntomas psicóticos forman un núcleo de interés (alucinaciones, delirios, alteración del pensamiento) y los síntomas auxiliares (altamente prevalentes: depresión, ansiedad, baja autoestima, insomnio, disociación) se consideran periféricos e incidentales (Bebbington, 2015).

Este modelo resulta inapropiado, ya que no refleja adecuadamente los datos empíricos. A este respecto vale la pena considerar el papel de los síntomas auxiliares y otros caracteres psicológicos en la aparición y man-

tenimiento de los síntomas psicóticos. Varios estudios se han apoyado en el modelo teórico de paranoia de Freeman y col. quienes afirman que el afecto negativo, la preocupación y el insomnio son determinantes sólidos del pensamiento paranoico. Según este modelo se puede decir que:

- la ansiedad produce anticipación de la amenaza,
- la depresión aumenta la sensación de vulnerabilidad,
- la preocupación conduce a ideas inverosímiles,
- el insomnio exacerba el afecto negativo, altera la cognición y crea un estado perceptivo alterado.

Se puede abundar en este tema agregando la *cognición perseverativa* (CP), la misma se considera que es una respuesta común al estrés y se manifiesta por preocupación y rumiación, aunque los modelos biopsicológicos del estrés y la salud la han ignorado en gran medida (Brosschot et al., 2006). El *pensamiento preocupante* es una respuesta frecuente a eventos estresantes, pero en su mayor parte este constructo se ha estudiado principalmente en el contexto de la ansiedad, por ejemplo, ante los exámenes en los estudiantes y en los trastornos de ansiedad. En el área de la ansiedad, no fue hasta la década de 1980 que se reconoció e investigó sistemáticamente la importancia etiológica potencial del concepto (Borkovec et al., 1983). Borkovec y colaboradores introdujeron una definición de la preocupación que parece ser la más utilizada: “*la preocupación es una cadena de pensamientos e imágenes, cargada de afecto negativo y relativamente incontrolable. Representa un intento de involucrarse en la resolución de problemas mentales sobre un tema cuyo resultado futuro es incierto pero que contiene la posibilidad de uno o más resultados negativos*” (Borkovec, 1985; Borkovec et al., 1999). En consecuencia, se considera que la preocupación está, además, estrechamente relacionada con el proceso del miedo, quedando destacado, en la definición, el papel de los aspectos cognitivos y afectivos. Un componente importante de esta definición es el papel de la resolución de problemas; la preocupación puede conducir a estrategias ventajosas para la resolución de problemas o, alternativamente, a pensamientos perseverativos no favorables relacionados con la ansiedad o, por ejemplo, la ira.

En el caso de la *rumiación*, el amplio reconocimiento académico de su papel en la psicopatología (principalmente en la depresión) es de una fecha aún más reciente. Aunque no existe una definición unificada de rumiación, el pensamiento frecuente, repetitivo e incontrolable se encuentra en su núcleo conceptual. Mientras que la investigación psicológica clínica suele conceptualizar la rumiación como un estilo de respuesta al estado de ánimo triste, otros puntos de vista opinan que la rumiación es una respuesta a la búsqueda de objetivos problemáticos (Moberly & Dickson, 2016).

Quienes asisten a personas con patología psíquica necesitan conocer psicopatología, sin ella es muy improbable que se desande el camino que emprendió la enfermedad en la persona que consulta. Adoptar esas fuentes, conocerlas y utilizarlas en beneficio del asistido da, sin dudas, los mejores resultados. Cada cual encontrará su refugio de respuestas en las diversas explicaciones que varias escuelas psicopatológicas tienen al respecto, cuestión para la que no sirven las clasificaciones que sí son útiles para el ordenamiento administrativo y sobre todo para mejorar la fiabilidad de los diagnósticos psiquiátricos y la abolición de la confusión de “lenguas babilónicas” que había prevalecido en el campo previo a su tipificación. Respecto de las clasificaciones, como dice Germán Berrios “...cuanto más pensamos sobre su aplicación a los trastornos mentales, más nos damos cuenta de que el problema aquí no es solo nuestra falta de conocimiento acerca de la taxonomía, sino el hecho de que los objetos psiquiátricos pueden no ser susceptibles de clasificación” (Berrios, 2011).

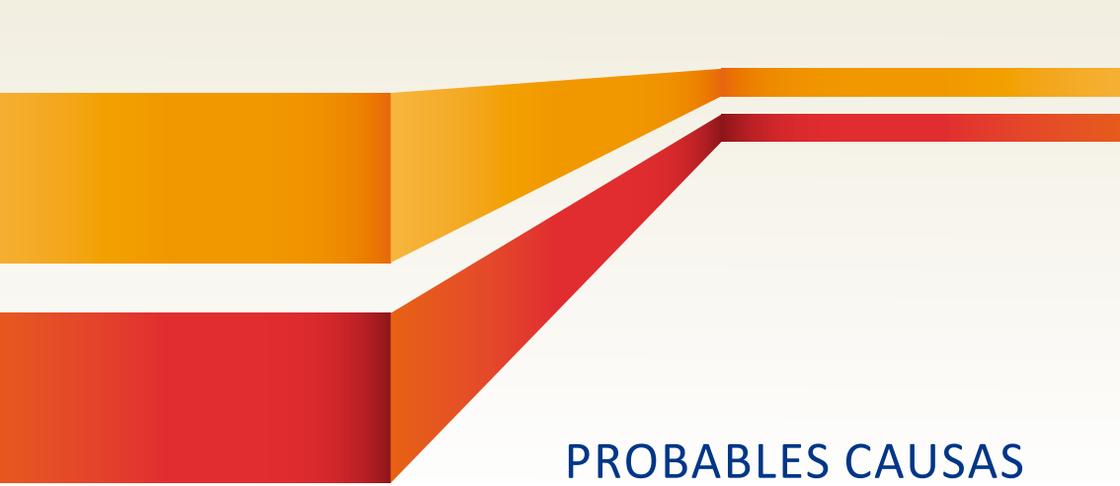
Será difícil entonces comprender los avatares de la cognición sin saber psicopatología, de allí que lo que Nancy Andreassen escribió hace varios años sigue vigente: “...necesitamos hacer una inversión seria en la formación de una nueva generación de verdaderos expertos en la ciencia y el arte de la psicopatología. De lo contrario los científicos de alta tecnología podemos despertarnos en 10 años y descubrir que nos enfrentamos a una primavera silenciosa. Aplicar la tecnología sin la compañía de médicos sabios con experiencia específica en psicopatología será una empresa solitaria, estéril y tal vez infructuosa” (Andreassen, 2007).

Concomitantemente es por demás interesante recordar que, a pesar del gran progreso de la neurociencia desde los años de Santiago Ramón y Cajal aún hoy hay muchas incógnitas no resueltas del órgano que comanda el organismo: desde cómo se genera la consciencia o la memoria hasta porqué se producen las enfermedades psiquiátricas y neurológicas (Maroso, 2023). Hay una buena noticia que nos informa que científicos de todo el mundo han creado el atlas más grande de células cerebrales humanas hasta el momento, revelando más de 3.000 tipos de neuronas, muchas de las cuales son nuevas para la ciencia, lo que abre las puertas al desarrollo de tratamientos y la curación de enfermedades como la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer, así como su prevención. El SNC humano está compuesto por 86.000 millones de neuronas y un número similar de células no neuronales. Al identificarlas, ha revelado características que distinguen a los humanos de otros primates. Esta identificación con tanto detalle permitiría señalar los tipos celulares más afectados por mutaciones específicas que provocan trastornos. Uno de los estudios (fueron más de veinte los realizados) identificó 107 diferentes subtipos de células cerebrales y encontró conexiones entre determinados tipos celulares

que se dan en varios trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia, los trastornos bipolares, la enfermedad de Alzheimer y la depresión. Son todos avances para consolidar el conocimiento.

Existe una fuerte evidencia de que tanto las psicosis (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, otras psicosis) como los trastornos afectivos (trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar) se superponen con respecto a su fenomenología, su curso y su corolario. Estos llamados trastornos mayores comparten riesgos genéticos familiares y moleculares, riesgos ambientales, modificaciones cerebrales y otros marcadores neurobiológicos. Por lo tanto, se plantea repensar la taxonomía (clasificación ordenada y jerárquica) de estos cuadros mayores, ya que los criterios son heterogéneos para el diagnóstico habiendo una superposición de los síntomas entre las diferentes categorías diagnósticas (Reininghaus et al., 2019). Los estudios realizados han tenido en cuenta, hasta el momento, la superposición (fenomenología y neurobiología) existente entre los trastornos psicóticos y los afectivos (Allsopp, 2019). Las nuevas entidades diagnósticas que se pudieran reconocer, al tomarse en cuenta lo antedicho, se podrían confirmar como una entidad psicopatológica si se encontrara una “*zona de rareza*” (sello propio de un trastorno que permite un claro diagnóstico definitivo respecto de otra/s patología/s con diferente diagnóstico, que posibilita una apropiada diferenciación entre los distintos cuadros psiquiátricos y la implementación de terapéuticas diferenciadas (Kircher et al., 2019) entre los diferentes trastornos (Kendell, 1968; Kendell & Jablensky, 2003)). Al no poderse detectar esa “*zona de rareza*”, las diferencias entre los diversos trastornos psíquicos son menos sobresalientes incluso que cuando fueron postuladas en el siglo XIX, particularmente en lo concerniente a la diferencia entre esquizofrenia y trastorno bipolar (Chang et al., 2018).

Cabe agregar que el compartir genes entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia (también con el autismo y las deficiencias intelectuales), ha llevado a que se recapacite sobre si hay una real separación estructural de cada una de estas patologías. Estos planteamientos resultan de importancia para intentar explicar cómo es que pueden presentarse episodios psicóticos en personas cuyo funcionamiento habitual es “neurótico” o propio de un trastorno de la personalidad; considerar esto da lugar a la posibilidad, hipotética, de una continuidad entre lo psicótico y lo neurótico (Hueso Holgado, 2008). Se recuerda, remontándonos al siglo II d.C., la figura de Areteo de Capadocia quien sugirió una forma fundamental de locura (la melancolía) de la cual derivaban todas las otras (Llopis, 2003; Conti, 2023).



PROBABLES CAUSAS

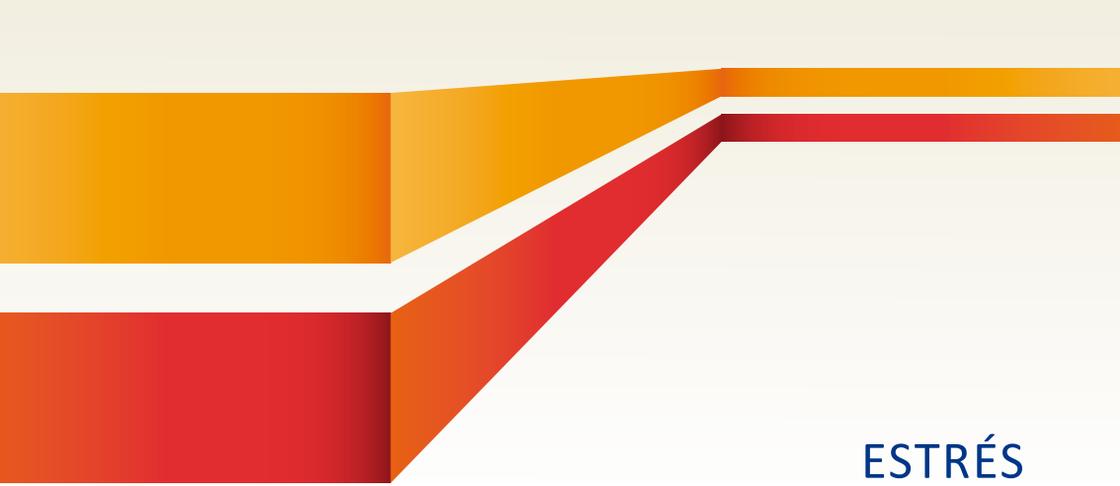
En el ámbito del desarrollo cognitivo se ha planteado la hipótesis de que muchos de los mismos genes que influyen en una habilidad (por ejemplo, lectura) son también los mismos genes que influyen en otras habilidades (por ejemplo, matemáticas) y que la diferencia entre las habilidades estarían dadas por las influencias del *medio ambiente sobre la persona* (Dalvie et al., 2020).

Las investigaciones indican que con la evolución humana la adquisición de habilidades cognitivas cada vez más complejas jugó un papel sustancial en la conformación del cerebro ayudando a imaginar, pensar abstractamente y ser más creativos, pero también probablemente hizo a los seres humanos más vulnerables a los trastornos psiquiátricos (Srinivasan et al., 2016). Los cambios que contribuyeron a adquirir la facultad de pensar más creativamente y a mejorar el funcionamiento ejecutivo también podrían haber cobijado la susceptibilidad a estas patologías (Crow, 2000). Lo más probable es que la influencia del medio sobre el humano y las características intrínsecas del mismo hayan dado lugar a la humanidad de hoy, cognitivamente diferente y con algunas modificaciones corporales.

Teniendo en cuenta la influencia del medio como artífice fundamental es sustancial tratar el tema de la exposición al trauma (Caspi & Moffitt, 2018; Pezzoli et al., 2019), siendo aquí necesario considerar la sombra funesta, siempre presente, del maltrato infantil como trauma vital. Las formas de abuso, físico, sexual, emocional y la negligencia, compartirían consecuencias que no son exclusivas para cada uno de los diferentes trastornos psiquiátricos. Por ello es difícil identificar un trastorno psíquico relacionado

con un tipo específico de maltrato (Vachon et al., 2015). Observemos que el maltrato infantil es un *factor de riesgo* en la historia de las personas con trastornos del estado de ánimo, de ansiedad, del comportamiento, por consumo de sustancias, esquizofrenia, espectro psicótico y, además, en aquellos en los que se observan síntomas psicóticos, que no evolucionan (Shaefer et al., 2018).

