

La investigación cognitiva del síndrome esquizofrénico

Serafin LEMOS GIRÁLDEZ

Universidad de Oviedo

Oscar VALLINA FERNÁNDEZ

Servicio Cántabro de Salud

Purificación FERNÁNDEZ IGLESIAS

Universidad de Oviedo

Resumen

Se revisan las anomalías cognitivas observadas en la esquizofrenia y, específicamente, los déficit encontrados en diversos procesos automáticos y controlados: el filtrado de la información, la atención y vigilancia, la formación de conceptos y la memoria. Se describen también diversos paradigmas experimentales utilizados para el estudio de los procesos ejecutivos centrales; y, finalmente, se describe un modelo cognitivo para las conductas anormales y los síntomas clínicos de la esquizofrenia (delirios, desorganización, alucinaciones y la pérdida del sentimiento de identidad personal) que sugiere que pueden estar ligados a un trastorno básico de la percepción holística o la interpretación de contextos.

Palabras clave: esquizofrenia, déficit cognitivos, paradigmas experimentales.

Abstract

This review provides a perspective of cognitive disturbances found in schizophrenia and, particularly, of deficits found in several automatic and controlled processes: information filtering, attention and vigilance, concept formation and memory. Several experimental paradigms employed in the study of central executive processes are also described; and, finally, a cognitive model of abnormal behaviours and clinical symptoms of schizophrenia (delusions, disorganization, hallucinations, and the loss of a sense of personal identity) are outlined suggesting that they may be linked to a basic disturbance in comprehensive knowledge or context perception.

Key words: Schizophrenia, Cognitive Deficits, Experimental Paradigms.

Dirección del primer autor: Facultad de Psicología. Universidad de Oviedo. Plaza Feijóo, s/n. 33003 Oviedo.
Correo electrónico: slemos@uniovi.es

Agradecimientos: Este trabajo forma parte del proyecto de investigación BSO2002-03436 subvencionado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología.

Recibido: enero 2006. *Aceptado:* junio 2006.

Las teorías cognitivas de la esquizofrenia no se ocupan, directamente, de establecer modelos etiológicos de la predisposición a la psicosis, sino que se inscriben en las explicaciones *defectuales* de la sintomatología esquizofrénica; es decir, intentan explicar el origen de los síntomas de este trastorno como consecuencia de posibles disfunciones o alteraciones en procesos cognitivos básicos.

En segundo lugar, la observación clínica demuestra que los síntomas psicóticos son, en sí mismos, fenómenos complejos, cuyas causas son igualmente complejas, al mostrar su efecto sólo cuando entran en conjunción con otras causas o cuando se presentan en una determinada sucesión temporal; dando lugar a lo que podríamos llamar constelaciones causales, cuyos efectos específicos deben analizarse en relación con otros, en modelos multifactoriales.

Pero, además, cuanto mayor es el periodo en el que las causas pueden actuar, más compleja será la situación que se pretende aclarar; por lo que tiene sentido explorar periodos del desarrollo temprano para encontrar las causas de la psicosis que más tarde se manifiesta en la juventud o en la edad adulta. Tanto Kraepelin como Bleuler ya habían señalado que las personas que desarrollan un síndrome psicótico son diferentes a las demás antes de aparecer el trastorno; es decir, la psicosis esquizofrénica tiene una dimensión temporal.

En este sentido, la explicación predominante de la esquizofrenia como una alteración del neurodesarrollo (en contraposición a la hipótesis degenerativa) parte del supuesto de que alguna lesión o alteración temprana inicia un proceso de desarrollo cerebral anormal, que da lugar a una estructura anormal en la juventud y que se manifiesta en forma de funcionamiento aberrante psicótico. Los modelos del neurodesarrollo sugieren que una o varias alteraciones neurobiológicas en

estadios tempranos del desarrollo producen un desarrollo anormal del Sistema Nervioso Central (SNC) y, eventualmente, contribuyen a desencadenar la esquizofrenia. Las tempranas anomalías en el neurodesarrollo pueden tener diversas manifestaciones conductuales, según los diferentes estadios del desarrollo, y pueden determinar cambios cerebrales a largo plazo (por ejemplo, dilatación ventricular). En consecuencia, el desarrollo del cerebro-mente en el curso evolutivo parece ser diferente en quienes se produce la psicosis que en las personas normales (Weinberger, 1995).

La hipótesis del neurodesarrollo guarda cierta relación con los conceptos utilizados en oncología, respecto a la exposición a factores carcinógenos, la inducción de la oncogénesis y el reconocimiento del tumor. Esto justifica los planteamientos actuales respecto a la patogénesis de la esquizofrenia y la conveniencia de intervención antes del comienzo de la psicosis; sobre todo cuando en el periodo prepsicótico o latente existen manifestaciones de la predisposición (Jones, 1999).

Se han investigado diversos factores causales de la esquizofrenia (Schiffman, Carter, Machón y Mednick, 2004), de supuesta influencia a medio y largo plazo, entre los cuales se ha destacado la importancia de infecciones tempranas (Harvey, 2001; Lewis, 1989; Rantakallio, Jones, Moring y von Wendt, 1997) y de otros riesgos prenatales, como la desnutrición materna (Susser, Neugebauer, Hoek, Brown, Lin, Labovitz y cols., 1996), el estrés psicosocial durante la gestación (van Os y Selten, 1998) y las complicaciones obstétricas (en la gestación y el parto) (Goldstein, Seidman, Buka, Horton, Donatelli, Rieder y cols., 2000; Kendell, McInnery, Juszczak y Bain, 1999; Marenco y Weinberger, 2004; O'Callaghan, Sham,

Takei, Glover y Murray, 1991). Los efectos evolutivos de dichos factores guardan relación con retraso en la adquisición de habilidades motoras en edades tempranas, como sentarse, mantenerse en pie, caminar y hablar; retraso en el control de esfínteres; pobre coordinación visomotora en la infancia y torpeza o descoordinación motora en la adolescencia (Crow, Done y Sacker, 1995; Jones, Rodgers, Murray y Marmot, 1994; Walker, Grimes, Davis y Smith, 1993; Walker y Lewine, 1990); problemas en el desarrollo (timidez, introversión, rasgos antisociales, asocialidad o aislamiento) (Done, Crow, Jonhstone y Sacker, 1994; Malmberg, Lewis, David y Allebeck, 1998; Olin, Raine, Cannon, Parnas, Schulsinger y Mednick, 1997; Walker y Hochman, 2004); y, en particular, alteraciones en las funciones cognitivas y cierto déficit intelectual (David y Cutting, 1994; Green, Kern, Braff y Mintz, 2000; Jones, Guth, Lewis y Murray, 1994; Kremen y Hoff, 2004; Kremen, Seidman, Pepple, Lyons, Tsuang y Faraone, 1994).

Sin embargo, el tamaño del efecto de la mayoría de estos factores causales es a veces tan pequeño que, probablemente, no pueden ser considerados causas suficientes sino causas necesarias o, meramente, causas predisponentes (o factores de vulnerabilidad), ya que existe mucha variabilidad en el grado de desviación de la norma; aunque, como grupo, estas personas presenten cierto retraso o disfunción evolutiva, e incluso una relación proporcional entre la intensidad de la causa y la gravedad de los efectos. Esta es la razón por la que no es posible fijar puntos de corte en características concretas de los efectos, para definir a las personas vulnerables. Además, algunos factores causales pueden ser a la vez efectos, en un proceso dinámico, al producir cambios en el ambiente o al generar un ambiente perjudicial para el individuo.

