



REVISIÓN

Asignación de relevancia (*salience*) y desregulación del sistema dopaminérgico

Guillermo Lahera^{a,b,*}, Namdev Freund^a y Jerónimo Sáiz-Ruiz^c

^a Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Departamento de Especialidades Médicas (Psiquiatría), Universidad de Alcalá de Henares, Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, IRyCIS, CIBERSAM, Madrid, España

Recibido el 13 de febrero de 2012; aceptado el 11 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 3 de julio de 2012

PALABRAS CLAVE

Psicosis;
Dopamina;
Fisiopatología;
Recompensa;
Esquizofrenia

KEYWORDS

Psychoses;
Dopamine;
Pathophysiology;
Reinforcement;
Schizophrenia

Resumen La psicosis es un fenómeno subjetivo influenciado por los esquemas cognitivos y socioculturales del individuo, que tiene como correlato neurobiológico la disfunción de las vías dopaminérgicas cerebrales. Este artículo revisa la evidencia científica que sustenta los planteamientos teóricos de la hipótesis dopaminérgica de la psicosis y su relación con los sistemas de recompensa y asignación de relevancia. La *salience* aberrante o asignación de relevancia aberrante acontece cuando la desregulación de la transmisión de dopamina provoca que estímulos neutros o irrelevantes se interpreten, anómalamente, como generadores de recompensa o castigo. Los avances en neurociencia alcanzados en la última década han servido para conceptualizar los constructos de *salience* visual, emocional y social, y para testar parcialmente la hipótesis de la *salience* aberrante en la psicosis. La psicosis aparece, por tanto, como un proceso patológico trans-nosológico, relativamente inespecífico, en el que se altera el sistema de atribución de la realidad.

© 2012 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Saliency and dysregulation of the dopaminergic system

Abstract Psychosis is a subjective and experiential phenomenon of the mind, influenced by cognitive and socio-cultural patterns of the individual. The neurobiological correlate of this phenomenon is the dysfunction of brain dopaminergic pathways. This article reviews the scientific evidence on the theoretical approaches of the dopaminergic hypothesis of psychosis and its relationship with the reward and saliency systems. The aberrant saliency occurs when the dysregulation of dopamine transmission produces a mistaken interpretation of neutral or irrelevant stimuli as a source of reward or punishment. Advances in neuroscience achieved in the last decade have led to the conceptualization of the constructs of visual, social and emotional

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guillermo.lahera@gmail.com (G. Lahera).

saliency, to test the hypothesis of aberrant saliency in psychosis. Psychosis appears, therefore, as a trans-nosological pathological process, relatively nonspecific, which alters the attribution system of reality.

© 2012 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Puede afirmarse que, en individuos genéticamente susceptibles, la psicosis representa la etapa final de un largo camino. Los delirios, las alucinaciones y la desorganización de pensamiento pueden estar presentes en un amplio rango de enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia, trastorno bipolar, psicosis cicloide, psicosis puerperal, trastorno delirante crónico...), neurológicas (enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington, demencia frontotemporal...), e incluso, aunque con mucha menor frecuencia, en enfermedades autoinmunes (síndrome de Morvan, Encefalopatía de los canales de potasio)¹. Antes del desarrollo de estos síntomas psicóticos, los pacientes se ven afectados por aberraciones en la senso-percepción, afectividad y cognición, que restringen y alteran su capacidad de procesar la experiencia.

En las últimas décadas se han postulado numerosas teorías en base a hallazgos neurobiológicos y psicosociales, pero desafortunadamente ninguna ha podido dar cobertura completa a la complejidad del trastorno. Los recientes avances en neurociencias han permitido identificar una serie de alteraciones estructurales, genéticas, moleculares, bioquímicas y epidemiológicas que han servido para dar soporte a la formulación de nuevas propuestas^{2,3}. En esta revisión se recoge la evidencia científica que avala el concepto de psicosis como un estado de asignación de relevancia (o *saliency**) aberrante, consecuencia de una desregulación dopaminérgica y «vía final común» de numerosos trastornos psiquiátricos y neurológicos. Este modelo no trataría de explicar, por tanto, la fisiopatología de la esquizofrenia o de la enfermedad de Alzheimer subyacente (probablemente más compleja y en la que participan varios sistemas interconectados de neurotransmisión), sino de la producción final de síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones y desorganización de pensamiento), en un cerebro ya dañado o disfuncional, en la cual el sistema dopaminérgico sí parece tener un papel central.