Aunque no hay una evidencia clara hasta la actualidad que señale que existan períodos sensibles durante el desarrollo en los que el maltrato se implanta psíquicamente, se opina que la exposición al maltrato durante la adolescencia (comparando con una exposición equivalente en la infancia) podría estar asociado con respuestas fisiológicas de gran magnitud y de difícil regulación comparadas con la exposición equivalente en la infancia. La pérdida, la intimidación, la humillación y la deslealtad son amenazas fundamentales para la seguridad física y psicológica que pueden aumentar el riesgo de alteraciones psíquicas en general.



ESTRÉS

El impacto del estrés en la salud del SNC comienza en el útero, el estrés materno prenatal afecta al SNC y al comportamiento de la descendencia. Los acontecimientos estresantes de la vida, la exposición a un desastre natural y los síntomas de ansiedad y depresión materna aumentan el riesgo de que el niño tenga una serie de problemas emocionales, conductuales y/o cognitivos en el futuro. Estos incluyen depresión, ansiedad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y/o trastornos de conducta. El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal desempeña un papel en la mediación de los efectos del estrés materno en el cerebro fetal (Sivasangari et al., 2023). Además, las imágenes cerebrales *in vivo* informan que el estrés materno está asociado con cambios en las redes límbicas y frontotemporales y las conexiones funcionales y microestructurales que las vinculan. Si bien estos estudios se han llevado a cabo en tamaños de muestra pequeños, los cambios observados subyacen a muchos de los cambios emocionales, conductuales y cognitivos asociados con el estrés prenatal (Lautarescu et al., 2020).

Se considera que el estrés puede activar una diátesis o vulnerabilidad transformando una predisposición en trastorno psicopatológico (Monroe & Simons, 1991) de manera que los efectos del estrés sobre el riesgo de un trastorno depresivo, por ejemplo, dependen de esa condición de vulnerabilidad. Los *síntomas cognitivos* de la depresión incluyen los denominados “sesgos atencionales” (SA) que están dirigidos a una *información negativa*. El SA negativo se ha observado en las depresiones que han remitido y en aquellos expuestos a adversidades en la vida temprana (AVT) (Ray-

mond et al., 2018). La incorporación del modelo de adversidad infantil, postula que la exposición a la AVT puede causar alteraciones que tienen consecuencias a largo plazo para la salud física y mental. Los niños que están expuestos a la adversidad sin un adulto que los apoye pueden desarrollar “estrés tóxico”, el que afecta los sistemas inmunológico y neuroendocrino. La exposición a la AVT comporta la desregulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA), perturbando el progreso del hipocampo, la corteza prefrontal y la amígdala y se piensa que altera los avances cognitivos subyacentes, lo que aumentaría la vulnerabilidad a ciertas enfermedades mentales en la adultez. Además, la exposición a la AVT se relaciona con déficits de regulación de las emociones, la rumiación, la reacción ante amenazas y los comportamientos impulsivos y con un mayor riesgo de depresión, más tarde en la vida.

Se ha visto que ciertas interacciones génicas con el medio ambiente (*GxE*) producirían una variación en la región promotora del gen transportador de serotonina (SLC6A4; conocido como 5-HTT) contribuyendo a la sensibilidad al estrés (Caspi et al., 2010; Harkness et al., 2015). Ha sido demostrado que existe una asociación epigenética entre la metilación del receptor de serotonina 3A (HTR3A) y la exposición a la violencia materna, y luego, con el desarrollo, con el comportamiento antisocial de los niños (Schechter, et al., 2017). La variación genética en el HTR3A al actuar con la adversidad temprana se señala que se asocia con el trastorno bipolar, el trastorno por estrés postraumático y el trastorno límite de la personalidad. Parece ser que el trauma violento que comienza en la infancia y la niñez temprana deja una firma epigenética en un gen receptor de serotonina implicado en la regulación de la emoción y la agresión, el gen HTR3A.

La interacción entre estrés y consumo de comidas ricas en grasas induce una respuesta pro inflamatoria en la mujer (Kiecolt Glasser et al., 2017), lo que en el contexto del embarazo podría aumentar la susceptibilidad de la descendencia a trastornos del neurodesarrollo debido a la exposición del SNC fetal en desarrollo a niveles excesivos de citoquinas. También se reconoce que los nutrientes específicos desempeñan un papel fundamental en la modulación del estado de ánimo, el estrés y el desarrollo de trastornos psicológicos (Lindsay et al., 2019).



EL CONTINUO DE LA PSICOSIS

Algunas vivencias mentales de tipo psicótico suceden en lo que se denomina un continuo (espectro) (Johns & van Os, 2001; Livet et al., 2020). La teoría propone que las mismas pueden desplazarse de niveles subliminales observados en la población general no clínica hasta el otro extremo en donde hay sintomatología prominente al desarrollarse el trastorno. Efectivamente, en la población se encuentran síntomas psicóticos distribuidos de manera general y que no están restringidos a las personas con diagnósticos psicóticos (David, 2010; Stanghellini et al., 2013).

Cuánto de ello estará vinculado a deficiencias cognitivas, es la pregunta. Cuánto de la patología que puede evolucionar, conociendo la existencia de la deficiencia cognitiva previamente, puede prevenirse, resulta ser el problema derivado de esa pregunta.

Los denominados modelos continuos de psicosis sostienen que los delirios e ideas delirantes elocuentes constituyen la expresión de la presencia de rasgos individuales o de reacciones al estrés en la población general, con susceptibilidad en diversos grados (Gordon Claridge, 1994). La creciente información sobre el tema apoya tales modelos, donde justamente se incluyen las revisiones sistemáticas de la fenomenología alucinatoria y delirante (Baumeister et al., 2017). La presencia de estos fenómenos se estudian en la población general con la finalidad de detectar posibles progresos a trastornos psiquiátricos (Peters et al., 2016; Mitchell et al., 2017), con el objetivo de intervenir terapéuticamente de manera precoz para evitar esos desarrollos. Los estudios refieren, e insisten, en que tanto las alu-

cinaciones como los delirios son fenómenos dimensionales, ya que ellos integrarían un continuo, que va desde la sola experiencia vivencial de la persona a transformaciones psicopatológicas. Esto es así considerando que se ha encontrado que los síntomas positivos psicóticos pueden existir en niveles atenuados en la población general, sin que por ello se encuentren asociados con la pérdida de contacto con la realidad (Waters et al., 2018; Heilskov et al., 2020). Los trabajos dedicados a ese continuo han encontrado que la mediana de prevalencia de experiencias psicóticas en la población general oscila del 5,8 % (McGrath et al., 2015) al 7,2 % (Linscott van Os, 2013) (*ver Figura 2*). En las evaluaciones donde se obtuvieron estos resultados fueron incluidas las experiencias psicóticas, los estados de riesgo ultra alto, los rasgos esquizotípicos y otros trastornos psicóticos (Debanné et al., 2015; Fonseca-Pedrero & Debanné, 2017).

Sobre las alucinaciones, se considera que es un fenómeno que ocurre en la población general con una prevalencia del 6 al 15 % (Linscott & van Os, 2013; Sommer & Kahn, 2014). Un estudio reciente reveló los porcentajes de ocurrencia de alucinaciones en la población general; las alucinaciones auditivas fueron las más frecuentes, con un 29,4 % (n=3086) experimentadas en el último mes; las alucinaciones visuales 21,5 % (n=2248); alucinaciones táctiles 19,9 % (n=2207) y alucinaciones olfatorias 17,3 % (n=1807). Por otro lado, solo un 7,0 % informó estar casi completamente convencido de la veracidad de sus ideas delirantes. Las reportadas con mayor frecuencia fueron las ideas delirantes de tipo persecutorio, de referencia y grandeza (Linszen et al., 2022).

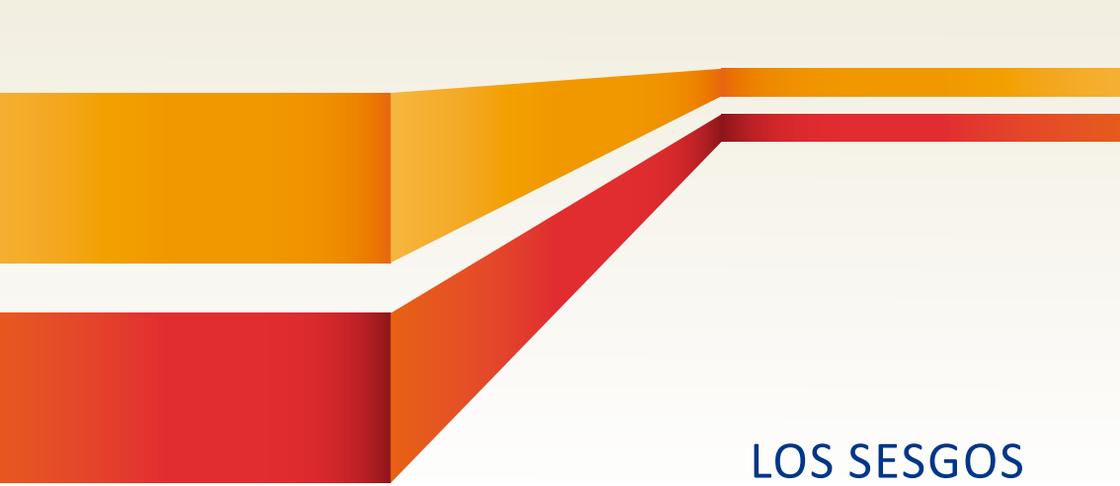
Aunque no todas las personas con síntomas atenuados desarrollarán una enfermedad psicótica transitoria o de por vida, esa presencia sintomática parece conferirles un mayor riesgo de enfermedad (Cougnard et al., 2007; van Os et al., 2009; Carpenter & van Os, 2011; van Os & Linscott, 2012); resulta importante agregar que, aunque estas experiencias psicóticas son sutiles, quien las vive las padece.

Al haberse demostrado la existencia de esas experiencias psicóticas, no fácilmente diagnosticables con los criterios de CIE/DSM, se ha sugerido denominarlas “fenotipo de psicosis extendida”, sugiriendo que comparten factores demográficos, etiológicos, familiares y psicopatológicos propios del trastorno psicótico clínico (Lucas-Molina et al., 2020). En otras pala-

Figura 2. Prevalencia de síntomas y experiencias psicóticas en trastornos psicóticos, trastornos no psicóticos y población general

100 %	30 %	≅ 7 %
Trastornos psicóticos	Trastornos no psicóticos	Población general

bras, el “fenotipo de psicosis extendida” puede considerarse como una expresión de vulnerabilidad para el trastorno psicótico en la población general. En el modelo continuo de psicosis se destaca el papel desempeñado por la cognición tanto en la aparición como en el mantenimiento de los síntomas positivos (Moritz et al., 2017).



LOS SESGOS

A lo largo de los miles de años de evolución de nuestra especie, los homínidos han adquirido habilidades cognitivas para adaptarse a su entorno. Estas aptitudes están optimizadas para resolver los problemas que nuestros antepasados encontraron para sobrevivir y reproducirse. Su objetivo es encontrar soluciones eficientes y rápidas a una variedad de situaciones mientras se ahorra energía mental. En el entorno original de cazadores-recolectores estas herramientas cognitivas mejoraron las habilidades razonadas y de reacción, pero en el complejo mundo actual a veces se convierten en reliquias inconscientes que impulsan a tomar decisiones que parecen “irracionales”. Cuando la heurística se emplea mal y desencadena elecciones inadecuadas se las identifican como “*sesgos cognitivos*”. Los mismos fueron estudiados a principios de la década de 1970 (Tversky & Kahneman, 1974) para comprender los mecanismos que podrían explicar ciertas decisiones irracionales tomadas en el sector económico, y los autores luego ampliaron su campo de investigación a la cuestión de la racionalidad humana en un sentido amplio. D. Kahneman (Premio Nobel de Economía 2002) y A. Tversky aseguran que el componente emocional es determinante a la hora de la toma de decisiones, explicando la tendencia a decisiones irracionales en el ámbito económico y por ello se tiene muy cuenta en el comercio y el juego, por ejemplo. A la rama de las finanzas que estudia el comportamiento humano se la conoce como “*finanzas conductuales*”, tratándose de un campo de estudio que intenta identificar cada uno de los sesgos que hacen que las personas tomen decisiones de inversión inconvenientes o se comporten de manera perjudicial para

su economía personal. Su trabajo ha sido fundamental para comprender cómo los *sesgos cognitivos* afectan nuestras decisiones y cómo podemos tomar decisiones más competentes. Desde entonces se han identificado una multitud de sesgos (se calculan unos doscientos) que operan en varios campos gracias a las investigaciones en psicología cognitiva y social. Estos sesgos están presentes en nuestra vida cotidiana y la mayor parte del tiempo somos incapaces de percibirlos, dado que son automáticos y no son ejecutados de manera consciente (Tversky & Kahneman, 1973; Kiss, 2006; Kahneman, 2013). Algunos de ellos son:

- **Sesgo retrospectivo:** Ocurre cuando se mira algo que ya sucedió y se dice: “¡eso era obvio!”. Aun cuando antes de que ocurriera no había forma de saber que pasaría.
- **Sesgo de confirmación:** Le da mayor importancia a aquellos eventos que comprueban sus propias hipótesis. No toma en cuenta que pueda haber otras explicaciones.
- **Sesgo de falso consenso:** Sucede cuando alguien cree que sus propias opiniones y creencias son más aceptadas entre el resto de las personas, sin que así sea.
- **Aversión a la pérdida:** Es uno de los que afectan más al comportamiento humano, consiste en darle más importancia a la posibilidad de perder algo que a la posibilidad de ganar algo con el mismo valor. La idea de perder algo es más relevante que la idea de ganar, incluso cuando ambas opciones tienen las mismas probabilidades de ocurrir e implican que se sume o se reste algo de valor equivalente.
- **Efecto halo:** La tendencia a valorar más positivamente todas las particularidades y acciones de las personas a las que previamente se las han valorado positivamente en una de sus cualidades. Ocurre normalmente con la belleza.
- **Sesgo del punto ciego:** La tendencia a asumir que los demás son más vulnerables a los sesgos cognitivos que nosotros mismos.
- **Efecto Barnum:** La tendencia a aceptar una vaga descripción realizada como aplicable específicamente a uno mismo. Los horóscopos juegan con este fenómeno.