El propósito de la investigación cognitiva en la esquizofrenia es, en consecuencia, tratar de describir cuáles puedan ser las alteraciones básicas que darían origen a la sintomatología esquizofrénica; es decir, la posible existencia de un patrón disfuncional cognitivo, como una vía final común, que pueda explicar los síntomas psicóticos.

Los déficits cognitivos de la esquizofrenia

Diversos investigadores y clínicos han señalado que en las personas con esquizofrenia se encuentran déficit cognitivos, supuestamente ligados a la manifestación de los síntomas psicóticos, que revelan anomalías en el procesamiento consciente y automático de la información proveniente de los sentidos (o del *input* sensorial).

Se ha sugerido que es una característica del sistema de procesamiento humano, de capacidad limitada, que progresivamente se inhiba la toma de conciencia de la información redundante como consecuencia de la experiencia repetida o de la práctica, para reducir el esfuerzo y las demandas internas. Así, Schneider y Shiffrin (1977) consideran que el cambio en el procesamiento controlado de una tarea a un procesamiento automático, como resultado de la práctica habitual, puede ser entendido como consecuencia de la inhibición gradual de información redundante de la conciencia. Del mismo modo, Posner (1982) distinguió entre procesos automáticos y atención consciente, no existiendo en los primeros conciencia de la actividad mientras que los segundos estarían asociados a un *proceso general inhibitorio*.

Las teorías que asocian las anomalías perceptivas de la esquizofrenia con un debilitamiento de los procesos inhibitorios,

cruciales en la atención consciente, son muy numerosas. Así, Frith (1979) sostenía que el defecto cognitivo básico de la esquizofrenia radica en la toma de conciencia de procesos automáticos que normalmente se llevan a cabo por debajo del nivel de conciencia; Venables (1984) refería la existencia de un fallo en el procesamiento automático, de modo que las actividades tienen que procesarse al nivel consciente, controlado y secuencial; van den Bosch (1995) señaló también que el procesamiento holístico y en paralelo, que caracteriza a las personas normales, es reemplazado por procesos analíticos y secuenciales, atribuyendo la sintomatología esquizofrénica a una deficiencia en la formación de esquemas perceptivos; Maher (1983) refirió la existencia de un fallo en la focalización de la atención en respuesta a la redundancia del estímulo;

y Magaro (1984) sostenía que los pacientes con esquizofrenia no mantienen una fuerte organización conceptual o estrategia de procesamiento serial, ni organizan los estímulos extensivamente, relacionándolos con otros. Otros puntos de vista muy relacionados con la hipótesis de déficit en el procesamiento automático en la esquizofrenia se muestran en la tabla 1.

Se ha señalado también que las anomalías en el procesamiento automático de la información sensorial están, a su vez, relacionadas con defectos en otros procesos básicos en los que se apoya, como son la atención sostenida y la vigilancia, la formación de conceptos y el pensamiento abstracto, la memoria operativa y la memoria episódica (Häfner y Gattaz, 1995); es decir, con fallos en las funciones ejecutivas de control central

Tabla 1. Modelos cognitivos de la esquizofrenia.

<i>Posner (1982)</i>	Alteración del <i>proceso general inhibitorio</i> que es esencial en la atención consciente, y que produce la intromisión en la conciencia de estímulos que normalmente no son percibidos (fenómeno de sobre-atención).
<i>Nuechterlein y Dawson (1984)</i>	Supuesta reducción de la capacidad de procesamiento, debido al empleo de dicha capacidad a atender a estímulos irrelevantes.
<i>Anscombe (1987)</i>	Las percepciones no son ubicadas en el contexto del trasfondo del conocimiento.
<i>Frith (1988)</i>	Alteración de la programación motora (<i>output</i>) y de la conciencia o <i>monitorización</i> de las propias intenciones, acciones, pensamientos y lenguaje interno.
<i>Goldman-Rakic (1991)</i>	Alteración o pérdida de capacidad en la memoria operativa, cuya consecuencia es un déficit en la regulación de la conducta mediante esquemas internos, representaciones simbólicas e ideas.
<i>Cohen y Servan-Schreiber (1992)</i>	Una alteración de la representación interna de la información contextual.
<i>Hemsley (1994)</i>	Los síntomas positivos se atribuyen a un debilitamiento de la influencia de los recuerdos de la experiencia pasada (<i>input</i> previo) sobre la percepción presente, lo que da lugar a percepciones ambiguas y no estructuradas. Los síntomas negativos son explicados como el resultado de estrategias adaptativas aprendidas de protección ante el estado de sobrecarga de información.
<i>Silverstein y Schenkel (1997)</i>	La reducción de influencias contextuales en funciones como la memoria, la atención y el procesamiento del lenguaje.

que hacen posible una adecuada interpretación del contexto en el que se presentan los estímulos.

La comprensión del contexto viene determinada por la experiencia pasada, relevante para cada tarea, que está representada y es mantenida en la memoria operativa, y en virtud del cual las personas somos capaces de decidir qué hacer o de seleccionar la respuesta conductual más apropiada a cada situación.

En este sentido, son varios los estudios que apoyan la existencia de déficit en el procesamiento de contextos en personas con esquizofrenia (Barch, Carter, MacDonald, Braver y Cohen, 2003; Javitt, Shelley, Silipo y Lieberman, 2000), en personas con características de riesgo para la esquizofrenia (MacDonald y Carter, 2003) y en individuos con trastorno de la personalidad esquizotípica (Barch, Mitropoulou, Harvey, New, Silverman y Siever, 2004).

Los defectos cognitivos de la esquizofrenia

Diversas investigaciones han señalado que tanto las personas con esquizofrenia como algunos familiares de primer grado de dichos pacientes, y también personas con rasgos esquizotípicos, manifiestan déficit en paradigmas experimentales que requieren poco a ningún esfuerzo cognitivo (Braff, 2004). Por otra parte, estudios neuropatológicos y técnicas de neuroimagen han identificado anomalías en varios ejes de las cortezas frontal y temporal, así como en el circuito cortico-estriado-palido-talámico que controla la modulación del procesamiento y del filtrado de la información. Si bien dichas anomalías y déficit cognitivos se intentan relacionar con los síntomas positivos y negativos de la psicosis, es posible que afecten también

a otras habilidades instrumentales para la vida diaria, a las relaciones interpersonales, a la capacidad laboral y a otras conductas relacionadas con los auto-cuidados.

Entre los paradigmas psicofisiológicos utilizados en la esquizofrenia para explorar dichos déficit, se encuentran la inhibición prepulso, los potenciales evocados (P50, P300 y *mismatch negativity*), tareas óculo-motoras (como son los movimientos oculares de seguimiento o rastreo de un estímulo y los movimientos oculares anti-sacádicos), la inhibición latente y otras medidas psicofisiológicas que reflejan procesos de habituación a estímulos.