Objetivo

Revisar la evidencia científica que sustenta los planteamientos teóricos sobre la hipótesis dopaminérgica de la psicosis y su relación con los sistemas de recompensa y asignación de relevancia.

* *Saliency*: Como se expone a lo largo del presente artículo, se refiere a un proceso mental de orden superior gracias al cual determinados objetos percibidos o representados mentalmente atraen el foco de la atención, incorporándose así al pensamiento y a la conducta.

Desarrollo

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos «PubMed» hasta diciembre de 2011, utilizando los siguientes criterios de búsqueda: *Saliency and Psychosis OR Saliency and Schizophrenia OR Saliency and Bipolar OR Saliency and Delusion*. Se encontraron 145 resultados, de los cuales se excluyeron publicaciones basadas en modelos animales y en idiomas diferentes al inglés o español. La calidad de las pruebas científicas se categorizó siguiendo las recomendaciones del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM).

Hipótesis dopaminérgica de la psicosis

Antes de abordar el papel del sistema dopaminérgico en la expresión clínica de la psicosis, es preciso diferenciar la función de sus 4 vías principales. Se considera que la vía mesolímbica (área tegmental ventral - área límbica) está asociada con la modulación de las respuestas de la conducta frente a estímulos de gratificación emocional y motivación, es decir, es el mecanismo cerebral que media la recompensa. La vía mesocortical (área tegmental ventral - corteza cerebral) se ha relacionado principalmente con la función cognitiva, aunque también modula las respuestas relacionadas con la motivación y las emociones. La vía nigroestriada (sustancia negra - ganglios basales) está implicada en la función motora, y la vía tuberoinfundibular (hipotálamo - pituitaria anterior) regula la liberación de prolactina.

Denominamos psicosis a aquel estado mental alterado en el que el sujeto pierde el juicio de realidad y desarrolla, en ausencia de conciencia de enfermedad, delirios, alucinaciones y desorganización de pensamiento. La psicosis es un fenómeno subjetivo y de experiencia de la mente que, aunque tenga como base neurobiológica común una hiperdopaminergia meso-límbica, es filtrado a través de los esquemas cognitivos y socioculturales del individuo. Esto permite que la alteración de la misma sustancia química (dopamina) produzca manifestaciones clínicas diferentes en diversas culturas e individuos⁴⁻⁶.

La teoría dopaminérgica de la psicosis postula que la hiperactividad de las vías dopaminérgicas mesolímbicas y las alteraciones de los receptores D1 y D2 y del espacio presináptico son decisivas para la expresión clínica de los síntomas psicóticos^{7,8}. Estudios de imagen con L-dopa radiomarcada muestran un aumento en la síntesis presináptica de dopamina y en la ocupación inicial de receptores D2 en el estriado, lo cual es el hallazgo replicado con más frecuencia en pacientes con esquizofrenia^{9,10}.

La acción farmacológica sobre los receptores dopaminérgicos D2 y su efectividad en el control de los síntomas psicóticos, así como los efectos psicótico-miméticos de las anfetaminas, apoyan empíricamente la hipótesis dopaminérgica de la psicosis. Además, existen estudios de neuroimagen que sostienen la relación cuantitativa y temporal de esta relación¹¹.