Se agregará aquí la noción de la denominada “*correlación ilusoria*”. La misma es un sesgo cognitivo que genera la tendencia a percibir la presencia de una relación entre dos cosas cuando no existe tal relación o es considerablemente más débil de lo que se percibe (Chapman, 1967; Hamilton & Rose, 1980). Los fenómenos de áreas tan diversas como son la superstición, la creencia en la magia primitiva, los errores en las observaciones clínicas, el prejuicio social y el efecto halo tienen ciertas similitudes. Todos se basan en un error sistemático al estimar que hay una supuesta correlación entre dos clases de eventos. El término “*correlación ilusoria*” se

ha propuesto para delimitar tales errores sistemáticos en las semejanzas referidas por la gente. Un ejemplo, un niño que juega al fútbol invita a uno de sus amigos para que vea los partidos. Justo cuando su amigo va, el equipo contrario gana; en otra oportunidad sucede lo mismo y el chico que juega al fútbol crea una relación entre la pérdida de los partidos y la presencia de su amigo, creyendo que este le da mala suerte al equipo.

Los campos más asociados con la “*correlación ilusoria*” son *los prejuicios, los estereotipos y la discriminación*, ya que son las formas más comunes de presentarse. Con ellos se califica a una persona o grupo de personas generalizándolo a todo un grupo, ideología, etnia, religión, nación o sociedad. Estas descalificaciones suceden cotidianamente para con quienes presentan trastornos mentales como también hacia los profesionales dedicados al tema. Como la “*correlación ilusoria*” juega un papel central en el aprendizaje y en el razonamiento, los sesgos sistemáticos contribuyen a la formación de estructuras de convicciones que son incongruentes con la realidad valedera. Los estudios han encontrado que la ideación delirante (o paraneta) en la gente puede surgir a través de una combinación cognitiva que se da entre reducción de la capacidad de la *memoria de trabajo* y un contenido de razonamiento escaso y/o frágil que tiene la persona cuando piensa que detecta una correlación (*ilusoria*). Es importante tener en cuenta que las investigaciones sobre la propensión al delirio han implicado tanto a la toma de decisiones como al anormal funcionamiento de la *memoria de trabajo* (WM, por sus siglas en inglés). Los metanálisis han demostrado que la recopilación de información tiene sesgos que incluyen la tendencia a hacer inferencias probables y presurosas basadas en una información escasa (Sánchez, 2021), y ésta se asocia con el acontecimiento y además con la gravedad del delirio (Moritz, 2006; Dudley et al., 2016). Los sesgos en la recopilación de datos, eventualmente asociados con la merma de la WM (Garety & Freeman, 2013), se pueden encontrar en personas que son consideradas sanas. El papel potencial de la correlación ilusoria en la psicosis está respaldado por la evidencia que sugiere que las personas con mayor propensión al delirio y aquellas con esquizofrenia son más susceptibles a estos errores perceptivos (van Prooijen, 2017). Por esta razón la detección de la correlación ilusoria representa un factor importante para comprender el motivo de la ideación delirante (Harrison et al., 2021).

ESTADOS DE ALERTA

Según el último informe de la OMS sobre la carga mundial de enfermedades, alrededor de mil millones de personas del total de la población mundial (8000 millones) están afectados por algún trastorno mental, incluyendo ansiedad, depresión, trastornos bipolares, trastornos psicóticos y consumo de sustancias (Kessler et al., 2005; United Nations, 2019; Fusar-Poli, 2019).

Hay que considerar que las edades de iniciación de los trastornos mentales ocurren en las primeras décadas de la vida y los jóvenes representan actualmente el 41 % de la población mundial (0-14 años: 25,4 % y 15-24 años: 15,5 %). Para proporcionar estimaciones epidemiológicas sólidas y globales de la edad de inicio de los trastornos mentales se realizó una revisión sistemática, generando un informe sobre la edad de inicio de cualquier trastorno mental (ICD/DSM hasta el 16/05/2020) (Solmi et al., 2021); según este estudio, la aparición del primer trastorno mental ocurre antes de los 14 años en un tercio de las personas; antes de los 18 años en casi la mitad (48,4 %) y antes de los 25 años en más de la mitad (62,5 %), con una edad máxima de aparición de 14,5/18 años en todos los trastornos mentales. Por ello, justificadamente, los trastornos mentales se han llamado *“las enfermedades crónicas de los jóvenes”* (Insel & Fenton, 2005) (ver Figura 3) (Fusar-Poli, 2019; United Nations, 2019; Kharawala et al., 2021; GBD 2021, 2024).

La promoción de una buena salud mental, la prevención y la intervención temprana antes/al inicio de los trastornos mentales mejoran los resultados.

Figura 3. Porcentuales de edades de inicio de trastornos mentales

ESTADOS DE ALERTA

Los jóvenes son el 41 % de la población mundial
(0-14 a. 25,4 % y 15-24 a. 15,5 %)

Inicio de un TM antes de:

14 a. = 34,6 %

18 a. = 48,4 %

25 a. = 62,5 %

Casos posteriores, mayormente por *comorbilidad*

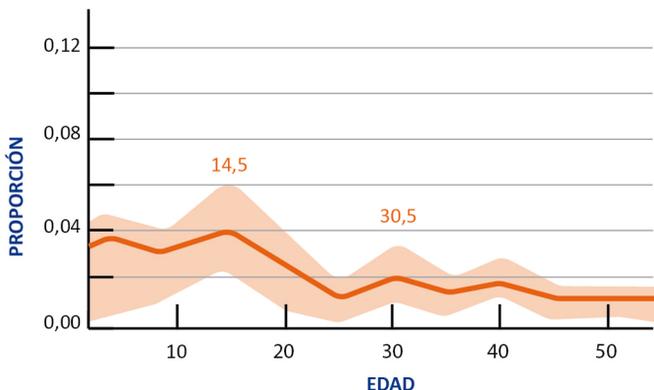
En el primer metanálisis epidemiológico y con mayor extensión sobre la edad de aparición de los trastornos mentales a nivel mundial para cualquier trastorno psíquico se encontró el resultado que se puede observar en la *Figura 4* (Caspi et al., 2020).

Proporción epidemiológica metanalítica (eje Y) y edad máxima de inicio (línea naranja) para cualquier trastorno mental en la población general, con IC del 95 % (sombras naranjas).

Los jóvenes que padecen trastornos mentales tienen mayores riesgos de morbilidad y mortalidad por cualquier motivo (incluido el suicidio) que la población general, lo que se traduce en una notable reducción, de 10 a 20 años, de la esperanza de vida (Arengo, 2019).

Los cambios neurobiológicos que suceden durante el período de desarrollo muestran que el SNC es impactado por la marea de factores de riesgo e incidencias durante esa etapa (Paus et al., 2008; Jones, 2013). Los procesos que pueden alterarse incluyen el desarrollo de la conectividad cerebral, la muerte celular programada y las modificaciones en las conexiones fundamentales que suceden durante el primer año de vida. Se necesitan hasta

Figura 4. Distribución meta-analítica de la edad de inicio para cualquier trastorno mental



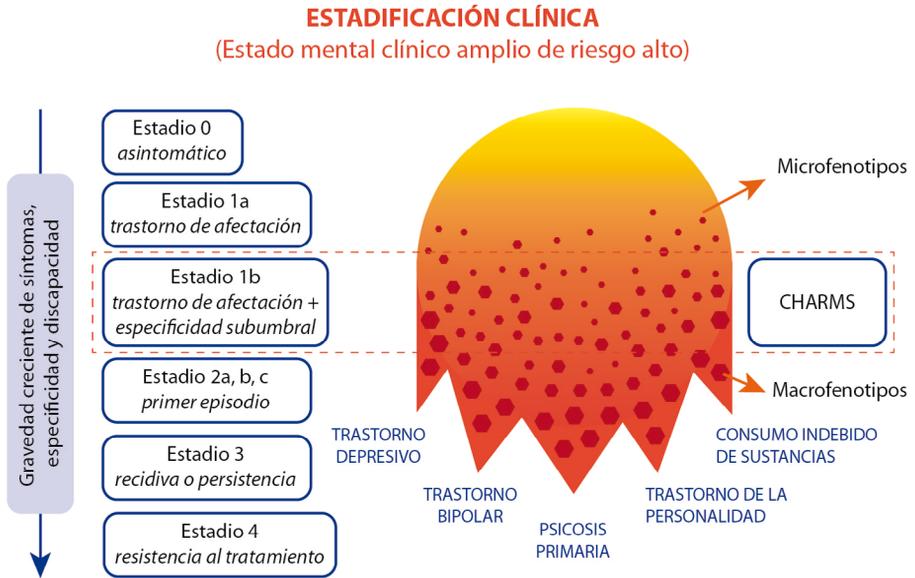
Proporción epidemiológica metanalítica (eje Y) y edad máxima de inicio (línea naranja) para cualquier trastorno mental en la población general, con IC del 95 % (sombras naranjas).

tres décadas para la evolución de un cerebro humano maduro y durante este período tiene lugar el mayor avance del mismo. En este desarrollo tienen lugar cambios significativos neurobiológicos y de comportamiento, principalmente para el equilibrio de la conectividad entre áreas del SNC. Estos cambios optimizan la actividad para los desafíos futuros, pero, al mismo tiempo, pueden aumentar una vulnerabilidad para probables trastornos mentales posteriores. Una alteración en la maduración dejaría una ventana vulnerable en un sistema que todavía no coordina completamente los sistemas y los diferentes mecanismos cerebrales. Por ello es que, desde hace tiempo, se insiste en considerar y tener presentes los *estados de alerta*, y una acción que colabora en la detección de alteraciones precoces es el estudio del estado de la cognición.

Por lo mencionado previamente, viene a consideración analizar la propuesta sobre la *estadificación clínica*, iniciativa tomada desde hace unos años atrás con la finalidad de mejorar el conocimiento para detectar el nivel de las manifestaciones patológicas por el que está transitando el paciente como también las variaciones del cuadro a lo largo del tiempo.

La estadificación se desarrolló en medicina clínica como una estrategia para agregar precisión al diagnóstico y con ello la selección de la terapéutica, como también claridad en el pronóstico y la predicción del resultado. Este enfoque, al utilizarlo en salud mental, reconoce la naturaleza fluida y dinámica del inicio y de las primeras etapas del trastorno durante las cuales los microfenotipos fluyen y refluyen y desaparecen o evolucionan hacia un cuadro más estable o, más comúnmente, síndromes (*ver Figura 5*), facilitando la detección de los estados de alerta en la persona (Maj et al., 2021). Fava y Kellner (1993) introdujeron el concepto de *estadificación clínica* en el ámbito de la psiquiatría y, desde entonces, han salido a la luz una amplia gama de propuestas. Los modelos planteados hasta la actualidad son interesantes, se trata de propuestas teóricas que abordan el trastorno mental de forma parcial, aunque no contemplan todas las variables que pueden intervenir como son la salud física, la calidad de vida relacionada con la salud o los marcadores neuroanatómicos. El estudio Estado Mental Clínico de Alto Riesgo (*CHARMS, Clinical High At-risk Mental State*), tiene como objetivo validar prospectivamente un conjunto de criterios transdiagnósticos para identificar a los jóvenes que buscan ayuda y que corren el riesgo de desarrollar enfermedades mentales, con un riesgo alto de producción patológica. Es una descripción amplia de un síndrome que justifica un tratamiento debido a la manifestación de síntomas, aunque ellos estén por debajo del umbral definido por el DSM/ICD para el diagnóstico (McGorry & Mei, 2018; McGorry et al., 2018; Shah et al., 2020).

Figura 5. Modelo de estadificación clínica que muestra la aparición de microfenotipos no diferenciados que pueden progresar a macrofenotipos como puede ser la psicosis primaria



Estado Mental Clínico de Alto Riesgo (CHARMS, clinical high at-risk mental state) (Adaptado de Maj M, van Os, et al., 2021).

Esta herramienta supone un avance con relación a la práctica diagnóstica convencional, dado que no solo define el grado de desarrollo del trastorno en un momento determinado, sino que también revela la ubicación en el *continuum* de su curso. Una de las características que tiene que tener un trastorno para beneficiarse de un modelo clínico de estadificación es poseer un curso clínico predecible en el tiempo (Berk et al., 2014), por ello el trastorno bipolar es considerado muy apto para beneficiarse de un modelo de estadificación clínica (Leboyer et al., 2013), porque se ha considerado que su etiopatogenia implica la presencia de un proceso activo de neuroprogresión que, al menos en parte, se encuentra mediado por procesos inflamatorios, de estrés oxidativo, apoptosis y cambios en la neurogénesis. Asimismo, la evidencia clínica apoya su desarrollo desde estadios prodrómicos (preclínicos) hacia fases más graves y resistentes al tratamiento. Ejemplo de ello sería la disminución del tiempo de eutimia, el aumento de la frecuencia de episodios y la gravedad de los mismos, y el aumento, con el paso del tiempo, de la sensibilidad a los factores estresantes (Reinares, 2013; Joice et al., 2016). Para el trastorno depresivo mayor se han desarrollado modelos de estadificación clínica con el propósito de clasificar la progresión de la enfermedad y la resistencia al tratamiento. Con estos modelos se deduce que la aplicación del modelo de estadificación en depresión podría permitir retrasar o prevenir el ini-

cio de la enfermedad, aumentar el número de personas tratadas de forma adecuada, reducir la gravedad del trastorno o impedir su avance (Mc Gorry et al., 2010; Verduijn et al., 2015). En las dos últimas décadas, los modelos de estadificación en los trastornos mentales como el trastorno bipolar, el trastorno depresivo mayor y la esquizofrenia, han ido evolucionando y progresando debido a la necesidad clínica de estadificar a los pacientes para acercarnos a una mejor fidelidad. Aunque ningún modelo ha demostrado su validez de forma empírica, es importante dejar estas constancias ya que demuestran los esfuerzos para mejorar la calidad de la especialidad y con ello la vida de las personas asistidas. En última instancia, esta estrategia podría mejorar nuestra comprensión y capacidad para predecir la aparición, el curso temprano y la evolución de la enfermedad mental, abriendo aún más vías para las intervenciones preventivas.