Uno de los modelos más afianzados de filtrado de estímulos es el paradigma de la inhibición prepulso (PPI), relacionado con el reflejo de sobresalto. El PPI se basa en el hecho de que un tono alto (100dB) de aparición súbita, un inesperado flash de luz o un sorpresivo estímulo táctil, desencadenan una serie de reflejos de flexión y extensión, conocidos como respuesta de sobresalto (*startle response*, SR), en forma de reflejo de oclusión palpebral; es decir, cuando nos sobresaltamos, cerramos automáticamente los ojos. Dichos reflejos resultan inhibidos cuando el estímulo inesperado va precedido, entre 30 y 500 ms, de otro estímulo débil y apenas perceptible o prepulso. El procesamiento del segundo impulso de gran intensidad se inhibe, al parecer para no alterar el procesamiento momentáneo del impulso previo más débil. La inhibición del prepulso se considera un índice normal de la función filtradora y, en muchos pacientes con esquizofrenia, resulta disminuida cuando el prepulso precede al estímulo sorpresivo entre 60 y 120 ms.

Los potenciales evocados reflejan la respuesta eléctrica cerebral a la estimulación sensorial, y sus componentes generalmente se categorizan en función de la latencia.

Las ondas iniciales que tienen lugar en los primeros 200 ms tras la presentación de un estímulo (por ejemplo, la P50), representan los componentes exógenos de los potenciales evocados porque, esencialmente, dependen de las características físicas de dicho estímulo y producen una respuesta involuntaria en el sujeto. En cambio, los componentes más tardíos, como la P300, se consideran endógenos porque su amplitud y latencia vienen fundamentalmente determinados por la atención voluntaria prestada al estímulo, más bien que por sus características sensoriales. Así, pues, los paradigmas P50 y P300 han centrado la mayor parte de las investigaciones en la esquizofrenia, si bien, más recientemente, el paradigma *mismatch negativity* ha aportado también interesantes resultados.

Cuando se presentan dos sonidos con una separación de 500 ms, el cerebro genera una onda eléctrica positiva 50 ms después de cada estímulo. El potencial evocado P50 en respuesta al primer sonido presenta una amplitud normal, pero la respuesta P50 al segundo sonido resulta suprimida por un efecto complejo inhibitorio originado por el primer estímulo. Además de los pacientes con esquizofrenia, pacientes en fase maniaca y algunos familiares de pacientes con esquizofrenia presentan un descenso en la inhibición; si bien este déficit en la manía es una característica de estado y no de rasgo, como sucede en las otras condiciones clínicas, revirtiéndose con la mejoría clínica. El fenómeno de inhibición, que tiene lugar a nivel del hipocampo y de los lóbulos temporales, parece apoyarse en mecanismos colinérgicos y dicha disfunción resulta corregida con la administración de nicotina; lo que indica que en estos déficits inhibitorios participa el sistema nicotínico-colinérgico.

El paradigma P300 ha sido también muy utilizado en la investigación sobre la esquizo-

frenia para valorar la respuesta ante estímulos novedosos, inesperados o que aportan nueva información. Los pacientes con esquizofrenia muestran respuestas P300 disminuidas ante estímulos novedosos, y ello se cree que es reflejo de deterioro de los recursos de procesamiento de los estímulos relevantes y de la anormal distribución de los recursos atencionales a estímulos irrelevantes. El deterioro en la ejecución de tareas del tipo CPT (*continuous performance test*) muestra también alta correlación con la amplitud de la onda P300.

La *mismatch negativity* (MMN) es también un índice de distribución de la atención a sucesos relativamente novedosos y de baja probabilidad. La MMN es un componente negativo del EEG que es desencadenado cuando se presenta una secuencia de estímulos auditivos en la que se intercala un estímulo único o *desviado*; de modo que refleja el sistema de procesamiento atencional automático. En la esquizofrenia se ha encontrado una reducción de las ondas negativas a los 100 ms (N100) de la presentación del estímulo, y este déficit guarda una compleja relación con el deterioro de la memoria sensorial acústica y con la memoria operativa.

Diversas disfunciones óculo-motoras han sido igualmente descritas en la esquizofrenia, que incluyen dificultades en el seguimiento ocular de un estímulo en movimiento (*smooth pursuit eye movements*, SPEM), que se manifiestan en forma de desviaciones de la mirada del estímulo diana o movimientos sacádicos involuntarios de corrección en el seguimiento de dicho estímulo móvil. Se ha comprobado que estas anomalías guardan relación con otros déficits en tareas como el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). Otra disfunción óculo-motora observada en pacientes con esquizofrenia se ha encontrado en tareas anti-sacádicas, consistentes en

instruir al sujeto para que dirija la mirada (inicialmente fija en un estímulo central de una pantalla) en dirección opuesta y con la misma distancia del punto central a cada uno de los estímulos sucesivos que se presentan en cualquier parte de la pantalla.

La inhibición latente (IL) se refiere al descenso de la capacidad para asociar un estímulo previamente pre-expuesto cuando no va seguido de una consecuencia. En una primera fase del experimento, se presenta repetidamente un estímulo y, en la segunda fase, se asocia dicho estímulo con un reforzador, mediante un programa de condicionamiento. Se observa que los sujetos pre-expuestos al estímulo inicial aprenden la segunda asociación más lentamente. De este modo, la IL refleja un aprendizaje que no atiende o ignora los estímulos irrelevantes, en la medida en que inicialmente no tuvieron consecuencia alguna. Dicha IL se muestra distorsionada en pacientes con brotes de esquizofrenia aguda pero no en pacientes crónicos (Lubow y Gewirtz, 1995).

En opinión de Schmajuk (2005), la IL presenta las siguientes propiedades conductuales:

- a) La pre-exposición a un determinado estímulo condicionado (EC) retarda el condicionamiento excitatorio a aquel EC específico, y la IL se presenta porque la pre-exposición al EC reduce la novedad.
- b) Si la manipulación experimental reduce la novedad se incrementa la IL.
- c) La IL se interrumpe con la presencia de un suceso sorpresivo, así como por la omisión de un suceso esperado, lo que indica, de nuevo, que cuando aumenta la novedad, desciende la IL.
- d) La pre-exposición al contexto, con anterioridad a la pre-exposición al EC facilita la IL, y la IL se interrumpe con

un cambio en el contexto desde la fase de pre-exposición al EC a la fase de condicionamiento.

- e) La pre-exposición a un EC da lugar a la IL sólo cuando el reforzador es relevante para el estado emocional en el que se lleva a cabo la pre-exposición al EC.
- f) La IL se atenúa con una exposición prolongada al contexto de entrenamiento, en ausencia del EI, con las presentaciones del EI en otro contexto o con el paso del tiempo; es decir, las manipulaciones post-condicionamiento que aumentan la novedad, disminuyen la IL.

Se ha sugerido que los agonistas indirectos de la dopamina aumentan la atención a ECs pre-expuestos (es decir, la novedad), deteriorando la IL; mientras que los antagonistas de la dopamina disminuyen la atención y facilitan la IL. Cuando resulta aumentada la novedad por lesiones hipocámpales o por la esquizofrenia, la administración de bloqueadores de los receptores dopaminérgicos da como resultado la normalización de la atención.

Finalmente, otros déficit en la habituación a estímulos se han observado en medidas psicofisiológicas de alarma, apreciándose, por ejemplo, que en las personas con esquizofrenia no se produce un descenso en la magnitud de la respuesta de orientación de la conductancia de la piel ante estímulos que se presentan de forma repetida; lo cual parece estar en consonancia con las teorías que refieren la existencia de deterioro en el filtrado y en la habituación a estímulos en este trastorno.

A pesar de las muchas anomalías y déficit encontrados en la esquizofrenia, en la ejecución de diversas tareas, estas distan mucho de ofrecer una información unificada respecto a cuáles puedan ser las deficiencias

cognitivas básicas que presentan estos pacientes. Más bien al contrario, los resultados refuerzan la sospecha de que la esquizofrenia no es un trastorno unitario en sus manifestaciones clínicas sino multiforme, al igual que sucede con las diferentes formas de la demencia o del retraso mental.