Las neuronas dopaminérgicas del núcleo estriado, principal vía de entrada de la información que se dirige hacia los ganglios basales, tienen diferentes modos de descarga: el modo tónico (baja frecuencia), que parece ser esencial para la materialización de los comportamientos psicomotores y que permite transmitir información a la corteza de forma clasificada y precisa; y el modo de descarga fásica (alta frecuencia) que es la encargada de detectar cambios repentinos en los estímulos¹². Smith, Li et al. proponen que la liberación fásica aberrante de dopamina conduce al etiquetado inadecuado de los estímulos internos y externos generándose un «modelo interno aberrante» que constituirá la base de la ideación delirante¹³.

Dopamina y recompensa

La habilidad para predecir recompensas y evitar condiciones adversas es una función esencial para la adaptación y supervivencia¹⁴. La dopamina (DA) tiene el poder de modificar los circuitos del núcleo estriado, fortaleciendo las conexiones cortico-estriadas en función de los refuerzos recibidos a través de las experiencias pasadas y contribuyendo así a los comportamientos psicomotores futuros^{7,15}. Este es un ejemplo de cómo la dopamina *fija* la relación estímulo-respuesta, favoreciendo el aprendizaje y la predicción de la realidad.

Existe un acuerdo universal sobre el rol central del sistema dopaminérgico en la recompensa y la motivación⁵. En un estudio con monos Schultz et al. observaron que la aparición inesperada de una recompensa se acompañaba de un incremento de la descarga fásica de dopamina y, por consiguiente, de un aprendizaje de la experiencia¹⁶. Ya en humanos, Jensen et al. demostraron que esa descarga ante los sucesos inesperados se daba especialmente en el estriado ventral, mientras que la activación de la ínsula anterior y del cortex orbitofrontal se relacionaban con la valencia (atracción-aversión) del estímulo¹⁴. Precisamente los pacientes con psicosis presentan una respuesta fisiológica anormal en los sistemas dopaminérgicos del cerebro medio, estriado y región límbica asociada al fallo en la predicción de recompensas¹⁷.

¿Qué es la asignación de relevancia (*salience*)?

Se refiere a un proceso mental de orden superior gracias al cual determinados objetos percibidos o representados mentalmente atraen el foco de la atención, incorporándose así al pensamiento y a la conducta. La traducción propuesta por Vargas & Lahera de *salience* como «asignación de relevancia» puede ayudar a captar y comunicar mejor la esencia de los fenómenos mentales asociados al sistema dopaminérgico¹⁸.

Se ha propuesto que durante los pródomos del trastorno psicótico, al final de la adolescencia, hay un aumento desproporcionado de la neurotransmisión dopaminérgica

mesolímbica, que no se corresponde con los mecanismos normales de aprendizaje y predicción estímulo-respuesta⁴. Esta desregulación de la transmisión de dopamina permite que estímulos neutros o irrelevantes, tanto externos como derivados de representaciones internas, se interpreten anormalmente como generadores de recompensa o castigo y, como consecuencia, se seleccionen ciertas conductas enfocadas a la obtención de una meta^{4,19,20}. Recientemente Palaniyappan²¹ ha propuesto el concepto de asignación de relevancia proximal (*proximal salience*), refiriéndose a un estado momentáneo generado por la evaluación de estímulos externos o internos en el contexto de la consciencia interoceptiva. La «asignación de relevancia aberrante» en la fase aguda de la psicosis originaría estados emocionales rígidos anclados a estímulos irrelevantes e idiosincráticos²². El delirio constituye, de esta forma, la explicación cognitiva que el individuo ofrece a esta experiencia anómala en un esfuerzo de darle sentido a la misma. Estas explicaciones «tranquilizan» temporalmente al paciente y le sirven de esquema cognitivo guía para futuros pensamientos y conductas⁴. La experiencia clínica nos corrobora que la angustia y desconcierto del paciente pre-psicótico se reduce considerablemente cuando surge la explicación totalizadora del delirio.