DATOS DE LA COGNICIÓN

Aunque la alteración de la cognición no es un síntoma de los trastornos psiquiátricos, la disfunción cognitiva es una característica central de las enfermedades que incluyen síntomas psicóticos y no psicóticos. Evaluar la disfunción cognitiva representa una excelente oportunidad para estimar las características dimensionales de la enfermedad mental, ya que el deterioro cognitivo está presente en personas con trastornos mentales supuestamente “distintos” que comparten la característica de las diferentes patologías psiquiátricas. La relevancia de comprender las alteraciones cognitivas se destaca aún más cuando se considera su presencia tanto previamente como en las primeras etapas del curso de la enfermedad. Esto indicaría que los déficits cognitivos son un marcador anormal de desarrollo, especialmente en el contexto del riesgo genético y de las agresiones tempranas sobre el SNC.

En términos de desarrollo, por ejemplo, los pacientes con esquizofrenia presentan deterioro cognitivo durante la infancia, que continúa y luego se estabilizaría durante el estado crónico. Los pacientes con trastorno bipolar no muestran alteraciones o son mínimas al principio de la vida, pero en el primer episodio aparecen déficits que parecen empeorar a medida que avanza la enfermedad.

En enfermedades denominadas *no psicóticas* también se pueden hallar alteraciones cognitivas, tal como ocurre en el trastorno depresivo mayor, mucho más en la forma melancólica, en el trastorno obsesivo compulsivo, las fobias, el trastorno por estrés postraumático, los trastornos de la

alimentación y en las distintas formas de trastornos de ansiedad. De allí la importancia que estas funciones cognitivas dificultadas tienen en la patología psíquica y la importancia de su reconocimiento para proponer una terapéutica más efectiva. Estas observaciones previas no están dirigidas a dirimir o determinar etiologías, sino más bien a poner énfasis en las multivariedades de elementos que inciden en las alteraciones psicopatológicas; cabe aclarar que hasta ahora ningún elemento es exclusivo y es menester decir que muy probablemente seguirá siendo así, somos seres multifactoriales, como lo son los seres vivientes.

Teniendo en cuenta esto, el tratamiento de los déficits cognitivos debe iniciarse lo antes posible, con el fin de reforzar el desarrollo cognitivo normal, prevenir el deterioro cognitivo y preservar el estado educativo, laboral y social.



EL MOVIMIENTO

Últimamente se ha retomado la indagación de las relaciones entre la disfunción motora y algunos trastornos psiquiátricos a la luz de nuevas modalidades de investigación (Mittal & Wakschlag, 2017). La ralentización psicomotora se considera una importante manifestación conductual de la fisiopatología de las psicosis desde las primeras descripciones fenomenológicas de la enfermedad. En 1874 Kahlbaum describió varios signos motores hipocinéticos en la catatonía, su vínculo con la voluntad y la motivación y la sospecha de una actividad neuronal anormal del sistema motor cerebral (Baruk, 1970). Wernicke introdujo el término “psicomotor” y clasificó esa ralentización como acinética (movimientos reducidos), planteando la hipótesis de una falta de conexión entre regiones neurales observadas en la psicosis (Lanczik Keil, 1991; Ungvari, 1993). Además, separó la acinesia intrapsíquica (falta de motivación/iniciativa intrínseca que afecta a todo el sistema motor) de la acinesia psicomotora (negativismo, flexibilidad cética y resistencia involuntaria). Los hallazgos experimentales de principios y mediados del siglo XX en pacientes con esquizofrenia buscaron determinar las contribuciones cognitivas a la desaceleración en los pacientes con esquizofrenia (Nuechterlein, 1977), como también la utilidad de observar la desaceleración y así colaborar en la predicción del pronóstico, y con ello poder diferenciar los subgrupos de pacientes esquizofrénicos de aquellos con otros trastornos (por ejemplo, trastorno depresivo mayor).

Con el advenimiento de modelos de procesamiento de información, las explicaciones para la desaceleración relacionada con una tarea progresiva

ron desde las observaciones iniciales realizadas sobre el tema acerca de los déficits de *atención* no específicos y las características clínicas del paciente (motivación, cooperación, apatía); se incluyeron así *el filtrado sensorial, las anomalías en la memoria a corto plazo* (MacGhie & Chapman, 1961) y *la ejecución motora lenta* (Court & Garwoli, 1968). Las anomalías motoras en el espectro psicótico (discinesia, enlentecimiento psicomotor, signos neurológicos leves) ocurren independientemente del tratamiento farmacológico y están asociadas con la vulnerabilidad genética y la fisiopatología de la enfermedad (Mittal et al., 2010; Osborne, 2020). Los signos psicomotores son una característica clásica del trastorno depresivo mayor que ya llamó la atención hace más de un siglo a E. Kraepelin (1907), quién dio una descripción vívida y aún válida de las alteraciones psicomotoras: *“El retraso psicomotor, que es la perturbación más importante en los estados depresivos de la locura maniáco-depresiva, se debe probablemente a un aumento de la resistencia. A pesar de todos los esfuerzos aparentes, los pacientes no pueden pronunciar una palabra o, en el mejor de los casos, responder sólo con monosílabos, y son incapaces de comer, ponerse de pie o vestirse. Por regla general, reconocen claramente la enorme presión que pesa sobre ellos, y que son incapaces de superar”* (Liberg & Rahm, 2015). Actualmente se ha hallado en el trastorno depresivo mayor que las alteraciones del movimiento apuntan a una anormalidad en los ganglios basales y se sabe que la enfermedad que afecta a los ganglios basales produce síntomas anímicos, cognitivos y conductuales (Van Cauwenberge et al., 2021). Cuando el retraso psicomotor del trastorno depresivo mayor es severo (forma melancólica) tiene similitudes superficiales con la enfermedad de Parkinson (EP) sin el temblor dominante y se puede observar el rostro impasible, la lentitud global y la postura erguida flexionada. Se ha teorizado que la rumiación depresiva interfiere con el control del movimiento y que la atención se encuentra desviada en esos casos. La superposición de síntomas entre los trastornos del estado de ánimo y del movimiento sugiere una vía compartida, que puede tener alcances terapéuticos. Las anomalías motoras también son factibles en el trastorno obsesivo compulsivo. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo tienen grados de lentitud obsesiva (Perju-Dumbrava & Kempster, 2020), que puede estar relacionada con los pensamientos intrusivos y perseverantes. Asimismo, en estos pacientes puede observarse un parkinsonismo “suave”, con deficiente iniciación y fluidez del movimiento, alteraciones sutiles del habla, la marcha y signo de la rueda dentada (Hymas et al., 1991).

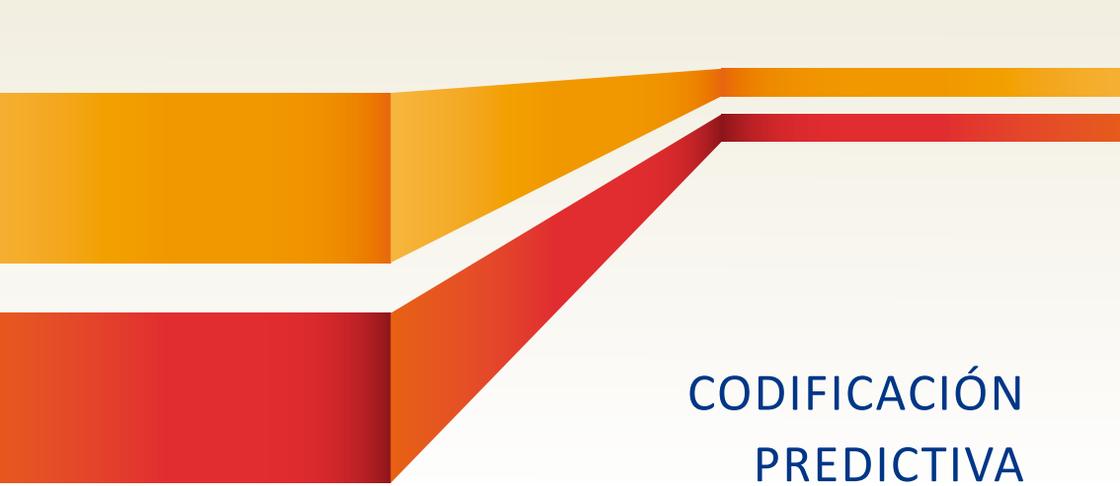
Al haber una disminución de la conectividad entre cerebelo y corteza se la ha relacionado con la disfunción del control postural por aumento de

la oscilación postural (se entiende por control postural el mantenimiento de la postura vertical de pie mediante el uso de señales propioceptivas, así como información visual y vestibular (Marvel et al., 2004)) y, además, por la gravedad de los síntomas negativos en los pacientes con riesgo clínico alto. Potencialmente, a los pacientes de riesgo clínico alto se los relaciona con posibles alteraciones cerebelosas y ello incidiría en una mayor influencia postural como en la esquizofrenia (Bernard et al., 2014). Los déficits en la integración sensoriomotora y la implicancia cerebelosa en la disfunción del control postural, son complementarios a la noción de disimetría cognitiva. La “*dismetria cognitiva*” corresponde a una inadecuada coordinación mental (Andreassen et al., 1998) asociada con el circuito cerebeloso-tálamo-cortical-cerebeloso (CTCC) y su disfunción contribuye a la *alteración cognitiva*, así como también al agravamiento de los síntomas, en particular a la aparición de síntomas desorganizados, como se observa en pacientes con esquizofrenia u otros cuadros psicóticos. Respecto de la disfunción de este circuito cerebelo-cerebral es factible observarlo antes del inicio de la psicosis, durante el período clínico de alto riesgo.

Una de las características más notables del control motor humano es que el 90 % de la población usa la mano derecha sobre la izquierda desde al menos el período paleolítico y este sesgo en la distribución de la lateralidad es un rasgo humano. La asimetría/lateralidad del hemisferio cerebral es una característica biológica bien conservada del desarrollo normal del cerebro, la misma comienza mucho antes del nacimiento, a las 8 semanas después de la concepción. De hecho, los estudios ecográficos revelaron que los movimientos del brazo derecho son más frecuentes en el 85 % de los fetos y que a las 13 semanas el 90 % utilizan predominantemente la mano derecha para chuparse el dedo, y el 5,4 % prefieren utilizar el pulgar izquierdo, y esta tendencia se mantiene estable en los meses siguientes del período embrionario (Hepper et al., 1990). Los estudios de seguimiento revelaron que dos tercios de los fetos que usaban el pulgar izquierdo se convertían en zurdos en edad escolar, y la mayoría de los que usaban el pulgar derecho seguían siendo diestros (Abdolmaleky et al., 2024). Se cree ampliamente que la lateralización del lenguaje en el hemisferio izquierdo explicaría la evolución de la diestra en la mayoría de los seres humanos (Corballis, 2000). Observado estas lateralizaciones y el comportamiento motor se ha señalado que existen asociaciones bien establecidas entre la zurdera y varios trastornos psiquiátricos como, esquizofrenia, trastorno bipolar (Ravichandran et al., 2019), trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno del espectro autista. En particular, un metanálisis de 50 estudios

concluyó que la no diestridad era significativamente más común en los esquizofrénicos ((Brandler & Paracchini, 2014; Wiberg et al., 2019).

Utilizando datos del Biobanco del Reino Unido, 23andMe y el Consorcio Internacional de Lateralidad, se realizó un metanálisis de asociación de todo el genoma de la lateralidad (N = 1.766.671). Se encontraron 41 *loci* asociados ($P < 5 \times 10^{-8}$) con zurdera y 7 asociados a ambidestreza. En este estudio se hallaron correlaciones genéticas positivas entre zurdera y rasgos neuropsiquiátricos, incluyendo la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Estos hallazgos sugieren que la lateralidad es altamente poligénica y que las variantes genéticas que predisponen a la zurdera pueden subyacer, en parte, asociadas con algunos trastornos psiquiátricos ya mencionados (Cuellar-Partida et al., 2021).



CODIFICACIÓN PREDICTIVA

La idea de inferencia inconsciente (von Helmholtz, 1867) sostenía que el cerebro utiliza predicciones aprendidas para inferir las causas de los datos sensoriales entrantes (Sterzer et al., 2018); algo más adelante, James (1890) postuló que el cerebro humano es un eficiente motor de predicción. La inferencia es el proceso que nos permite sacar conclusiones a partir de la evidencia; inferimos todo tipo de cosas inconscientemente, sin esfuerzo e inmediatamente. Al bajar las escaleras en la oscuridad anticipamos, tanto en el espacio como en el tiempo, que nuestro pie está a punto de pisar. Las desviaciones de esta entrada sensorial esperada desencadenarán acciones correctivas rápidas y, si encontramos un escalón faltante, en el futuro generaremos respuestas compensatorias para anticipar esta brecha. El ejemplo es evidente de cómo la predicción es crucial para el comportamiento adaptativo, una idea que tiene una larga historia en el estudio de la función sensoriomotora (Grüsser, 1995). Aunque la inferencia ha sido crucial para la supervivencia humana, no por eso nuestras conclusiones siempre son correctas. Así es que el SNC hace inferencias sobre el mundo a través de percepciones, emociones y criterios muy arraigados en nuestra psique y que en gran parte son inconscientes. En este marco se considera congruente que el SNC es un sistema organizado jerárquicamente que crea predicciones tanto del mundo externo como de sus estados internos, estando en estrecha asociación con los estímulos sensoriales entrantes. A esta predicción se la ha propuesto como *codificación predictiva* (CP) (Srinivasan, 1982; Rao & Ballard, 1999; Friston & Kiebel, 2009) desde hace varias décadas y las investigaciones han llevado a la identificación de una “red de predicción” (Siman-Tov et al., 2019).