Así, en un reciente meta-análisis de las alteraciones neuropsicológicas observadas en la esquizofrenia, Heinrichs (2004) sugiere la existencia de al menos cuatro subgrupos de pacientes con dicho diagnóstico, que se diferencian por el tipo de anomalías predominantes. El primero incluye a pacientes con inhibición sensorial anormal (P50), con anomalías en tareas de enmascaramiento retroactivo, con un *ensombrecimiento* deteriorado en tareas de escucha dicótica y con puntuaciones deficientes en pruebas del tipo CPT. Cada uno de estos indicadores obtuvieron, en el meta-análisis, tamaños del efecto *d* de Cohen (J. Cohen, 1988) iguales o superiores a 1.0 (cuando se comparan rendimientos de personas normales y de pacientes con esquizofrenia), con un intervalo de confianza menor de 0.50. Dichas medidas presentan correlaciones muy bajas con otros poderosos indicadores, como son el rendimiento en tareas de memoria operativa y en el WCST; por lo que dicho subgrupo se define principalmente por *problemas de atención y de vigilancia*.

Un segundo grupo se caracteriza por *problemas mnésicos*, independientes de los defectos atencionales, especialmente demostrados en tareas de aprendizaje verbal.

Los déficit en el WCST parecen conformar un factor independiente, con un tamaño del efecto promedio de 0.88, comparable a los promedios del tamaño del efecto de medidas de hipo-metabolismo frontal con el *PET scan*. Estas anomalías, junto a puntuaciones en tareas similares de solución de problemas, reflejan *alteraciones ejecutivas* o

una variante 'dis-ejecutiva' en la tipología de la esquizofrenia.

Finalmente, un último subgrupo se caracteriza por dificultades específicas en tareas de seguimiento ocular y en medidas neurocognitivas que requieren dar una rápida y precisa respuesta. En este sentido, Friedman, Kenny, Jesberger, Choy y Meltzer (1995) encontraron que las medidas de seguimiento ocular mostraban correlación significativa con pruebas de fluidez verbal y con test del tipo de *clave de números*; lo que hace pensar en que dicho subgrupo de pacientes manifiestan *patrones diferentes de activación cerebral regional*.

La alteración cognitiva básica

Con independencia de las alteraciones encontradas en un análisis molecular de los procesos cognitivos básicos, son también apreciables en la esquizofrenia anomalías en funciones molares o en procesos cognitivos más complejos, que pueden explicar la fenomenología clínica de este trastorno. Así, la percepción y la interpretación de la realidad son procesos cognitivos que requieren tomar en consideración no sólo estímulos aislados sino también el contexto en el que tiene lugar la estimulación sensorial; siendo esta una condición para que dichos procesos sean normales. Del mismo modo, las respuestas o las conductas motoras son apropiadas cuando son emitidas dentro de un determinado contexto que las justifica.

Como se ha señalado anteriormente, la representación mental del contexto, a su vez, se entiende como la suma de las experiencias pasadas, que han sido almacenadas en la memoria a largo plazo y aprendidas por asociaciones repetidas, así como a través de relaciones entre respuestas y estímulos. La representación mental del contexto (es decir,

la generación de *expectativas automáticas e inconscientes* y de sesgos en las respuestas apropiadas a cada situación), es, en consecuencia, un elemento fundamental para la conducta adaptativa.

Tener una representación mental del contexto permite, además, reducir las demandas de procesamiento de la información, no siendo necesario atender a estímulos temporales o espaciales que son redundantes y no significativos.

Hemsley (1987; 2005a; 2005b), a propósito de la esquizofrenia, sugirió que los defectos que estos pacientes manifiestan en la interpretación de contextos se debían a un debilitamiento de la influencia de la experiencia pasada o de las *regularidades espaciales y temporales sobre la percepción, junto con una supuesta alteración del rendimiento, debido a la intromisión en la conciencia de material que normalmente es ignorado*. Según Hemsley, el fallo central de la esquizofrenia estaría en la ausencia de integración entre el *input* sensorial presente y el material almacenado en la memoria, contextualmente apropiado. Este punto de vista no significa que la persona con esquizofrenia no almacene recuerdos de sus experiencias pasadas, ni que estos dejen de ser accesibles a la conciencia, sino que lo que estaría deteriorada es la capacidad para hacer una evaluación rápida y automática del significado (o falta de significado) de las características del *input* sensorial y de sus implicaciones para la acción.

Así pues, la hipótesis formulada por Hemsley sobre el origen de los síntomas de la esquizofrenia tiene que ver con el mal funcionamiento de variables mediadoras internas que permiten el procesamiento automático y la interpretación de contextos; y que incluyen procesos biológicos y cognitivos. Esta anomalía guarda relación con defectos también

señalados por otros autores, en la esquizofrenia, bajo expresiones como: *ruptura de la percepción gestáltica, falta de continuidad de las propias percepciones, tanto en el espacio como en el tiempo, no apreciación del conjunto, la sola visión de detalles, en ausencia de un trasfondo con significado, o fragmentación perceptiva*; que se encuentran en la literatura científica. Este punto de vista, sin embargo, difiere del sostenido por otros autores, como Bentall (1992) o Morrison (2001), quienes han desarrollado diferentes modelos explicativos para aspectos específicos de la sintomatología psicótica.

El modelo de Hemsley pretende relacionar un conjunto de síntomas de la esquizofrenia de manera plausible y explicar de qué manera dos procesos cognitivos alterados en la esquizofrenia (la memoria operativa y el procesamiento inhibitorio) reflejan el funcionamiento de un mecanismo subyacente, descrito por el autor como *módulo del contexto*. Cuando se presenta una situación de competencia entre respuestas para ejecutar una tarea, el módulo del contexto debe ejercer una función inhibitoria (seleccionando sólo la conducta más adecuada); en cambio, cuando existe una demora entre la presentación de un estímulo relevante y la emisión de una respuesta, el módulo del contexto juega el papel de memoria operativa. En consecuencia, el rol del contexto puede ser especialmente crucial cuando es necesario mantener información durante algún tiempo y utilizar dicha información para inhibir una respuesta habitual.

Teniendo en cuenta la naturaleza dimensional de la psicopatología, este modelo explicativo para la sintomatología esquizofrénica guarda relación con la teoría formulada por Gray (1982) sobre el origen de la ansiedad, y que posteriormente también aplicó a la esquizofrenia (Gray, Feldon, Rawlins,

Hemsley y Smith, 1991). Gray sugirió que un *sistema de inhibición conductual* responde a señales de castigo, señales de no refuerzo, estímulos novedosos y estímulos innatos de temor, inhibiendo la conducta en marcha, aumentando la disposición a la acción (el nivel de activación) y aumentando la atención a los estímulos ambientales.

Las respuestas de ansiedad se cree que son el resultado de un proceso cognitivo consciente o automático, en el que un supuesto *comparador* (o proceso de comparación) combina *el estado presente del mundo percibido por el sujeto con el estado esperado*; es decir, la situación actual con la predicha. Las predicciones se basan, supuestamente en:

- a) Información relativa a la actividad que la persona lleva a cabo (al programa motor presente).
- b) Información almacenada sobre experiencias similares o las *regularidades pasadas* de la relación entre diversos sucesos (regularidades S-S).
- c) Información almacenada sobre las conductas previamente emitidas, que describe las regularidades de las respuestas pasadas a los estímulos correspondientes (regularidades R-S).