El modelo de asignación de relevancia a los incentivos también ofrece una explicación plausible a los síntomas negativos de la esquizofrenia: la alteración de la regulación de la dopamina puede aumentar el «ruido» del sistema, «ahogando» las señales dopaminérgicas correctamente vinculadas a estímulos que indican recompensa, como observaron Roiser et al.²³ y Seamans y Yang²⁵. Es decir, los estímulos naturalmente llamados a despertar la motivación en el sujeto (aquellos que despiertan su interés y le animan a realizar una acción) quedan mitigados por un sinnúmero de estímulos aberrantes-externos e internos- que conducen al paciente al desconcierto y, crónicamente, a la inacción.

Salience visual, emocional y social

Ciertos estímulos –relevantes para nuestra adaptación y supervivencia– parecen *destacar* del campo perceptivo y atraer poderosamente nuestra atención, resultado de un automático y subliminal proceso de discriminación visual del tipo *bottom-up*²⁴. El papel del tálamo como centro de múltiples conexiones neuronales, y de las sinapsis dopaminérgicas talámicas como filtro de la información enviada a la corteza, sugiere que el tálamo podría estar implicado en las alteraciones del procesamiento de estímulos sensoriales y posteriormente en el aprendizaje adaptativo de la recompensa²⁵. Brébion y Ohlsen²⁶ evidenciaron que los pacientes con alucinaciones visuales empleaban menos la codificación en serie y semántica cuando estaban familiarizados con las palabras, ya que de alguna manera estas palabras les permitían la formación de imágenes mentales. Sugirieron que este hallazgo se debe a la anormal asignación de relevancia de las imágenes mentales que los pacientes experimentan al recibir el estímulo (palabra).

La anomalía perceptiva e interpretativa de la realidad enseguida se traduce en anomalía social. La cognición social incluye el conjunto de procesos mentales necesarios para

Tabla 1 *Saliencia* visual, emocional y social

<i>Saliencia</i> (asignación de relevancia)	Tipo	Definición	Ej. <i>Saliencia</i> adaptativa	Ej. <i>Saliencia</i> aberrante
	Visual (perceptiva)	Proceso automático y subliminal de discriminación visual del tipo <i>botton-up</i> por el cual ciertos estímulos se destacan del campo perceptivo y atraen la atención	Una forma humana es más «saliente» (relevante) que una forma amorfa. El color rojo es más «saliente» que el gris	Atención selectiva por el bolígrafo que tiene el interlocutor en el bolsillo
	Emocional	Proceso de catalogación afectiva de la realidad por el cual se designan, en base a la experiencia y al aprendizaje, aquellos estímulos más memorables, que dirigen nuestra atención y favorecen determinadas respuestas conductuales	Una pistola es más «saliente» que un lápiz. Una melodía familiar es más «saliente» que un ruido de fondo	El bolígrafo es una potencial amenaza (puede grabar, puede ser un arma) y produce una reacción de miedo
	Social	Aplicación de lo anterior a la cognición social, es decir: proceso por el cual se le da importancia a determinadas señales sociales, infiriendo a partir de ellas ciertos estados mentales (emociones, ideas o intenciones)	El gesto señalar con el dedo o un guiño de ojo son más «salientes» que un movimiento intrascendente	Un gesto casual del interlocutor (tocar el bolígrafo) transmite una información decisiva: una amenaza de muerte

inferir y predecir los estados mentales de los demás y, de esta forma, gestionar eficazmente las relaciones sociales. Una cognición social adecuada implica la integridad del propio sistema de procesamiento y regulación emocional, lo cual depende, en parte, de conexiones de la amígdala con las áreas corticales prefrontales^{27,28}. Estas vías son las encargadas de otorgar la relevancia emocional a un estímulo: lo convierten en más o menos memorable, dirigen la atención hacia él o lo desatienden, favorecen determinadas respuestas conductuales hacia él o las contrarias²⁹. En la psicosis, un tono fásico aberrante de dopamina junto a una disfunción del procesamiento emocional en la amígdala (p. ej.- interpretar una expresión facial neutra como de enfado o ira) puede interferir con las operaciones corticales y dar lugar a anomalías perceptivas de tipo amenazante²⁹. Tales alteraciones perceptivas, junto a estados emocionales negativos, pueden favorecer que interacciones benignas sean malinterpretadas como hostiles, apareciendo un sesgo atribucional que da paso a la paranoia y al aislamiento secundario^{30,31} (tabla 1).