La concepción tradicional planteaba al SNC como un órgano pasivo en términos de percepción y sostenía que experimentábamos el mundo en tres pasos: 1) recibir información de nuestro entorno; 2) procesar la información en los niveles superiores del cerebro, y 3) responder en consecuencia a la información. Actualmente se propone que nuestra percepción está *modulada cognitivamente* (en su mayor parte no conscientemente) y que el proceso de predicción se basa en la integración entre las entradas sensoriales y la experiencia previa alojada en SNC. Por ello la teoría de la CP ha ganado terreno como una explicación más precisa de lo que ocurre, indicando que:

- *La información fluye desde nuestros sentidos hasta nuestras facultades superiores.*
- *Las facultades superiores a menudo “predicen” (se adelantan) la información de nuestro entorno.*
- *La percepción de la información entrante es influenciada antes de que la percibamos realmente.*

Para explicar esta actividad se ha propuesto que la información propia interna o la que nos rodea es resultado de dos clases de procesos:

- Los guiados por los datos ingresantes, conocidos como procesos de *abajo-arriba (bottom-up processing)*.
- Los guiados conceptualmente, o procesos de *arriba-abajo (top-down processing)*.

Los procesos de abajo-arriba parten de las características físicas de los estímulos que nos llegan, mientras que los procesos de arriba-abajo son los responsables de elaborar la interpretación de la información entrante, partiendo de nuestras experiencias previas y del conocimiento acumulado. Ambos procesos se dan conjuntamente, por ello se entiende que la información fluye en ambas direcciones (Borenstein & Ullman, 2018). Así las cosas, uno experimenta, en cierto sentido, el mundo que espera experimentar. Y a veces lo que se espera ver puede no representar la imagen completa (Friston, 2018), es decir, hace inferencias erróneas al poner demasiado o muy poco énfasis en las predicciones o en los errores de predicción. Por eso, las mejores confirmaciones para validar el modelo de CP se encuentran en los casos en que el SNC predice demasiado o muy poco. Así es que en el autismo habría un filtro predictivo débil, lo que significa que cuesta más categorizar los árboles como árboles y continuar, pero ellos quedan retenidos en la textura de la corteza, por ejemplo. Esto explicaría su extrema sensibilidad a la información del entorno, todo es sorprendente y nuevo, lo que resulta abrumador. En el otro extremo del espectro está la esquizofrenia, que presentaría un filtro predictivo demasiado fuerte (Fogelson et al., 2014): si el SNC está demasiado seguro pre-

viamente de lo que está ingresando, anulará la nueva información sensorial ingresante con sus propias presunciones y elaborará percepciones equivocadas (p.ej. alucinaciones). La mayoría de nosotros nos encontramos en algún punto del espectro.

La CP aporta una explicación novedosa sobre la cognición humana, y pretende ofrecer una teoría completa y unificada de la cognición avalada por una amplia gama de estudios teóricos y experimentales, tanto en relación con los procesos sensoriales primarios como con los procesos cognitivos de nivel superior, como son la toma de decisiones y la comprensión naturalista del habla. Además, se han obtenido evidencias con resonancia magnética funcional (fMRI), con electroencefalografía, simulaciones computacionales, estimulación magnética transcraneal (Cretu et al., 2019) y registros fisiológicos de neuronas individuales.

La idea sobre la CP, entonces, atañe a lo que hay almacenado precedentemente en relación con las percepciones sensoriales que ingresan y, además, que el cerebro podría determinar cuáles percepciones ingresarán (Hohwy, 2012). Por ello se considera que los historiales que hay sobre la sensorialidad ingresante derivan del modelo guardado internamente. Uno de los aspectos más importantes de los procesos de arriba-abajo es que explican el modo en que nuestra expectativa afecta la percepción que ingresa. En la *Figura 7* se puede observar que, en el contexto de la izquierda la expectativa de encontrar una letra provoca una interpretación distinta de la que se da en el contexto de la derecha, donde se espera encontrar un número. Los atributos físicos no pueden explicar por qué en un caso *vemos* una letra B, mientras que en el otro *vemos* el número 13, pues en ambos casos la configuración es la misma. La explicación se encuentra no en los atributos del estímulo exterior aislado (abajo-arriba), sino en la expectativa que tenemos, inducida por todo el contexto (arriba-abajo): cada contexto (letras o números) establece un tipo de expectativa, y esa expectativa influye en la percepción ingresante.

Figura 7. Influencia de arriba-abajo sobre la información abajo-arriba



“Según un estudio de investigación en la Universidad de Cambridge, no importa en qué orden estén las letras de una palabra, lo único importante es que la primera y la última letra estén en el lugar correcto. El resto puede ser un desastre total y aún se puede leer sin problema. Esto se debe a que la mente humana no lee todas las letras en sí mismas sino la palabra” (Barral, 2021). Un ejemplo más de cómo las expectativas pueden afectar la percepción.

“Nuestra percepción es subjetiva y filtrada por nuestras interpretaciones personales. Por lo tanto, no solo vemos lo que está frente a nosotros, sino también lo que nuestra mente procesa y construye a partir de esa información visual”.

J. W. von Goethe.

Se ha demostrado que la profundidad de las representaciones predictivas varía a lo largo de una organización anatómica afín: las predicciones de bajo nivel modelan mejor en el surco y la circunvalación temporal superior, mientras que las de alto nivel concuerdan mejor con las áreas temporales medias, parietales y frontales. Investigando la teoría de la codificación predictiva se han realizado avances considerables en el procesamiento del lenguaje natural. Los algoritmos computacionales de aprendizaje profundo, *deep learning*, tienen cada vez más capacidad de generar, resumir, traducir y clasificar textos. Sin embargo, estos modelos lingüísticos siguen sin equivalerse con las habilidades lingüísticas de los humanos. La CP ofrece una explicación tentativa a esta diferencia: mientras que los modelos de lenguaje computacional pueden predecir palabras cercanas, el cerebro humano predeciría continuamente un grado de representaciones que abarcan múltiples sucesiones de vocablos. Las investigaciones recientes apoyan la idea de que, a diferencia de los algoritmos lingüísticos actuales, el SNC no se limita a predecir a nivel de la palabra, sino que predice múltiples niveles de representaciones (Caucheteux et al., 2023).

En los estudios sobre cognición, en los últimos años hubo una “explosión en la investigación que aplica modelos bayesianos a los fenómenos cognitivos” (Chater et al., 2010). Esta innovación se debe al creciente consenso de que uno de los problemas fundamentales que resuelven los sistemas cognitivos es la *inferencia* y la *toma de decisiones* bajo incertidumbre y, también, por considerar que la estadística bayesiana y la teoría de la decisión pueden usarse para idear soluciones a tales problemas de manera matemáticamente específica y empíricamente esclarecedora. Por ello se considera importante la consideración de la CP como un avance del conocimiento de la cognición y que la misma se acredita como un modelo computacional de la cognición. Al proceso predictivo se lo explica como una inferencia bayesiana (Friston, 2005; Clark, 2013), en donde los conceptos previos almacenados y el ingreso de la información sensorial se combinan para generar una creencia posterior. No obstante, hasta la actualidad, no hay consenso en este tema en forma absoluta (Williams, 2020).

Pero si lo guardado no coincide con los datos sensoriales entrantes como consecuencia se generan señales llamadas *error de predicción*, que conduce

a una modificación del modelo interno guardado (O'Reilly et al., 2012; Hohwy, 2012). Por ejemplo, cuando entramos en nuestra casa, rara vez tenemos en cuenta el hecho de que el sofá sigue estando al lado de la pared, ya que esa disposición se ha alojado en nuestra memoria. Por el contrario, encontrar el sofá al otro lado de la habitación sería sorprendente y transgrediría nuestras expectativas predictivas sobre cómo es la habitación en función de nuestra memoria. Para codificar y recordar estos eventos recurrimos a la *memoria episódica*, esta memoria se genera y almacena por las interacciones de retroalimentación existente entre el neocórtex y el lóbulo temporal medial (Tonegawa et al., 2018). Si se tiene en cuenta que el sistema nervioso está lidiando constantemente con un flujo continuo y potencialmente abrumador de señales variables provenientes desde el cuerpo y desde los sentidos, por el bien de la *adaptación* el SNC debe convertir este juego confuso de entradas sensoriales y disparos neuronales en una percepción confiable del mundo. Así es que intenta siempre modelar la probabilidad de sus propios estados futuros con el objetivo de minimizar la duda o el error (Knill & Pouget, 2004).

Cuando hay un desajuste entre la señal esperada y la real esto debe solucionarse, porque el desajuste provoca que el sistema revise sus hipótesis generando, muchas veces, dificultades cognitivas, trastornos del aprendizaje, ansiedad, depresión, dolor o fatiga (Friston et al., 2012; Ongaro & Kaptchuk, 2019). Es importante considerar el error predictivo, ya que se relaciona con las *predicciones fallidas* de la mente. De allí el esfuerzo por lograr un modelo del mundo que sea lo más preciso posible, de modo que las expectativas se ajusten a los datos sensoriales entrantes, y aquí se recuerda el viejo adagio: “*lo que ves es lo que esperas*”.

Existen algunas evidencias indicando que la desregulación de arriba hacia abajo y de abajo hacia arriba está relacionada con desequilibrios en el funcionamiento del receptor N-metil-d-aspartato (NMDA) y la dopamina. El glutamato puede mediar las señales de arriba hacia abajo en los receptores NMDA y las señales de abajo hacia arriba en los receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), postulándose que esta integración estaría mediada por la dopamina (Sterzer et al., 2018). Gracias al gran desarrollo de la investigación ha sido posible estimar dónde se originan las predicciones, como también en qué regiones convergen con la percepción, habiendo numerosas áreas involucradas, entre ellas, el hipocampo, por su participación en los procesos de la memoria (Kerrén et al., 2018). Respecto a dónde convergen las expectativas guardadas con la percepción, la región que representa principalmente la información sensorial es la corteza cerebral. Un ejemplo de

esta interacción entre predicción y percepción lo muestra el hecho de que cuando esperamos ver una figura, en la corteza visual se generan patrones de actividad semejantes a los que aparecen cuando realmente vemos esa figura. Esto sucede porque la corteza cerebral permite que dos señales con origen distinto (p. ej., predicciones originadas en el hipocampo y señales perceptivas de los ojos) converjan en la misma zona del SNC. En el caso anterior, esto es posible porque la corteza está dividida en capas y estas capas establecen dos tipos de conexiones. Hay conexiones cortas entre las capas de una misma zona, permitiendo la comunicación de unas con otras. Y hay conexiones largas, a mayor distancia, que conectan las neuronas de una misma capa con diferentes regiones del cerebro. Esta idea es esencial para teorías como la de la CP, ya que permite observar la interacción constante de las predicciones y la información perceptiva en una misma región del SNC (Self, 2017).

Al encontrarse ambas señales en el mismo punto de la corteza, pueden modularse entre sí de forma dinámica, veloz y muy eficaz. Todo esto ha llevado a la conclusión de que en todo momento en la mente se elaboran predicciones que dinámicamente se actualizan por la información perceptiva. La *atención* y la *memoria* están muy ligadas a este funcionamiento predictivo, y se puede entender que *la resolución de problemas, la toma de decisiones, la metacognición* y las funciones cognitivas ante desórdenes o fallas en la CP son causa o consecuencia de sus anomalías (Caucheteux et al., 2023).

Durante la última década, los científicos cognitivos, filósofos y psicólogos han adoptado la CP como una idea convincente, especialmente para describir cómo funciona la percepción, pero también como una teoría más ambiciosa y abarcadora sobre lo que está haciendo todo el psiquismo. Las herramientas experimentales han hecho posible recientemente comenzar a probar directamente mecanismos específicos, y algunos artículos publicados en los últimos dos años han proporcionado evidencia sorprendente para la teoría. Aun así se deben esperar resoluciones concluyentes respecto de esta propuesta, pero la misma pone de relieve que los estudios van generando desarrollos para mejorar la indagación causal y con ello poder implementar mejores terapéuticas.

La CP “es tan importante para la neurociencia como la evolución para la biología”, (Muckli, 2018) “...pero hasta ahora el jurado aún está deliberando” (Sprevak, 2023).

“La visión comienza con una expectativa de lo que está a la vuelta de la esquina.”

Muckli L, Center for Cognitive Neuroimaging, Glasgow, Scotland



AVANCES SOBRE EL TEMA

Respecto de la relación entre emociones y modelos predictivos se ha propuesto que nuestros sentimientos (*emociones*) surgen de modelos predictivos contruidos activamente a partir de señales interoceptivas (*corporales internas*). Estas investigaciones de Anil K. Seth et al. (2012), han contribuido significativamente a la comprensión de cómo el SNC genera experiencias conscientes. Por ejemplo, han propuesto:

- **La emoción como inferencia interoceptiva:** es un modelo intrigante llamado “codificación predictiva interoceptiva”. Este modelo integra la hipótesis bayesiana del SNC con la interocepción, el sentido de nuestra condición fisiológica interna. Según este modelo, las emociones surgen de las predicciones de nuestro cerebro sobre el estado interno del cuerpo. Sugiere que nuestro SNC predice y actualiza continuamente nuestras sensaciones corporales (como la frecuencia cardíaca, la respiración y las sensaciones viscerales) en función de la información sensorial y de las perspectivas previas. Las emociones, entonces, surgirían como la interpretación que se hace de estas señales interoceptivas. Por ejemplo, sentirse ansioso puede deberse a que el SNC predice un ritmo cardíaco elevado y una respiración superficial. Esta perspectiva arrojaría luz de cómo las emociones se entrelazan con nuestras sensaciones corporales y de allí cómo contribuyen a nuestra experiencia consciente (Seth & Critchley; 2013).
- **Codificación predictiva y presencia consciente:** han explorado el concepto de presencia consciente: la sensación de estar aquí y ahora. Su modelo combina la CP con la interocepción. Considera cómo se predice

y actualizan nuestras sensaciones corporales para crear un sentido coherente de uno mismo y de presencia. El modelo tiene implicaciones para comprender los trastornos psiquiátricos relacionados con la autoconciencia, como el trastorno de despersonalización/desrealización (Seth et al., 2012). También han investigado el papel de la corteza insular anterior en la interocepción y la autoconciencia (Seth, 2013). Estos modelos tienden a ayudar a anticipar e interpretar experiencias emocionales.