A partir de dicha información, sería posible formular predicciones sobre lo esperado y compararlas con el estado presente percibido. Cuando tiene lugar un desajuste entre lo esperado y la situación actual, se interrumpe el programa motor en marcha y se dirige la atención a los estímulos nuevos.

Años antes, y para dar explicación a idénticos procesos, Sokolov (1960) había sugerido que los animales construyen un modelo interno de su ambiente; de modo que, cuando detectan cualquier novedad (es decir, cuando perciben disparidad entre los

sucesos ambientales esperados y los presentes), se emite una respuesta de orientación y es modificado el modelo interno; pero cuando hay coincidencia entre el estímulo observado y el esperado, el animal puede responder sin cambiar su representación neuro-cognitiva del mundo.

Otros modelos coinciden también en la hipótesis de que las experiencias inusuales y las conductas esquizofrénicas pueden guardar relación con un cambio en la manera en que la representación contextual afecta al procesamiento de la información, sugiriendo la existencia *una alteración en la representación interna de la información contextual* (Cohen y Servan-Schreiber, 1992) o de *déficit en el razonamiento contextual* (Stratta, Daneluzzo, Bustinim, Prosperini y Rossi, 2000).

El modelo de Hemsley-Gray podría someterse a prueba diseñando tareas cognitivas específicas, que demostrasen diferencias entre las personas normales y los pacientes con esquizofrenia en la utilización del contexto. *A priori*, es de esperar que las personas normales son más dependientes del contexto que los pacientes con esquizofrenia; y si el modelo está en lo cierto, se predice, por ejemplo, que las personas normales son más fácilmente confundidas por el contexto y muestran un rendimiento peor que los sujetos con esquizofrenia.

Diversos estudios demuestran que las personas que presentan esquizofrenia toman menos en consideración el contexto que las personas normales y son menos capaces de beneficiarse del contexto en tareas de memoria, en tareas verbales (por ejemplo, completando las palabras que han sido eliminadas en pasajes de prosa, es decir, dando sentido a material verbal ambiguo basándose en lo esperado), y en *test* de atención sostenida, como el CPT condicional (tipo A-X), que requiere el procesamiento contextual para dar una

respuesta apropiada. Del mismo modo, en tareas en las que se modifica el contexto, las personas normales tardan más en adaptarse y reducen su eficacia inicial en su ejecución, inmediatamente después del cambio, debido a que su interpretación depende del contexto, en contraposición a quienes presentan esquizofrenia, que parecen no verse influidos por dichos cambios (por ejemplo, el llamado *efecto de cruce* o de redundancia adquirida). El debilitamiento de las influencias del contexto en los pacientes con esquizofrenia se ha comprobado en el procesamiento espacial, en el temporal o en el verbal.

Aunque se sigue investigando con tareas derivadas de la psicología experimental humana, para someter a prueba la validez del modelo, se vienen empleando también otros paradigmas derivados de la teoría del aprendizaje animal. Los paradigmas de inhibición latente, efecto de bloqueo, *priming* negativo o inhibición pre-pulso, representan tareas cuya ejecución requiere utilizar mecanismos inhibitorios, desencadenados contextualmente.

Como se ha señalado, la inhibición latente es un fenómeno por el que la pre-exposición a un estímulo condicionado (EC) retarda la generación subsiguiente de respuestas condicionadas (RC), cuando el EC se aparea más tarde con un estímulo incondicionado (EI) (Lubow, Weiner y Feldon, 1982). En particular, el paradigma de la inhibición latente es un ejemplo de *influencias de los recuerdos almacenados de las regularidades del input previo sobre la percepción presente*, siendo la *regularidad* la asociación estímulo-no consecuencia.

Weiner (2003) considera que los resultados coinciden en establecer que la inhibición latente alterada puede servir como modelo para explicar los síntomas positivos de la esquizofrenia, con validez aparente, de constructo y predictiva. En este sentido, Baruch,

Hemsley y Gray (1988) demostraron que existe una reducción de la inhibición latente durante los episodios agudos de psicosis, que permite que los pacientes rindan ligeramente mejor que las personas normales en la condición de pre-exposición. La ausencia de inhibición latente se considera un fallo en el filtrado de información irrelevante y, supuestamente, este fenómeno estaría en el origen de los síntomas positivos.

Los otros paradigmas experimentales utilizados, como son el efecto de Bloqueo (Kamin, 1969), el *priming* negativo (Peters, Kent, Irani, Day, Pickering, Glasper y cols., 2000) y la inhibición prepulso del reflejo de parpadeo (Braff, 2004), aunque puedan valorar procesos psicológicos muy diferentes, relacionados ampliamente con la atención, todos ellos dependen fuertemente de la integración del material presentado previamente en el *input* sensorial presente (aunque con diferentes intervalos de tiempo) y permiten apreciar procesos inhibitorios deficitarios.

La sintomatología psicótica y la alteración del contexto

Delirios

En los pacientes con esquizofrenia se ha señalado que el debilitamiento de las influencias contextuales podría corresponder a un fallo en la percepción gestáltica, a una falta de continuidad en la percepción, tanto del espacio como del tiempo; a una percepción del mundo sólo en fragmentos, sin apreciación del conjunto. En estas circunstancias, los objetos pueden adquirir propiedades diferentes a las que determina el contexto y adquirir significado o implicaciones alterados para la acción.

En condiciones normales, como se ha indicado, la información contextual controla la

activación del material adecuado, almacenado en la memoria; dando lugar a la formación de expectativas o de sesgos de respuesta. Cuando las percepciones carecen del contexto que proporciona la experiencia acumulada, la atención es captada por detalles incidentales del ambiente, de los que normalmente no se toma conciencia; y cuyo registro induce a la búsqueda de explicación (o de razones sobre su ocurrencia). Este proceso puede contribuir a la formación de ideas delirantes.

La existencia de la disfunción cognitiva básica sugerida por Hemsley, sin embargo, no significa que sea éste el único factor que influye en la aparición de los síntomas esquizofrénicos. Así, en el modelo de Garety y Hemsley (1994) sobre el desarrollo y mantenimiento de los delirios, se supone que la reducción de la experiencia pasada es sólo un factor contribuyente, dentro de un modelo multifactorial. Como consecuencia de la imprecisión o debilitamiento del contexto perceptivo, la atención puede ser captada por detalles incidentales del ambiente; es decir, por aspectos de la situación que normalmente no llegan a la conciencia, de modo que el hecho de registrarlos induce a la búsqueda de explicación sobre su ocurrencia; lo que puede tomar forma delirante. Una de las características más llamativas del pensamiento delirante consiste en mostrar una visión anormal de las relaciones entre los sucesos, dando significado a estímulos coincidentes en el tiempo. La sensación de que los eventos o estímulos están relacionados, debido a la contigüidad temporal o espacial, puede derivar en el supuesto de que existe relación causal entre las experiencias; en este caso, el paciente ve coincidencias por doquier.

La gente normal se implica en el razonamiento causal para dar sentido al mundo, y es más probable que esto ocurra cuando las percepciones violan las expectativas

(es decir, las regularidades pasadas). En la esquizofrenia, la intrusión de material redundante en la conciencia influye en la evaluación de la covariación de los sucesos y, en estas condiciones, la persona puede inferir relaciones causales anormales a partir de una única coincidencia.