En esta línea McBain et al.³² utilizaron imágenes faciales de alta (rasgos faciales definidos) y baja resolución (rasgos faciales borrosos) para estudiar la relación entre la percepción de expresiones emocionales y los atributos visuales básicos en pacientes con esquizofrenia. Concluyeron que en la percepción emocional del paciente psicótico subyace una anormal e importante asociación entre los sistemas afectivos y visuales básicos. También son de interés los hallazgos

de Seiferth y Pauly³³, quienes evidenciaron que los sujetos con alto riesgo clínico de psicosis presentan una hiperactivación de las regiones encargadas del procesamiento de las expresiones faciales y de las emociones (giro fusiforme y lingual derecho, así como en el giro occipital medial izquierdo), sugiriendo que estas alteraciones pueden estar presentes antes de que la enfermedad se manifieste a nivel cognitivo.

Speechley y Whitman³⁴ evaluaron el estilo de razonamiento denominado «*jumping to conclusions*», es decir, la tendencia a sacar conclusiones precipitadas y escasamente fundamentadas, en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (delirantes y no delirantes), trastorno bipolar y un grupo control. Los resultados sugirieron que la ideación delirante en la esquizofrenia está asociada a un sesgo de razonamiento que tiende a conclusiones precipitadas basadas en la hiperrelevancia de coincidencias.

***Saliencia* aberrante en la psicosis: hallazgos**

En la última década se han aplicado diversos paradigmas para testar la hipótesis de la *saliencia* aberrante en la psicosis (en la tabla 2 se resumen los principales estudios al respecto). Galdos y Simons³⁵ desarrollaron una herramienta, «*The white noise task*», para detectar el significado emocional de sonidos neutros aleatorizados y su asociación con

Tabla 2 Hallazgos experimentales sobre *salience* aberrante en la psicosis

Galdos y Simons ³⁵	Esquizofrenia (n: 30) Controles (n: 307)	<i>The white noise task</i>	La tendencia a detectar ilusiones mientras escuchaban ruidos neutros es más prevalente en pacientes psicóticos, seguidos de los estados mentales de riesgo para psicosis
Holt y Titone ³¹	Esquizofrenia (n: 32) Controles (n: 16)	Paradigma lista de palabras	Presencia de un sesgo emocional explícito asociado al delirio y una tendencia a la atribución de significado emocional a estímulos neutros
Roiser y Stephan ³⁶	Esquizofrenia (n: 20) Controles (n: 17)	<i>Salience Attribution Test</i> (SAT)	La asignación de relevancia aberrante se asocia con la ideación delirante en pacientes esquizofrénicos medicados
Roiser y Stephan ²³	Controles sanos (n: 23)	<i>Salience Attribution Test</i> (SAT)/Resonancia Magnética Funcional	Las diferentes respuestas de la CPF dorsolateral y del giro temporal medial a percepciones se relacionan con el grado de aprendizaje aberrante de recompensa
Schmidt y Roiser ³⁷	Controles sanos (n: 55)	<i>Salience attribution test, Learned irrelevance, Gambling task, Probabilistic reversal learning, Continuous performance test, Working memory</i>	La medida de asignación implícita de relevancia aberrante del SAT demostró tener una excelente validez de constructo y fue independiente de las otras mediciones
Walter y Heckers ³⁸	4 estudios Esquizofrenia (n: 27), Controles (n: 42)	Tarea de retaso en el incentivo monetario. RMN funcional	Significativa activación de la CPF ventrolateral derecha en el procesamiento de la asignación de relevancia
Gradin y Kumar ⁴⁰	Depresión (n: 15), Esquizofrenia (n: 14), Controles (n: 17)	Tarea instrumental de aprendizaje de recompensa. RMN funcional	Las alteraciones de la descarga fásica de dopamina en la depresión y la esquizofrenia parecen estar relacionadas a anomalías en el error de predicción
Anticevic y Repov ⁴¹	Esquizofrenia (n: 28) Controles (n: 24)	Tarea de memoria de trabajo visual de respuesta retardada. RMN funcional y BOLD	En los pacientes con esquizofrenia existe un déficit en la habilidad de filtrar distractores
Bora y Fornito ⁴²	Meta-análisis 72 artículos. Muestra: Pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar	Anormalidades en la sustancia gris	Las alteraciones en la sustancia gris de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar incluyen regiones implicadas en la identificación de estímulos relevantes del entorno
Haralanova y Haralanov ⁴³	Esquizofrenia (n: 30) Controles (n: 30)	<i>Arousal</i> emocional evocada ante estímulos emocionalmente relevantes e irrelevantes	Los pacientes con esquizofrenia tienen un incremento en los niveles de <i>arousal</i> emocional evocada por estímulos neutros