Asimismo, L. Feldman Barrett y W. K. Simmons introdujeron el modelo de *codificación de interocepción predictiva incorporada*, que combina principios de inferencia activa bayesiana con conexiones fisiológicas (Barrett & Simmons, 2015; Melnikof & Strohminger, 2024). Los estudios de estimulación cerebral han demostrado que bandas de frecuencia específicas atraviesan la corteza durante el procesamiento predictivo, lo que influye en las predicciones emocionales. Así se tiene que la CP juega un papel crucial en cómo nuestro SNC percibe e interpreta el mundo, incluidas nuestras experiencias emocionales. Si se toma en cuenta lo que tradicionalmente se ha aceptado acerca de que la percepción continúa a la sensación, que los sentimientos corporales se originan directamente en el cuerpo, con este concepto de codificación de interocepción predictiva incorporada, la evidencia reciente cuestiona esta noción ya que la experiencia interoceptiva (nuestra conciencia de las sensaciones corporales internas) puede surgir, en gran medida, de las predicciones límbicas sobre el estado esperado del cuerpo. Estas predicciones están influenciadas por sensaciones viscerales ascendentes.

En resumen, el cerebro genera activamente hipótesis sobre el mundo, acoplando estrechamente percepción y acción. Las alteraciones en las predicciones interoceptivas podrían desempeñar un papel en las enfermedades físicas y mentales (Owens & Allen, 2018; MacCormack, 2024).

“Los cerebros no evolucionaron para la racionalidad.”

L. F. Barrett (2017).

Barrett afirmó: “...No evolucionaron para que pienses o percibas el mundo con precisión. Ni siquiera evolucionaron realmente para que lo vieras, lo oyeras o lo sintieras. Los cerebros evolucionaron para regular un cuerpo, para que pudiera moverse por el mundo de manera eficiente” (Barrett, 2017). La tarea principal de un cerebro que trabaja al servicio del cuerpo es la homeostasis: regular los sistemas internos del cuerpo anticipando las necesidades y preparándose para satisfacerlas antes de que surjan. La interocepción, la representación de las sensaciones del propio cuerpo en el cerebro, es la consecuencia sensorial de esta actividad, y esto es fundamental para todo, desde el pensa-

miento hasta la emoción, la toma de decisiones y nuestro sentido del yo. “Tu cuerpo es parte de tu mente, no de una manera mística y vaporosa, sino de una manera biológica muy real”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdolmaleky, H. M., Nohesara, S., & Thiagalingam, S. (2024). Epigenome Defines Aberrant Brain Laterality in Major Mental Illnesses. *Brain sciences*, 14(3), 261. <https://doi.org/10.3390/brainsci14030261>
- Allsopp, K., Read, J., Corcoran, R., & Kinderman, P. (2019). Heterogeneity in psychiatric diagnostic classification. *Psychiatry research*, 279, 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.07.005>
- Andreasen, N. C., Paradiso, S., & O’Leary, D. S. (1998). “Cognitive dysmetria” as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry?. *Schizophrenia bulletin*, 24(2), 203–218. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033321>
- Andreasen N. C. (2007). DSM and the death of phenomenology in america: an example of unintended consequences. *Schizophrenia bulletin*, 33(1), 108–112. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl054>
- Arango C. (2019). Psychiatrists are experts when it comes to missing boats. Will prevention be the next one?. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 269(8), 869–870. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01081-2>
- Barral, M. Open Mind. Ciencia- Investigación, 18 de febrero 2021.
- Barrett, L. F., & Simmons, W. K. (2015). Interoceptive predictions in the brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 16(7), 419–429. <https://doi.org/10.1038/nrn3950>
- Barrett L. F. (2017). The theory of constructed emotion: an active inference account of interoception and categorization. *Social cognitive and affective neuroscience*, 12(1), 1–23. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw154>
- Baruk, H. (1997). *La catatonía de Kahlbaum. La esquizofrenia y la revisión de la nosografía psiquiátrica. 2da parte*. Alcmeon, VIII, 2(1). Original: Semaine des Hôpitaux, año 46, N° 25-26 de marzo de 1970, págs. 1697–1729.
- Baumeister, D., Sedgwick, O., Howes, O., & Peters, E. (2017). Auditory verbal hallucinations and continuum models of psychosis: A systematic review of the healthy voice-hearer literature. *Clinical psychology review*, 51, 125–141. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.10.010>
- Bebbington P. (2015). Unravelling psychosis: psychosocial epidemiology, mechanism, and meaning. *Shanghai archives of psychiatry*, 27(2), 70–81. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215027>
- Berk, M., Berk, L., Dodd, S., Cotton, S., MacNeil, C., Daglas, R., Conus, P., Bechdolf, A., Moylan, S., & Malhi, G. S. (2014). Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 16(5), 471–477. <https://doi.org/10.1111/bdi.12099>
- Bernard, J. A., Dean, D. J., Kent, J. S., Orr, J. M., Pelletier-Baldelli, A., Lunsford-Avery, J. R., Gupta, T., & Mittal, V. A. (2014). Cerebellar networks in individuals at ultra high-risk of psychosis: impact on postural sway and symptom severity. *Human brain mapping*, 35(8), 4064–4078. <https://doi.org/10.1002/hbm.22458>
- Berrios, G. E. (2011). *Hacia una nueva epistemología de la Psiquiatría. Segunda Parte “Epistemología de la Psicopatología”*. Polemos.
- Bogousslavsky J. (2014). Jean-Martin Charcot and his legacy. *Frontiers of neurology and neuroscience*, 35, 44–55. <https://doi.org/10.1159/000359991>
- Borenstein & Ullman (2008). *COMBINED Top–Down/Bottom–Up SEGMENTATION*. DOI: 10.1109/tpami.2007.70840
- Borkovec, T. D., Robinson, E., Pruzinsky, T., & DeFree, J. A. (1983). Preliminary exploration of worry: some characteristics and processes. *Behaviour research and therapy*, 21(1), 9–16. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(83\)90121-3](https://doi.org/10.1016/0005-7967(83)90121-3)
- Borkovec T. D. (1985). Worry: a potentially valuable concept. *Behaviour research and therapy*, 23(4), 481–483. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(85\)90178-0](https://doi.org/10.1016/0005-7967(85)90178-0)

- Borkovec, T. D., Hazlett-Stevens, H., Díaz, M. L. (1999). The role of positive beliefs about worry in generalized anxiety disorder and its treatment. *Clin Psychol Psychotherapy*, 6 (2): 126–138. [doi:10.1002/\(SICI\)1099-0879\(199905\)6:2<126::AID-CPP193>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0879(199905)6:2<126::AID-CPP193>3.0.CO;2-M).
- Brainstorm Consortium, Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Walters, R. K., Bras, J., Duncan, L., Escott-Price, V., Falcone, G. J., Gormley, P., Malik, R., Patsopoulos, N. A., Ripke, S., Wei, Z., Yu, D., Lee, P. H., Turley, P., Grenier-Boley, B., Chouraki, V., Kamatani, Y., ... Murray, R. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science (New York, N.Y.)*, 360(6395), eaap8757. <https://doi.org/10.1126/science.aap8757>
- Brandler, W. M., & Paracchini, S. (2014). The genetic relationship between handedness and neurodevelopmental disorders. *Trends in molecular medicine*, 20(2), 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.10.008>
- Brosschot, J. F., Gerin, W., & Thayer, J. F. (2006). The perseverative cognition hypothesis: a review of worry, prolonged stress-related physiological activation, and health. *Journal of psychosomatic research*, 60(2), 113–124. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.06.074>
- Bürgy M. (2008). The concept of psychosis: historical and phenomenological aspects. *Schizophrenia bulletin*, 34(6), 1200–1210. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm136>
- Carpenter, W. T., & van Os, J. (2011). Should attenuated psychosis syndrome be a DSM-5 diagnosis?. *The American journal of psychiatry*, 168(5), 460–463. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10121816>
- Casey K. Theory of predictive brain as important as evolution- Prof. Lars Muckli. Horizon, *EU Research & Innovation Magazine*, 29 may 2018.
- Caspi, A., Hariri, A. R., Holmes, A., Uher, R., & Moffitt, T. E. (2010). Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *The American journal of psychiatry*, 167(5), 509–527. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101452>
- Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2018). All for One and One for All: Mental Disorders in One Dimension. *The American journal of psychiatry*, 175(9), 831–844. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121383>
- Caspi, A., Houts, R. M., Ambler, A., Danese, A., Elliott, M. L., Hariri, A., Harrington, H., Hogan, S., Poulton, R., Ramrakha, S., Rasmussen, L. J. H., Reuben, A., Richmond-Rakerd, L., Sugden, K., Wertz, J., Williams, B. S., & Moffitt, T. E. (2020). Longitudinal Assessment of Mental Health Disorders and Comorbidities Across 4 Decades Among Participants in the Dunedin Birth Cohort Study. *JAMA network open*, 3(4), e203221. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3221>
- Caucheteux, C., Gramfort, A., & King, J. R. (2023). Evidence of a predictive coding hierarchy in the human brain listening to speech. *Nature human behaviour*, 7(3), 430–441. <https://doi.org/10.1038/s41562-022-01516-2>
- Clark, A. (2013). Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. *Behav Brain Sci*. 36(3):181-204. [doi: 10.1017/S0140525X12000477](https://doi.org/10.1017/S0140525X12000477).
- Conti, N. A. (2023). La Psicosis Única en el Siglo XX. *Vertex Rev Arg Psiquiatría*, 34(159): 89-107.
- Corballis M. C. (2003). From mouth to hand: gesture, speech, and the evolution of right-handedness. *The Behavioral and brain sciences*, 26(2), 199–260. <https://doi.org/10.1017/s0140525x03000062>.
- Cougnard, A., Marcelis, M., Myin-Germeys, I., De Graaf, R., Vollebergh, W., Krabbendam, L., Lieb, R., Wittchen, H. U., Henquet, C., Spauwen, J., & Van Os, J. (2007). Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychological medicine*, 37(4), 513–527. <https://doi.org/10.1017/S0033291706009731>
- Court, J. H., & Garwoli, E. (1968). Schizophrenic performance on a reaction-time task with increasing levels of complexity. *The British journal of social and clinical psychology*, 7(3), 216–223. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1968.tb00561.x>

- Cretu, A. L., Ruddy, K., Germann, M., & Wenderoth, N. (2019). Uncertainty in contextual and kinematic cues jointly modulates motor resonance in primary motor cortex. *Journal of neurophysiology*, 121(4), 1451–1464. <https://doi.org/10.1152/jn.00655.2018>
- Crow, T. J. (2000). Schizophrenia as the price that homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain research. Brain research reviews*, 31(2-3), 118–129. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00029-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00029-6)
- Cuellar-Partida, G., Tung, J. Y., Eriksson, N., Albrecht, E., Aliev, F., Andreassen, O. A., Barroso, I., Beckmann, J. S., Boks, M. P., Boomsma, D. I., Boyd, H. A., Breteler, M. M. B., Campbell, H., Chasman, D. I., Cherkas, L. F., Davies, G., de Geus, E. J. C., Deary, I. J., Deloukas, P., Dick, D. M., ... Medland, S. E. (2021). Genome-wide association study identifies 48 common genetic variants associated with handedness. *Nature human behaviour*, 5(1), 59–70. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-00956-y>
- Chang, M., Womer, F. Y., Edmiston, E. K., Bai, C., Zhou, Q., Jiang, X., Wei, S., Wei, Y., Ye, Y., Huang, H., He, Y., Xu, K., Tang, Y., & Wang, F. (2018). Neurobiological Commonalities and Distinctions Among Three Major Psychiatric Diagnostic Categories: A Structural MRI Study. *Schizophrenia bulletin*, 44(1), 65–74. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx028>
- Chapman, L. J. (1967). Illusory correlation in observational report. *J Verbal Learning and Verbal Behavior*, 6(1): 151-155.
- Chater, N., Oaksford, M., Hahn, U., & Heit, E. (2010). Bayesian models of cognition. Wiley interdisciplinary reviews. *Cognitive science*, 1(6), 811–823. <https://doi.org/10.1002/wcs.79>
- Dalvie, S., Maihofer, A. X., Coleman, J. R. I., Bradley, B., Breen, G., Brick, L. A., Chen, C. Y., Choi, K. W., Duncan, L. E., Guffanti, G., Haas, M., Harnal, S., Liberzon, I., Nugent, N. R., Provost, A. C., Ressler, K. J., Torres, K., Amstadter, A. B., Bryn Austin, S., Baker, D. G., ... Nievergelt, C. M. (2020). Genomic influences on self-reported childhood maltreatment. *Translational psychiatry*, 10(1), 38. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0706-0>
- David, A. S. (2010). Why we need more debate on whether psychotic symptoms lie on a continuum with normality. *Psychological medicine*, 40(12), 1935–1942. <https://doi.org/10.1017/S0033291710000188>
- Debbané, M., Eliez, S., Badoud, D., Conus, P., Flückiger, R., & Schultze-Lutter, F. (2015). Developing psychosis and its risk states through the lens of schizotypy. *Schizophrenia bulletin*, 41 Suppl 2(Suppl 2), S396–S407. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu176>
- Dudley, R., Taylor, P., Wickham, S., & Hutton, P. (2016). Psychosis, Delusions and the “Jumping to Conclusions” Reasoning Bias: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 42(3), 652–665. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv150>
- Fava, G. A., & Kellner, R. (1993). Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 87(4), 225–230. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1993.tb03362.x>
- Fluyau, D. (2018). Integrating DSM/ICD, Research Domain Criteria, and Descriptive Psychopathology in Teaching and Practice of Psychiatry. *Frontiers in psychiatry*, 9: 484. doi.org/10.3389/fpsy.2018.00484.
- Fogelson, N., Litvak, V., Peled, A., Fernandez-del-Olmo, M., & Friston, K. (2014). The functional anatomy of schizophrenia: A dynamic causal modeling study of predictive coding. *Schizophrenia research*, 158(1-3), 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.011>
- Fonseca Pedrero, E., & Debbané, M. (2017). Schizotypal traits and psychotic-like experiences during adolescence: An update. *Psicothema*, 29(1), 5–17. <https://doi.org/10.7334/psicothema2016.209>
- Freeman, D., Garety, P. A., Kuipers, E., Fowler, D., & Bebbington, P. E. (2002). A cognitive model of persecutory delusions. *The British journal of clinical psychology*, 41(Pt 4), 331–347. <https://doi.org/10.1348/014466502760387461>
- Freeman, D., Dunn, G., Startup, H., Pugh, K., Cordwell, J., Mander, H., Černis, E., Wingham, G., Shirvell, K., & Kingdon, D. (2015). Effects of cognitive behaviour therapy for worry on persecutory delusions in patients with psychosis (WIT): a parallel, single-blind, randomised controlled trial with a mediation analysis. *The lancet. Psychiatry*, 2(4), 305–313. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00039-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00039-5)