En algunas formas de delirio, existe un fallo en el contexto temporal y espacial, que activa esquemas inadecuados que guían el procesamiento. La experiencia pasada crea un amplio repertorio de marcos o esquema estructurales, que pueden utilizarse para interpretar cualquier nueva experiencia. El fallo en este sistema, en el que se aplican marcos de referencia inadecuados al *input* sensorial, se cree que está en el origen de ideas delirantes primarias; en contraposición con el punto de vista de Maher (1988), que considera que pueden ser producto de un razonamiento normal aplicado para explicar experiencias anormales.

Desorganización

Tanto la comprensión del lenguaje como la producción verbal son claramente dependientes del contexto, y el pensamiento está también determinado por la misma lógica del discurso verbal y por procesos que dependen de la formación de planes y objetivos, que requieren percepción gestáltica de las situaciones.

Alucinaciones

Hemsley apela, para explicar las alucinaciones auditivas, a la degradación del *input* fonético o a la ausencia de estructura en el *input* sensorial. Al igual que sucede en estudios de privación sensorial, en donde el contexto no puede generar expectativas válidas, el debilitamiento del efecto del

contexto puede dar lugar a un aumento de la ambigüedad en el *input* sensorial; a partir del cual, fracasaría el proceso de inhibición del material que emerge desde la memoria a largo plazo.

Si, como sugiere el modelo de Hemsley, la esquizofrenia se caracteriza por la reducción de la influencia de la experiencia pasada en la percepción presente, ello daría lugar a *input* sensorial ambiguo y no estructurado; y, si esto fuera así, las alucinaciones podrían deberse a una disfunción cognitiva, cuyo resultado sería que llegan a la conciencia mensajes ambiguos y no se consigue inhibir el material que emerge de la memoria a largo plazo.

Pérdida del sentido de identidad personal

La idea de que existe una alteración fundamental en el *sentido del yo* en la esquizofrenia forma parte de los principales modelos teóricos de este trastorno, y se concreta en el deterioro del funcionamiento personal, en la autoconciencia, en la autoregulación y, en particular, en el trastorno de la capacidad para contextualizar las propias acciones. Hemsley sostiene que el sentido del yo, en la persona normal, en parte surge gracias a que el contexto activa material almacenado en la memoria y lo integra con el *input* sensorial.

La perturbación fundamental del *sentido del yo*, señalada por Bleuler, parece tener que ver con estos procesos: el yo como organizador de la experiencia consciente e inconsciente, como el agente que sintetiza y da cohesión y continuidad, que proporciona estructura al conjunto.

Síntomas negativos

Aunque los referidos déficits cognitivos pueden explicar los síntomas positivos, la

sintomatología negativa podría reflejar también el funcionamiento de los mecanismos de control. Así, el fracaso en la capacidad para utilizar patrones basados en la experiencia en la interpretación del *input* sensorial, produce como resultado la inundación o sobrecarga de información. En este sentido, algunos síntomas como la pobreza del lenguaje, el aislamiento social y la lentitud pueden ser estrategias adaptativas, aprendidas con el paso del tiempo, para aminorar el efecto de las anomalías cognitivas.

La fatiga cognitiva puede favorecer la aparición de mecanismos de auto-protección en forma de agotamiento, empobrecimiento, vacío y anestesia; así como el síndrome conductual negativo.

El síndrome negativo podría ser el resultado de una combinación de agotamiento de la energía mental y de mecanismos de afrontamiento conductual de auto-protección, que afecta a los procesos volitivos a los que alude Frith (1992), y que atribuye a un déficit del sistema de supervisión atencional o de la función ejecutiva de control. En términos neurológicos, el déficit secundario de dicha función es un déficit frontal, en cuyas tareas las personas con esquizofrenia dan muestras de fracaso.

Especulaciones neuropsicológicas

Desde el punto de vista neuropsicológico, la función del *comparador* sugerido por Gray se atribuye al área subicular, ya que se cree que recibe descripciones elaboradas de la percepción del mundo, del córtex entorrinal. El subículo recibe predicciones e inicia la generación de la predicción siguiente desde el circuito de Papez.

La información relativa a los programas motores presentes e intencionados es proporcionada por el córtex prefrontal, a través de

sus proyecciones hacia las cortezas entorrinal y cingulada. El bucle subicular requiere tener acceso a las regularidades (experiencia) almacenadas, y Gray especula que el tálamo anteroventral puede ser el punto de acceso para las regularidades ambientales S-S y el córtex cingulado para las regularidades R-S.

El modelo de Gray sugería que la proyección desde el subículo al núcleo accumbens hace posible relacionar las anomalías estructurales propuestas dentro de este circuito con los datos que apoyan la existencia de hiperactividad dopaminérgica en la esquizofrenia.

En consecuencia, el fracaso en la generación de predicciones apropiadas puede ser el resultado de una alteración en uno o más puntos de este circuito crucial; y la vía final común para la psicosis, en términos psicológicos, es el aludido fracaso en relacionar el *input* sensorial actual con el material almacenado, contextualmente apropiado.

En condiciones normales, cuando se produce la interacción entre la información almacenada en la memoria a largo plazo y el procesamiento sensorial, éste ejerce un efecto inhibitorio sobre aquella. Desde el punto de vista neuropsicológico, el *subículo* puede ser el lugar en donde se integra el material almacenado, apropiado al contexto, con el *input* sensorial; y la proyección directa desde el *córtex* temporal al *subículo* tiene especial importancia, ya que se sugiere que para el *input* normal al *subículo* se requiere la inhibición directa del flujo de información proveniente del lóbulo temporal.

Parece muy verosímil que las interacciones contextuales que dependen de las experiencias pasadas se distribuyan por todas las áreas sensoriales y perceptivas del *córtex*. En el modelo de Gray-Hemsley, se cree que el hipocampo y estructuras relacionadas juegan un rol crucial. Las lesiones en el hipocampo interfieren el aprendizaje inhibitorio de se-

ñales tanto explícitas como contextuales. No obstante, influencias desde niveles corticales jerárquicamente superiores proporcionan una guía contextual a los niveles inferiores de procesamiento. Así, se cree que el circuito crucial para el desarrollo de los síntomas esquizofrénicos incluye regiones frontales y temporales, cada una de las cuales juega un papel en las diferentes operaciones del contexto.

Conclusiones

En resumen, de acuerdo con el modelo de Hemsley, la vía final común a los síntomas psicóticos parece ser un fallo en establecer la relación entre la información sensorial entrante y el material almacenado en la memoria, contextualmente apropiado. En el mismo sentido, se ha señalado también la posibilidad de que los déficit en el procesamiento del contexto pudieran ser un factor estable o mediador de la vulnerabilidad a la esquizofrenia (Barch, 2005). Las consecuencias de esta alteración pueden ser diversas, pero una de ellas puede ser la inadecuada distribución de la atención hacia detalles del ambiente, que normalmente no llegan a la conciencia.

Por otra parte, aunque las dimensiones clínicas de la esquizofrenia (distorsión de la realidad, desorganización y síntomas negativos) puedan estar relacionadas con una disfunción básica, podrían añadirse otros factores explicativos para dar razón de la heterogeneidad sintomática, como son:

- a) Diferentes procesos de adaptación utilizados en respuesta a una misma disfunción cognitiva.
- b) Diferencias individuales, independientes a la psicosis, que pudieran afectar a la manifestación del trastorno.
- c) La cronicidad, de modo que diferentes procesos reguladores conscientes e in-

conscientes podrían desarrollarse durante el curso de la psicosis.