BOLD: Dependiente del nivel de sangre oxigenada; CPF: Corteza prefrontal; RMN: Resonancia Magnética; SAT: *Salience Attribution Test*.

variables de vulnerabilidad a la psicosis. Encontraron que la tendencia a detectar ilusiones relevantes mientras escuchaban ruidos neutros aleatorizados era más prevalente en el grupo de pacientes con trastorno psicótico, seguido del grupo con estados mentales de riesgo para psicosis. Observaron también que esas ilusiones estaban asociadas a elevados niveles de esquizotipia positiva (y no a esquizotipia negativa) en los controles sanos.

Holt y Titone³¹ encontraron evidencias a favor de un sesgo emocional explícito asociado al delirio, confirmando la hipótesis de que la ideación delirante surge de una inadecuada atribución de significado emocional a estímulos neutros. Roiser y Stephan utilizaron una tarea de aprendizaje probabilístico de recompensa caracterizada por estímulos perceptivos relevante e irrelevantes, el *Saliency Attribution Test* (SAT), para evaluar la asignación de relevancia adaptativa y aberrante en pacientes psicóticos en tratamiento con antipsicóticos. Los resultados obtenidos apoyaron la teoría de que la asignación de relevancia aberrante está relacionada con la ideación delirante en pacientes esquizofrénicos medicados y también parece relacionarse con los síntomas negativos³⁶. Posteriormente, Schmidt y Roiser³⁷ aplicaron una batería de tests neuropsicológicos (*Saliency attribution test*, *Learned irrelevance*, *Gambling task*, *Probabilistic reversal learning*, *Continuous performance test*, *Working memory*) a 55 voluntarios sin antecedentes de trastornos psiquiátricos para comprobar la validez del Test de Saliencia Atribucional (SAT) como instrumento de medida de la asignación de relevancia. En particular, la medida de asignación implícita de relevancia aberrante demostró tener una excelente validez de constructo y fue independiente de las otras mediciones, incluyendo el aprendizaje de irrelevancia.

Roiser y Stephan²³ analizaron imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) de controles sanos mientras realizaban el Test de Saliencia Atribucional (SAT), evidenciando que: 1) las respuestas en el tálamo dorsomedial y en el polo de la corteza prefrontal (CPF) están fuertemente relacionadas con el grado de aprendizaje adaptativo de recompensa, 2) las diferentes respuestas de la CPF dorsolateral y del giro temporal medial a percepciones con la misma probabilidad de recompensa estaban fuertemente relacionadas con el grado de aprendizaje aberrante de recompensa, y 3) existe una variabilidad entre sujetos en la relación entre el aprendizaje aberrante de recompensa y las percepciones asignadas con idéntica probabilidad de recompensa, ampliamente asociadas con la respuesta de la CPF dorsolateral y giro talámico medial.