- Freud, S. (1992). *Obras Completas, vol. 19, "Neurosis y psicosis" (1924 [1923])* Amorrortu.
- Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 360(1456), 815–836. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1622>
- Friston, K., & Kiebel, S. (2009). Predictive coding under the free-energy principle. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 364(1521), 1211–1221. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0300>
- Friston, K. J., Shiner, T., FitzGerald, T., Galea, J. M., Adams, R., Brown, H., Dolan, R. J., Moran, R., Stephan, K. E., & Bestmann, S. (2012). Dopamine, affordance and active inference. *PLoS computational biology*, 8(1), e1002327. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002327>
- Friston, K. (2018). Does predictive coding have a future?. *Nature neuroscience*, 21(8), 1019–1021. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0200-7>
- Fusar-Poli, P. (2019). Integrated Mental Health Services for the Developmental Period (0 to 25 Years): A Critical Review of the Evidence. *Frontiers in psychiatry*, 10, 355. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00355>
- Garety, P. A., & Freeman, D. (2013). The past and future of delusions research: from the inexplicable to the treatable. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 203(5), 327–333. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.126953>
- GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators (2024). Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet (London, England)*, 403(10440), 2133–2161. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00757-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00757-8)
- Grüsser, O. J. (1995). On the history of the ideas of efference copy and reafference. *Clio medica (Amsterdam, Netherlands)*, 33, 35–55.
- Häfner, H., Maurer, K., & an der Heiden, W. (2013). ABC Schizophrenia study: an overview of results since 1996. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 48(7), 1021–1031. <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0700-4>
- Hamilton, D. L., Rose, T. L. (1980). Illusory correlation and the maintenance of stereotypic beliefs. *J Personality Social Psychology*, 39(5), 832–845. doi.org/10.1037/0022-3514.39.5.832
- Harkness, K. L., Hayden, E. P., & Lopez-Duran, N. L. (2015). Stress sensitivity and stress sensitization in psychopathology: an introduction to the special section. *Journal of abnormal psychology*, 124(1), 1–3. <https://doi.org/10.1037/abn0000041>
- Harrison, A. W., Shou, Y., & Christensen, B. K. (2021). A cognitive model of delusion propensity through dysregulated correlation detection. *Schizophrenia research*, 237, 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.08.025>
- Hartmann, J. A., Nelson, B., Spooner, R., Paul Amminger, G., Chanen, A., Davey, C. G., McHugh, M., Ratheesh, A., Treen, D., Yuen, H. P., & McGorry, P. D. (2019). Broad clinical high-risk mental state (CHARMS): Methodology of a cohort study validating criteria for pluripotent risk. *Early intervention in psychiatry*, 13(3), 379–386. <https://doi.org/10.1111/eip.12483>
- Heilskov, S. E. R., Urfer-Parnas, A., & Nordgaard, J. (2020). Delusions in the general population: A systematic review with emphasis on methodology. *Schizophrenia research*, 216, 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.043>
- Helmholtz, H. Von. *Handbuch der physiologischen Optik: mit 213 in den Text eingedruckten Holzschnitten und 11 Tafeln*. Published online 1867. <https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=4u7IR-LnD111C&oi=fnd&pg=PA1&ots=XRgB3i3axv&sig=iGJtKfoB1JPG9v2Eswll07edhS8>
- Hepper, P. G., Shahidullah, S., & White, R. (1990). Origins of fetal handedness. *Nature*, 347(6292), 431. <https://doi.org/10.1038/347431b0>

- Hohwy, J. (2012). Attention and conscious perception in the hypothesis testing brain. *Frontiers in psychology*, 3, 96. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00096>
- Huber, G. (2002). The psychopathology of K. Jaspers and K. Schneider as a fundamental method for psychiatry. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 3(1), 50–57. <https://doi.org/10.3109/15622970209150601>
- Hueso Holgado, H. (2008). Psicosis histérica o trastorno disociativo psicótico. El problema de la nología psiquiátrica. *Academia Biomedicina Digital*, 34: 1-8 (enero-marzo).
- Hymas, N., Lees, A., Bolton, D., Epps, K., & Head, D. (1991). *The neurology of obsessional slowness. Brain: a journal of neurology*, 114 (Pt 5), 2203–2233. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2203>
- Insel, T. R., & Fenton, W. S. (2005). Psychiatric epidemiology: it's not just about counting anymore. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 590–592. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.590>
- Johns, L. C., & van Os, J. (2001). The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clinical psychology review*, 21(8), 1125–1141. [https://doi.org/10.1016/s0272-7358\(01\)00103-9](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(01)00103-9)
- Jones, P. B. (2013). Adult mental health disorders and their age at onset. *The British journal of psychiatry. Supplement*, 54, s5–s10. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.119164>
- Joyce, K., Thompson, A., & Marwaha, S. (2016). Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review. *International journal of bipolar disorders*, 4(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0060-6>
- Kahneman, D. (2013). *Pensar rápido, pensar despacio*. Fundación NUMA. Penguin Random House.
- Nuechterlein, K. H. (1977). Reaction time and attention in schizophrenia: a critical evaluation of the data and theories. *Schizophrenia bulletin*, 3(3), 373–428. <https://doi.org/10.1093/schbul/3.3.373>
- Kendell, R. E. (1968). *The classification of depressive illnesses. Vol. 18*. Oxford.
- Kendell, R., & Jablensky, A. (2003). Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *The American journal of psychiatry*, 160(1), 4–12. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.4>
- Kerrén, C., Linde-Domingo, J., Hanslmayr, S., & Wimber, M. (2018). An Optimal Oscillatory Phase for Pattern Reactivation during Memory Retrieval. *Current biology: CB*, 28(21), 3383–3392.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.08.065>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593–602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Kharawala, S., Hastedt, C., Podhorna, J., Shukla, H., Kappelhoff, B., & Harvey, P. D. (2021). The relationship between cognition and functioning in schizophrenia: A semi-systematic review. *Schizophrenia research. Cognition*, 27, 100217. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100217>
- Kiecolt-Glaser, J. K., Fagundes, C. P., Andridge, R., Peng, J., Malarkey, W. B., Habash, D., & Belury, M. A. (2017). Depression, daily stressors and inflammatory responses to high-fat meals: when stress overrides healthier food choices. *Molecular psychiatry*, 22(3), 476–482. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.149>
- Kircher, T., Wöhr, M., Nenadic, I., Schwarting, R., Schratt, G., Alferink, J., Culmsee, C., Garn, H., Hahn, T., Müller-Myhsok, B., Dempfle, A., Hahmann, M., Jansen, A., Pfefferle, P., Renz, H., Rietschel, M., Witt, S. H., Nöthen, M., Krug, A., & Dannlowski, U. (2019). Neurobiology of the major psychoses: a translational perspective on brain structure and function-the FOR2107 consortium. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 269(8), 949–962. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0943-x>
- Kiss, A. (2006). Heuristic, Methodology or Logic of Discovery? Lakatos on Patterns of Thinking. *Perspectives on Science*, 14 (3): 302–317. <https://doi.org/10.1162/posc.2006.14.3.302>
- Knill, D. C., & Pouget, A. (2004). The Bayesian brain: the role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends in neurosciences*, 27(12), 712–719. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.10.007>

- Knoff, W. F. (1970). A history of the concept of neurosis, with a memoir of William Cullen. *The American journal of psychiatry*, 127(1), 80–84. <https://doi.org/10.1176/ajp.127.1.80>
- Lanczik, M., & Keil, G. (1991). Carl Wernicke's localization theory and its significance for the development of scientific psychiatry. *History of psychiatry*, 2(6), 171–180. <https://doi.org/10.1177/0957154X9100200604>
- Laplanche, J., Pontalis, J.-B. (2004). *Diccionario de Psicoanálisis*. Paidós.
- Lautarescu, A., Craig, M. C., & Glover, V. (2020). Prenatal stress: Effects on fetal and child brain development. *International review of neurobiology*, 150, 17–40. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2019.11.002>
- Scott, J., Leboyer, M., Hickie, I., Berk, M., Kapczinski, F., Frank, E., Kupfer, D., & McGorry, P. (2013). Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 202(4), 243–245. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.110858>
- Liberg, B., & Rahm, C. (2015). The functional anatomy of psychomotor disturbances in major depressive disorder. *Frontiers in psychiatry*, 6, 34. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00034>
- Lindsay, K. L., Buss, C., Wadhwa, P. D., & Entringer, S. (2019). The Interplay Between Nutrition and Stress in Pregnancy: Implications for Fetal Programming of Brain Development. *Biological psychiatry*, 85(2), 135–149. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.06.021>
- Linscott, R. J., & van Os, J. (2013). 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. *Psychological medicine*, 43(6), 1133–1149. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001626>
- Linszen, M. M. J., de Boer, J. N., Schutte, M. J. L., Begemann, M. J. H., de Vries, J., Koops, S., Blom, R. E., Bohlken, M. M., Heringa, S. M., Blom, J. D., & Sommer, I. E. C. (2022). Occurrence and phenomenology of hallucinations in the general population: A large online survey. *Schizophrenia (Heidelberg, Germany)*, 8(1), 41. <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00229-9>
- Livet, A., Navarri, X., Potvin, S., & Conrod, P. (2020). Cognitive biases in individuals with psychotic-like experiences: A systematic review and a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 222, 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.06.016>
- Lucas-Molina, B., Pérez-Albéniz, A., Satorres, E., Ortuño-Sierra, J., Domínguez Garrido, E., & Fonseca-Pedrero, E. (2020). Identifying extended psychosis phenotypes at school: Associations with socio-emotional adjustment, academic, and neurocognitive outcomes. *PLoS one*, 15(8), e0237968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237968>
- Llopis, B. (2003). La psicosis única, escritos escogidos. Fundación Archivos de Neurobiología. Editorial Triacastella.
- MacCormack, J. K., Bonar, A. S., & Lindquist, K. A. (2024). Interoceptive beliefs moderate the link between physiological and emotional arousal during an acute stressor. *Emotion (Washington, D.C.)*, 24(1), 269–290. <https://doi.org/10.1037/emo0001270>
- Maj, M., van Os, J., De Hert, M., Gaebel, W., Galderisi, S., Green, M. F., Guloksuz, S., Harvey, P. D., Jones, P. B., Malaspina, D., McGorry, P., Miettunen, J., Murray, R. M., Nuechterlein, K. H., Peralta, V., Thornicroft, G., van Winkel, R., & Ventura, J. (2021). The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 20(1), 4–33. <https://doi.org/10.1002/wps.20809>
- Maroso, M. (2023). A quest into the human brain. *Science (New York, N.Y.)*, 382(6667), 166–167. <https://doi.org/10.1126/science.adl0913>
- Marvel, C. L., Schwartz, B. L., & Rosse, R. B. (2004). A quantitative measure of postural sway deficits in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 68(2-3), 363–372. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.09.003>
- Mitchell, C. A. A., Maybery, M. T., Russell-Smith, S. N., Collerton, D., Gignac, G. E., & Waters, F. (2017). The Structure and Measurement of Unusual Sensory Experiences in Different Modalities: The