- d) Suponiendo que la vía final común que da lugar a la sintomatología esquizofrénica implica una alteración en uno o más puntos de un circuito cerebral crucial, las anomalías resultantes en la conducta y en la experiencia dependerían del lugar del circuito neuronal que está alterado.

Finalmente, hay que señalar también que la existencia de anomalías en la representación mental del contexto, a la hora de interpretar las percepciones y de elegir las acciones más acordes con cada situación, no excluye que otros procesos estrictamente psicológicos, como son las emociones y las creencias meta-cognitivas sobre las experiencias inusuales y los propios pensamientos, puedan contribuir, de algún modo, a la instauración y al mantenimiento de los síntomas positivos, como refiere Morrison (1998). Quizá por ello, los síntomas positivos no son exclusivos de la psicosis esquizofrénica y correlacionan incluso más con el aumento de riesgo de trastorno afectivo grave (Chapman, Chapman, Kwapil, Eckblad y Zinser, 1994; Kwapil, Miller, Zinser, Chapman y Chapman, 1997; Verdoux, van Os, Maurice-Tison, Gay, Salamon y Bourgeois, 1999), convirtiéndose estos en un mero marcador no específico de alteración psicológica; o siendo las percepciones inusuales y las creencias extrañas una especie de equivalente psíquico a la fiebre en las enfermedades infecciosas, que muestra poca especificidad diagnóstica (Verdoux y van Os, 2002).

Referencias

- Anscombe, R. (1987). The disorder of consciousness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 241-259.
- Barch, D.M. (2005). The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 321-353.
- Barch, D.M., Carter, C.M., MacDonald, A.W., Braver, T.S. y Cohen, J.D. (2003). Context processing deficits in schizophrenia: Diagnostic specificity, 4-week course and relationship to clinical symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 132-143.
- Barch, D.M., Mitropoulou, V., Harvey, P., New, A.S., Silverman, J.M. y Siever, L.J. (2004). Context processing deficits in schizotypal personality disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 113, 556-568.
- Baruch, I., Hemsley, D.R. y Gray, J. (1988). Differential performance of acute and chronic schizophrenics in a latent inhibition task. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 176, 598-606.
- Bentall, R.P. (1992). *Reconstructing schizophrenia*. Londres: Routledge.
- Braff, D.L. (2004). Psychophysiological and information processing approaches to schizophrenia. En D.S. Charney y E.J. Nestler (Eds.), *Neurobiology of mental illness (2nd ed.)* (págs. 324-338). Nueva York: Oxford University Press.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd Ed.)*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Cohen, J.D. y Servan-Schreiber, D. (1992). Context, cortex, and dopamine: A connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological Review*, 99, 45-77.
- Crow, T.J., Done, D.J. y Sacker, A. (1995). Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245, 61-69.
- Chapman, L.J., Chapman, J.P., Kwapil, T.R., Eckblad, M. y Zinser, M.C. (1994). Puta-

- tively psychosis-prone subjects 10 years later. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 171-183.
- David, A.S. y Cutting, J.C. (1994). *The neuropsychology of schizophrenia*. Hove, UK: Erlbaum.
- Done, D.J., Crow, T.J., Jonhstone, E.C. y Sacker, A. (1994). Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: Social adjustment at ages 7 to 11. *British Medical Journal*, 309, 699-703.
- Friedman, L., Kenny, J.T., Jesberger, J.A., Choy, M.M. y Meltzer, H.Y. (1995). Relationship between smooth pursuit eye-tracking and cognitive performance in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 37, 265-272.
- Frith, C.D. (1979). Consciousness, information processing and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 134, 225-235.
- Frith, C.D. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove, UK: Erlbaum.
- Frith, C.D. y Done, J. (1988). Towards a neuropsychology of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 153, 437-443.
- Garety, P.A. y Hemsley, D.R. (1994). *Delusions: Investigations into the psychology of delusional reasoning*. Hove, UK: Psychology Press.
- Goldman-Rakic, P.S. (1991). Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: The relevance of working memory. En B. J. Carroll y J. E. Barrett (Eds.), *Psychopathology and the brain* (págs. 1-23). Nueva York: Raven Press.
- Goldstein, J.M., Seidman, L.J., Buka, S.L., Horton, N.J., Donatelli, J.L., Rieder, R.O., y cols. (2000). Impact of genetic vulnerability and hypoxia on overall intelligence by age 7 in offspring at high risk for schizophrenia compared with affective psychoses. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 323-334.
- Gray, J.A. (1982). *The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septohippocampal system*. Oxford: Oxford University Press.
- Gray, J.A., Feldon, J., Rawlins, J.N.P., Hemsley, D.R. y Smith, A.D. (1991). The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, 14, 1-84.
- Green, M., Kern, R., Braff, D. y Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff". *Schizophrenia Bulletin*, 26, 119-136.
- Häfner, H. y Gattaz, W. F. (Eds.). (1995). *Search for the causes of schizophrenia (Vol. 3)*. Berlin: Springer-Verlag.
- Harvey, P.D. (2001). Vulnerability to schizophrenia in adulthood. En R.E. Ingram y J.M. Price (Eds.), *Vulnerability to psychopathology: Risk across lifespan* (pp. 355-381). Nueva York: Guilford Press.
- Heinrichs, R.W. (2004). Meta-analysis and the science of schizophrenia: Variant evidence or evidence of variants? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 279-394.
- Hemsley, D.R. (1987). An experimental psychological model for schizophrenia. En H. Häfner, W.F. Gattaz y W. Janzarik (Eds.), *Search for the causes of schizophrenia* (págs. 179-188). Berlín: Springer-Verlag.
- Hemsley, D.R. (1994). Perceptual and cognitive abnormalities as the bases for schizophrenic symptoms. En A. S. David y J. C. Cutting (Eds.), *The neuropsychology of schizophrenia* (págs. 97-116). Hove: Erlbaum.
- Hemsley, D.R. (2005a). The development of a cognitive model of schizophrenia: Placing it in context. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 977-988.