Walter y Heckers³⁸ utilizaron una tarea basada en el retraso de un incentivo monetario en un estudio de fMRI. Los autores evidenciaron una activación de normal a alta en el estriado ventral cuando ocurría un error en la predicción, junto a una hipoactivación en el giro cingulado anterior y la CPF ventrolateral (mediadoras del proceso atencional y la selección de acción). También consiguieron replicar los hallazgos de estudios previos donde se había sugerido una significativa activación de la CPF ventrolateral derecha en el procesamiento de la asignación de relevancia³⁸. En otro estudio de neuroimagen funcional, Seyferth et al. encontraron que los sujetos con alto riesgo de psicosis mostraban mayor activación ante rostros neutros en el giro frontal, tálamo e hipocampo, sugiriendo que la inclinación a una

mayor asignación de relevancia a estímulos neutros puede constituir un marcador de riesgo para la psicosis³³.

Conclusiones

Para abordar la fisiopatología de un sistema cerebral como el dopaminérgico es preciso reflexionar antes sobre su propia fisiología. El concepto de asignación de relevancia aporta una conexión sugerente entre los diferentes niveles de análisis de la psicosis (neurobiológico, cognitivo, conductual) y la función representativa y predictiva del cerebro humano. Los estímulos -internos o externos- atraen nuestra atención de una forma proporcional al valor (relevancia) que tiene para nuestra adaptación y supervivencia. Si este sutil sistema que cataloga y jerarquiza la realidad se altera, el sujeto vivencia una realidad impredecible, errática y angustiada (la experiencia anómala), que conduce a una búsqueda de explicaciones en forma de esquemas cognitivos rígidos (delirios) y a una confusión entre estímulos externos e internos (alucinaciones). Esta asignación aberrante de relevancia del entorno se produce genéricamente por una hiperdopaminergia fásica mesolímbica, la cual puede ser desencadenada por diversos estados patológicos: esquizofrenia, consumo de tóxicos psicoestimulantes, reacciones de estrés, estados afectivos extremos como manía o depresión, demencias, etc. La psicosis aparece por tanto como un proceso patológico trans-nosológico, relativamente inespecífico, en el que se altera el sistema de atribución de la realidad. Identificar y separar la fisiopatología de este epifenómeno (el denominado recientemente «*saliency syndrome*»³⁹) nos permitirá abordar la auténtica fisiopatología de la causa subyacente (p. ej. la esquizofrenia).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Corlett PR, Taylor JR, Wang XJ, Fletcher PC, Krystal JH. Toward a neurobiology of delusions. *Prog Neurobiol.* 2010;92:345–69.
2. Carpenter WT. Ha llegado el momento de introducir un nuevo paradigma para el estudio de las psicosis. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2010;3:1–3.
3. Kirkpatrick B. El concepto de esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2009;2:105–7.
4. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160:13–23.
5. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27:1081–90.
6. Kapur S, Mizrahi R, Li M. From dopamine to salience to psychosis-linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res.* 2005;79:59–68.
7. Morrison PD, Murray RM. From real-world events to psychosis: the emerging neuropharmacology of delusions. *Schizophr Bull.* 2009;35:668–74.
8. Murray RM, Lappin J, Di Forti M. Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18 Suppl. 3:5129–34.
9. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, et al. Increased baseline occupancy of D2

- receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:8104–9.
10. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:13–20.
 11. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009;35:549–62.
 12. Graybiel AM. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Curr Opin Neurobiol*. 2005;15:638–44.
 13. Smith A, Li M, Becker S, Kapur S. Dopamine, prediction error and associative learning: a model-based account. *Network*. 2006;17:61–84.
 14. Jensen J, Smith AJ, Willeit M, Crawley AP, Mikulis DJ, Vitcu I, et al. Separate brain regions code for salience vs. valence during reward prediction in humans. *Hum Brain Mapp*. 2007;28:294–302.
 15. Shen W, Flajolet M, Greengard P, Surmeier DJ. Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science*. 2008;321:848–51.
 16. Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci*. 1993;13:900–13.
 17. Murray GK, Corlett PR, Clark L, Pessiglione M, Blackwell AD, Honey G, et al. Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Mol Psychiatry*. 2008;13:67–76.
 18. Vargas ML, Lahera G. A proposal for translating the english term Salience into spanish. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39:271–2.
 19. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*. 1998;28:309–69.
 20. Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull*. 2010;36:472–85.
 21. Palaniyappan L, Liddle PF. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J Psychiatry Neurosci*. 2012;37:17–27.
 22. Green AI, Salomon MS, Brenner MJ, Rawlins K. Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2002;1:129–39.
 23. Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HE, Friston KJ, Joyce EM. Adaptive and aberrant reward prediction signals in the human brain. *Neuroimage*. 2010;50:657–64.
 24. Egeth HE, Yantis S. Visual attention: control, representation, and time course. *Annu Rev Psychol*. 1997;48:269–97.
 25. Seamans JK, Yang CR. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol*. 2004;74:1–58.
 26. Brebion G, Ohlsen RI, Pilowsky LS, David AS. Serial and semantic encoding of lists of words in schizophrenia patients with visual hallucinations. *Psychiatry Res*. 2011;186:5–10.
 27. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol*. 2002;12:169–77.
 28. Gobbini MI, Haxby JV. Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*. 2007;45:32–41.
 29. Rosenfeld AJ, Lieberman JA, Jarskog LF. Oxytocin, Dopamine, and the Amygdala: A Neurofunctional Model of Social Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011;37:1077–87.
 30. Green MJ, Phillips ML. Social threat perception and the evolution of paranoia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28:333–42.
 31. Holt DJ, Titone D, Long LS, Goff DC, Cather C, Rauch SL, et al. The misattribution of salience in delusional patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;83:247–56.
 32. McBain R, Norton D, Chen Y. Differential roles of low and high spatial frequency content in abnormal facial emotion perception in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;122:151–5.
 33. Seifert NY, Pauly K, Habel U, Kellermann T, Shah NJ, Ruhrmann S, et al. Increased neural response related to neutral faces in individuals at risk for psychosis. *Neuroimage*. 2008;40:289–97.
 34. Speechley WJ, Whitman JC, Woodward TS. The contribution of hypersalience to the jumping to conclusions bias associated with delusions in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2010;35:7–17.
 35. Galdos M, Simons C, Fernandez-Rivas A, Wichers M, Peralta C, Lataster T, et al. Affectively Salient Meaning in Random Noise: A Task Sensitive to Psychosis Liability. *Schizophr Bull*. 2010;1.
 36. Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HE, Barnes TR, Friston KJ, Joyce EM. Do patients with schizophrenia exhibit aberrant salience? *Psychol Med*. 2009;39:199–209.
 37. Schmidt K, Roiser JP. Assessing the construct validity of aberrant salience. *Front Behav Neurosci*. 2009;3:58.
 38. Walter H, Heckers S, Kassubek J, Erk S, Frasch K, Abler B. Further evidence for aberrant prefrontal salience coding in schizophrenia. *Front Behav Neurosci*. 2010;3:62.
 39. Van Os J. 'Salience syndrome' replaces 'schizophrenia' in DSM-V and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21st century? *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120:363–72.
 40. Gradin VB, Kumar P, Waiter G, Ahearn T, Stickle C, Milders M, et al. Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain*. 2011;134 Pt 6:1751–64.
 41. Anticevic A, Repovs G, Corlett PR, Barch DM. Negative and nonemotional interference with visual working memory in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011;70:1159–68.
 42. Bora E, Fornito A, Yucel M, Pantelis C. The effects of gender on grey matter abnormalities in major psychoses: a comparative voxelwise meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2011;1–13.
 43. Haralanova E, Haralakov S, Beraldi A, Moller HJ, Hennig-Fast K. Subjective emotional over-arousal to neutral social scenes in paranoid schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011.