- Multi-Modality Unusual Sensory Experiences Questionnaire (MUSEQ). *Frontiers in psychology*, 8, 1363. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01363>.
- McGhie, A., & Chapman, J. (1961). Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *The British journal of medical psychology*, 34, 103–116. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1961.tb00936.x>
- McGorry, P. D., Nelson, B., Goldstone, S., & Yung, A. R. (2010). Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 55(8), 486–497. <https://doi.org/10.1177/070674371005500803>
- McGorry, P. D., Hartmann, J. A., et al. (2018). Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry*, 17(2): 133-142. <https://doi.org/10.1002/wps.20514>.
- McGorry, P. D., & Mei, C. (2018). Early intervention in youth mental health: progress and future directions. *Evidence-based mental health*, 21(4), 182–184. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300060>
- McGrath, J. J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Bromet, E. J., Bruffaerts, R., Caldas-de-Almeida, J. M., Chiu, W. T., de Jonge, P., Fayyad, J., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Hu, C., Kovess-Masfety, V., Lepine, J. P., Lim, C. C., Mora, M. E., Navarro-Mateu, F., Ochoa, S., ... Kessler, R. C. (2015). Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31,261 Respondents From 18 Countries. *JAMA psychiatry*, 72(7), 697–705. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0575>
- Melnikoff, D. E., & Strohminger, N. (2024). Bayesianism and wishful thinking are compatible. *Nature human behaviour*, 8(4), 692–701. <https://doi.org/10.1038/s41562-024-01819-6>
- Mittal, V. A., & Wakschlag, L. S. (2017). Research domain criteria (RDoC) grows up: Strengthening neurodevelopment investigation within the RDoC framework. *Journal of affective disorders*, 216, 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.011>
- Mittal, V. A., Walker, E. F., Bearden, C. E., Walder, D., Trotman, H., Daley, M., Simone, A., & Cannon, T. D. (2010). Markers of basal ganglia dysfunction and conversion to psychosis: neurocognitive deficits and dyskinesias in the prodromal period. *Biological psychiatry*, 68(1), 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.021>
- Moberly, N. J., Dickson, J. M. (2016). Rumination on personal goals: unique contribution of organismic and cybernetic factors. *Person Individual Differences*, 99, 352-357.
- Monroe, S. M., & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychological bulletin*, 110(3), 406–425. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.110.3.406>
- Moritz, S., Quan, H., Rickhi, B., Liu, M., Angen, M., Vintila, R., Sawa, R., Soriano, J., Toews, J. (2006). A home study-based spirituality education program decreases emotional distress and increases quality of life--a randomized, controlled trial. *Altern Ther Health Med*, 12(6):26-35. PMID: 17131979.
- Moritz, S., Pfuhl, G., Lüdtke, T., Menon, M., Balzan, R. P., Andreou, C. (2017). A two-stage cognitive theory of the positive symptoms of psychosis. Highlighting the role of lowered decision thresholds. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 56:12-20. doi: 10.1016/j.jbtep.2016.07.004. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27501907.
- Ongaro, G., Kaptchuk, T. J. (2019). Symptom perception, placebo effects, and the Bayesian brain. *Pain*, 160(1):1-4. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001367. PMID: 30086114; PMCID: PMC6319577.
- O'Reilly, J. X., Jbabdi, S., Behrens, T. E. (2012). How can a Bayesian approach inform neuroscience? *Eur J Neurosci*. 35(7):1169-79. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08010.x. PMID: 22487045.
- Osborne, K. J., Walther, S., Shankman, S. A., Mittal, V. A. (2020). Psychomotor Slowing in Schizophrenia: Implications for Endophenotype and Biomarker Development. *Biomark Neuropsychiatry*, 2:100016. doi: 10.1016/j.bionps.2020.100016. Epub 2020 May 12. PMID: 33738459; PMCID: PMC7963400.
- Owens, A. P., Allen, M., Ondobaka, S., Friston, K. J. (2018). Interceptive inference: From computational neuroscience to clinic. *Neurosci Biobehav Rev*. 90:174-183. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.017. Epub 2018 Apr 22. PMID: 29694845.

- Paus, T., Keshavan, M., Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*, 9(12):947-57. doi: [10.1038/nrn2513](https://doi.org/10.1038/nrn2513). Epub 2008 Nov 12. PMID: 19002191; PMCID: PMC2762785.
- Perju-Dumbrava, L., Kempster, P. (2020). Movement disorders in psychiatric patients. *BMJ Neurol Open*, 2(2):e000057. doi: [10.1136/bmjno-2020-000057](https://doi.org/10.1136/bmjno-2020-000057). PMID: 33681793; PMCID: PMC7871724.
- Peters, E., Ward, T., Jackson, M., Morgan, C., Charalambides, M., McGuire, P., Woodruff, P., Jacobsen, P., Chadwick, P., Garety, P. A. (2016). Clinical, socio-demographic and psychological characteristics in individuals with persistent psychotic experiences with and without a “need for care”. *World Psychiatry*, 15(1):41-52. doi: [10.1002/wps.20301](https://doi.org/10.1002/wps.20301). PMID: 26833608; PMCID: PMC4780307.
- Pezzoli, P., Antfolk J., Hatoum, A. S., Santtila, P. (2019). Genetic Vulnerability to Experiencing Child Maltreatment. *Front Genet*. 10:852. doi: [10.3389/fgene.2019.00852](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00852). PMID: 31608106; PMCID: PMC6758596.
- Rao, R. P., Ballard, D. H. (1999). Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nat Neurosci*, 2(1):79-87. doi: [10.1038/4580](https://doi.org/10.1038/4580). PMID: 10195184.
- Ravichandran, C., Shinn, A. K., Öngür, D., Perlis, R. H., & Cohen, B. (2017). Frequency of non-right-handedness in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry research*, 253, 267–269. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.011>
- Raymond, C., Marin, M. F., Majeur, D., & Lupien, S. (2018). Early child adversity and psychopathology in adulthood: HPA axis and cognitive dysregulations as potential mechanisms. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 85, 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbpb.2017.07.015>
- Reinares, M., Papachristou, E., Harvey, P., Mar Bonnín, C., Sánchez-Moreno, J., Torrent, C., Ayuso-Mateos, J. L., Ploubidis, G. B., Vieta, E., & Frangou, S. (2013). Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *Journal of affective disorders*, 144(1-2), 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.005>
- Reininghaus, U., Böhnke, J. R., et al.(2019). Dimensiones transdiagnósticas de la psicosis en la Red Bipolar-Esquizofrenia sobre Fenotipos Intermedios (B-SNIP). *World Psychiatry (en español)*, 17(1):77-87.
- Sanchez, C., & Dunning, D. (2021). Jumping to conclusions: Implications for reasoning errors, false belief, knowledge corruption, and impeded learning. *Journal of personality and social psychology*, 120(3), 789–815. <https://doi.org/10.1037/pspp0000375>
- Schaefer, J. D., Moffitt, T. E., Arseneault, L., Danese, A., Fisher, H. L., Houts, R., Sheridan, M. A., Wertz, J., & Caspi, A. (2018). Adolescent Victimization and Early-Adult Psychopathology: Approaching Causal Inference Using a Longitudinal Twin Study to Rule Out Noncausal Explanations. *Clinical psychological science: a journal of the Association for Psychological Science*, 6(3), 352–371. <https://doi.org/10.1177/2167702617741381>
- Scharfetter, C. (1987). Psychische Vulnerabilität--Canstatt 1841. Zur Geschichte des Verständnisses von Vulnerabilität, Prädisposition und Psychose in der 1. Hälfte des 19. Jahrhunderts [Psychiatric vulnerability--Canstatt 1841. On the history of the concept of vulnerability, predisposition and psychosis in the 1st half of the 19th century]. *Der Nervenarzt*, 58(8), 527.
- Schechter, D. S., Moser, D. A., Pointet, V. C., Aue, T., Stenz, L., Paoloni-Giacobino, A., Adouan, W., Manini, A., Suardi, F., Vital, M., Sancho Rossignol, A., Cordero, M. I., Rothenberg, M., Ansermet, F., Rusconi Serpa, S., & Dayer, A. G. (2017). The association of serotonin receptor 3A methylation with maternal violence exposure, neural activity, and child aggression. *Behavioural brain research*, 325(Pt B), 268–277. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.10.009>
- Self, M. W., van Kerkoerle, T., Goebel, R., & Roelfsema, P. R. (2019). Benchmarking laminar fMRI: Neuronal spiking and synaptic activity during top-down and bottom-up processing in the different layers of cortex. *NeuroImage*, 197, 806–817. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.045>
- Seth, A. K., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2012). An interoceptive predictive coding model of conscious presence. *Frontiers in psychology*, 2, 395. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00395>

- Seth, A. K., & Critchley, H. D. (2013). Extending predictive processing to the body: emotion as interoceptive inference. *The Behavioral and brain sciences*, 36(3), 227–228. <https://doi.org/10.1017/S0140525X12002270>
- Seth, A. K. (2013). Interoceptive inference, emotion, and the embodied self. *Trends in cognitive sciences*, 17(11), 565–573. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.007>
- Shah, J. L., Scott, J., McGorry, P. D., Cross, S. P. M., Keshavan, M. S., Nelson, B., Wood, S. J., Marwaha, S., Yung, A. R., Scott, E. M., Öngür, D., Conus, P., Henry, C., Hickie, I. B., & International Working Group on Transdiagnostic Clinical Staging in Youth Mental Health (2020). Transdiagnostic clinical staging in youth mental health: a first international consensus statement. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 19(2), 233–242. <https://doi.org/10.1002/wps.20745>
- Siman-Tov, T., Granot, R. Y., Shany, O., Singer, N., Hendler, T., & Gordon, C. R. (2019). Is there a prediction network? Meta-analytic evidence for a cortical-subcortical network likely subserving prediction. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 105, 262–275. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.08.012>
- Sivasangari, K., Sivamaruthi, B. S., Chaiyasut, C., & Rajan, K. E. (2023). Maternal stress-induced changes in adolescent and adult offspring: Neurobehavioural improvement and telomere maintenance. *Heliyon*, 9(10), e20385. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20385>
- Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., Croce, E., Soardo, L., Salazar de Pablo, G., Il Shin, J., Kirkbride, J. B., Jones, P., Kim, J. H., Kim, J. Y., Carvalho, A. F., Seeman, M. V., Correll, C. U., & Fusar-Poli, P. (2022). Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Molecular psychiatry*, 27(1), 281–295. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7>
- Sommer, I. E., & Kahn, R. S. (2014). Psychosis susceptibility syndrome: an alternative name for schizophrenia. *The lancet. Psychiatry*, 1(2), 111. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70288-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70288-3)
- Sprevak, M. (2023). Predictive coding I: Introduction, *Philosophy Compass*, 19.10. 1111 /phc3. 12950.
- Srinivasan, M. V., Laughlin, S. B., & Dubs, A. (1982). Predictive coding: a fresh view of inhibition in the retina. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 216(1205), 427–459. <https://doi.org/10.1098/rspb.1982.0085>
- Srinivasan, S., Bettella, F., Mattingsdal, M., Wang, Y., Witoelar, A., Schork, A. J., Thompson, W. K., Zuber, V., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, The International Headache Genetics Consortium, Winsvold, B. S., Zwart, J. A., Collier, D. A., Desikan, R. S., Melle, I., Werge, T., Dale, A. M., Djurovic, S., & Andreassen, O. A. (2016). Genetic Markers of Human Evolution Are Enriched in Schizophrenia. *Biological psychiatry*, 80(4), 284–292. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.009>
- Stanghellini, G., Langer, A. I., Ambrosini, A., & Cangas, A. J. (2012). Quality of hallucinatory experiences: differences between a clinical and a non-clinical sample. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 11(2), 110–113. <https://doi.org/10.1016/j.wpsyc.2012.05.007>
- Sterzer, P., Adams, R. A., Fletcher, P., Frith, C., Lawrie, S. M., Muckli, L., Petrovic, P., Uhlhaas, P., Voss, M., & Corlett, P. R. (2018). The Predictive Coding Account of Psychosis. *Biological psychiatry*, 84(9), 634–643. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.05.015>
- Tonegawa, S., Morrissey, M. D., & Kitamura, T. (2018). The role of engram cells in the systems consolidation of memory. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(8), 485–498. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0031-2>
- Tversky, A., Kahneman, D. (1973). Availability: A heuristic for judging frequency and probability. *Cognitive Psychology*, 5(2): 207-232. [doi.org/10.1016/0010-0285\(73\)90033-9](https://doi.org/10.1016/0010-0285(73)90033-9).
- Tversky, A., Kahneman, D. (1974). Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science*, 185(4157):1124-31. [doi: 10.1126/science.185.4157.1124](https://doi.org/10.1126/science.185.4157.1124).
- Ungvari, G. S. (1993). The Wernicke-Kleist-Leonhard school of psychiatry. *Biol Psych*, 34(11): 749-752. [doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90062-1](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90062-1).

United Nations. *World population prospects*, 2019.

Vachon, D. D., Krueger, R. F., Rogosch, F. A., & Cicchetti, D. (2015). Assessment of the Harmful Psychiatric and Behavioral Effects of Different Forms of Child Maltreatment. *JAMA psychiatry*, 72(11), 1135–1142. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1792>

Van Cauwenberge, M. G. A., Bouckaert, F., Vansteelandt, K., Adamson, C., De Winter, F. L., Sienaert, P., Van den Stock, J., Dols, A., Rhebergen, D., Stek, M. L., Emsell, L., & Vandenbulcke, M. (2021). A longitudinal study of the association between basal ganglia volumes and psychomotor symptoms in subjects with late life depression undergoing ECT. *Translational psychiatry*, 11(1), 199. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01314-w>

van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological medicine*, 39(2), 179–195. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003814>

van Os, J., & Linscott, R. J. (2012). Introduction: The extended psychosis phenotype--relationship with schizophrenia and with ultrahigh risk status for psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 38(2), 227–230. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr188>

van Prooijen J. W. (2017). Why Education Predicts Decreased Belief in Conspiracy Theories. *Applied cognitive psychology*, 31(1), 50–58. <https://doi.org/10.1002/acp.3301>

Verduijn, J., Milaneschi, Y., van Hemert, A. M., Schoevers, R. A., Hickie, I. B., Penninx, B. W., & Beekman, A. T. (2015). Clinical staging of major depressive disorder: an empirical exploration. *The Journal of clinical psychiatry*, 76(9), 1200–1208. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09272>

Waters, F., Blom, J. D., Jardri, R., Hugdahl, K., & Sommer, I. E. C. (2018). Auditory hallucinations, not necessarily a hallmark of psychotic disorder. *Psychological medicine*, 48(4), 529–536. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002203>

Wiberg, A., Ng, M., Al Omran, Y., Alfaro-Almagro, F., McCarthy, P., Marchini, J., Bennett, D. L., Smith, S., Douaud, G., & Furniss, D. (2019). Handedness, language areas and neuropsychiatric diseases: insights from brain imaging and genetics. *Brain: a journal of neurology*, 142(10), 2938–2947. <https://doi.org/10.1093/brain/awz257>

Williams, D. (2020). Predictive coding and thought. *Synthese*, 197, 1749–1775. doi.org/10.1007/s11229-018-1768-x

La armonía
que su paciente
necesita.



CLONALEP



CLONALEP
CLONAZEPAM 2 mg

COMPRIMIDOS TRIRRANURADO
"MULTIDOSIS"

0,5 mg

1 mg

1,5 mg

2 mg

Elevopram

ESCITALOPRAM

El ISRS de primera elección
en Depresión y Trastorno de Ansiedad.

A los beneficios de
escitalopram, suma la
conveniencia de LEPETIT



10 mg y 20 mg x 30 Comprimidos Ranurados

CALIDAD INTERNACIONAL
EN MEDICAMENTOS