- Hemsley, D.R. (2005b). The schizophrenic experience: Taken out of context? *Schizophrenia Bulletin*, 31, 43-53.
- Javitt, D.C., Shelley, A., Silipo, G. y Lieberman, J.A. (2000). Deficits in auditory and visual context-dependent processing in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57, 1131-1137.
- Jones, P., Guth, C., Lewis, S. y Murray, R. (1994). Low intelligence and poor educational achievement precede early onset schizophrenic psychosis. En A. S. David y J. C. Cutting (Eds.), *The neuropsychology of schizophrenia* (págs. 131-144). Hove: Erlbaum.
- Jones, P.B. (1999). Longitudinal approaches to the search for the causes of schizophrenia: Past, present and future. En W. T. Gattaz y H. Häfner (Eds.), *Search for the causes of schizophrenia. IV: Balance of the century* (págs. 91-119). Berlin: Springer.
- Jones, P.B., Rodgers, B., Murray, R.M. y Marmot, M.G. (1994). Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344, 1398-1402.
- Kamin, L.J. (1969). Predictability, surprise, attention and conditioning. En B.A. Campbell y R. M. Church (Eds.), *Punishment and aversive behavior* (págs. 279-296). Nueva York: Appleton Century Crofts.
- Kendell, R.E., McInnery, K., Juszczak, E. y Bain, M. (1999). Obstetric complications: A reappraisal. En W. F. Gattaz y H. Häfner (Eds.), *Search for the causes of schizophrenia. IV: Balance of the century* (págs. 121-127). Berlin: Springer.
- Kremen, W.S. y Hoff, A.L. (2004). Neurocognitive deficits in the biological relatives of individuals with schizophrenia. En W. S. Stone, S. V. Faraone y M. T. Tsuang (Eds.), *Early clinical intervention and prevention in schizophrenia* (págs. 133-158). Totowa, NJ: Humana Press.
- Kremen, W.S., Seidman, L.J., Pepple, J.R., Lyons, M.J., Tsuang, M.T. y Faraone, S.V. (1994). Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: A review of family studies. *Schizophrenia Bulletin*, 20, 103-119.
- Kwapil, T.R., Miller, M.B., Zinser, M.C., Chapman, J. y Chapman, L.J. (1997). Magical ideation and social anhedonia as predictors of psychosis proneness: A partial replication. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 491-495.
- Lewis, M.S. (1989). Age incidence and schizophrenia: Part 1. The season of birth controversy. *Schizophrenia Bulletin*, 15, 59-73.
- Lubow, R.E. y Gewirtz, J.C. (1995). Latent inhibition in humans: Data, theory, and implications for schizophrenia. *Psychological Bulletin*, 117, 87-103.
- Lubow, R.E., Weiner, I. y Feldon, J. (1982). An animal model of attention. En M.Y. Spiegelstein y A. Levy (Eds.), *Behavioural models and the analysis of drug action* (págs. 89-107). Amsterdam: Elsevier.
- MacDonald, A.W. y Carter, C.S. (2003). Event related fMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patient with schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 689-697.
- Magaro, P.A. (1984). Psychosis and schizophrenia. En W.D. Spaulding y J.K. Cole (Eds.), *Theories of schizophrenia and psychosis* (pp. 157-230). Lincoln, NB: University of Nebraska Press.
- Maher, B.A. (1983). A tentative theory of schizophrenia utterance. En B.A. Maher y W.B. Maher (Eds.), *Progress in experimental personality research (Vol. 12)* (págs. 1-52). Nueva York: Academic Press.

- Maher, B.A. (1988). Anomalous experience and delusional thinking: The logic of explanations. En T.F. Oltmanns y B.A. Maher (Eds.), *Delusional beliefs* (págs. 15-33). Nueva York: Wiley.
- Malmberg, A., Lewis, G., David, A. y Allebeck, P. (1998). Premorbid adjustment and personality in people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 172, 308-313.
- Marenco, S. y Weinberger, D.R. (2004). Obstetric risk factors for schizophrenia and their relationship to genetic predisposition: Following Ariadne's double-stranded thread through early development. En W.S. Stone, S.V. Faraone y M.T. Tsuang (Eds.), *Early clinical intervention and prevention in schizophrenia* (págs. 43-71). Totowa, NJ: Humana Press.
- Morrison, A.P. (1998). A cognitive analysis of the maintenance of auditory hallucinations: Are voices to schizophrenia what bodily sensations are to panic? *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 26, 289-302.
- Morrison, A.P. (2001). The interpretation of intrusions in psychosis: An integrative cognitive approach to hallucinations and delusions. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 29, 257-276.
- Nuechterlein, K.H. y Dawson, M.E. (1984). Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 160-203.
- O'Callaghan, E., Sham, P., Takei, N., Glover, G. y Murray, R.M. (1991). Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet*, 337, 1248-1250.
- Olin, S.S., Raine, A., Cannon, T.D., Parnas, J., Schulsinger, F. y Mednick, S.A. (1997). Childhood behavior precursors of schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 93-103.
- Peters, E.R., Kent, A., Irani, M., Day, S., Pickering, A.D., Glasper, A.S., y cols. (2000). The relationship between cognitive inhibition and psychotic symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 386-395.
- Posner, M. (1982). Cumulative development of attentional theory. *American Psychologist*, 37, 168-179.
- Rantakallio, P., Jones, P., Moring, J. y von Wendt, L. (1997). Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses: A 28-year follow-up. *International Journal of Epidemiology*, 26, 837-843.
- Schiffman, J., Carter, J., Machón, R.A. y Mednick, S. (2004). Early environmental determinants of schizophrenia. En W.S. Stone, S.V. Faraone y M.T. Tsuang (Eds.), *Early clinical intervention and prevention in schizophrenia* (págs. 23-41). Totowa, NJ: Humana Press.
- Schmajuk, N. (2005). Brain-behaviour relationships in latent inhibition: A computational model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 1001-1020.
- Schneider, W. y Shiffrin, R. (1977). Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological Review*, 84, 1-66.
- Silverstein, S.M. y Schenkel, I.S. (1997). Schizophrenia as a model of context deficient cortical computation. *Behavioral and Brain Sciences*, 20, 696-697.
- Sokolov, E.N. (1960). Neuronal models and the orienting reflex. En M.A.B. Brazier (Ed.), *The central nervous system and behaviour*. Nueva York: Macy Foundation.

- Stratta, P., Daneluzzo, E., Bustinin, M., Proserini, P. y Rossi, A. (2000). Processing of context information in schizophrenia: Relationship to clinical symptoms and WCST performance. *Schizophrenia Research*, 44, 57-67.
- Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H.W., Brown, A.S., Lin, S., Labovitz, D. y cols. (1996). Schizophrenia after prenatal famine: Further evidence. *Archives of General Psychiatry*, 53, 25-31.
- van den Bosch, R.J. (1995). Context and cognition in schizophrenia. En J.A. den Boer, H.G.M. Westenberg y H.M. Van Praag (Eds.), *Advances in the neurobiology of schizophrenia* (págs. 343-366). Chichester: Wiley.
- van Os, J. y Selten, J.P. (1998). Prenatal exposure to maternal stress and later schizophrenia: The May 1940 invasion of the Netherlands. *British Journal of Psychiatry*, 172, 324-326.
- Venables, P.H. (1984). Cerebral mechanisms, autonomic responsiveness and attention to schizophrenia. En W.D. Spaulding y J.K. Cole (Eds.), *Theories of schizophrenia and psychosis* (págs. 47-91). Lincoln, NB: University of Nebraska Press.
- Verdoux, H. y van Os, J. (2002). Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophrenia Research*, 54, 59-65.
- Verdoux, H., van Os, J., Maurice-Tison, S., Gay, B., Salamon, R. y Bourgeois, M. (1999). Increased occurrence of depression in psychosis-prone subjects: A follow-up study in primary care settings. *Comprehensive Psychiatry*, 40, 462-468.
- Walker, E. y Hochman, K.M. (2004). The nature and origin of socioemotional deficits in schizophrenia. En W.S. Stone, S.V. Faraone y M.T. Tsuang (Eds.), *Early clinical intervention and prevention in schizophrenia* (págs. 159-177). Totowa, NJ: Humana Press.
- Walker, E.F., Grimes, K.E., Davis, D.M. y Smith, A.J. (1993). Childhood precursors of schizophrenia: Facial expressions of emotion. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1654-1660.
- Walker, E.F. y Lewine, R.J. (1990). Prediction of adult-onset schizophrenia from childhood home movies of patients. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1052-1056.
- Weinberger, D.R. (1995). From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*, 346, 552-557.
- Weiner, I. (2003). The two headed latent inhibition model of schizophrenia: Modelling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology*, 169, 257-297.

