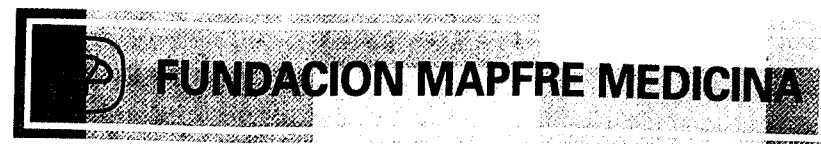




FUNDACION MAPFRE MEDICINA

CEREBRO Y SALUD MENTAL

R 41445
10. 22230



VII REUNIÓN SOBRE
DAÑO CEREBRAL Y CALIDAD DE VIDA

CEREBRO
Y
SALUD MENTAL



•Todos los derechos reservados. Esta publicación, o cualquiera de sus partes, no podrá ser reproducida o transmitida por un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni por ningún medio, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electroóptico, mediante fotocopias o cualquier otro, sin permiso previo por escrito del editor.

© 2002, Fundación MAPFRE Medicina

Editorial MAPFRE, S. A.
P.º Recoletos, 25
28004 MADRID

I.S.B.N.: 84-7100-761-4
Depósito Legal: M- 46124 - 2002

NUAN, Fotocomposición
Impreso en los talleres de Editorial MAPFRE, S.A.

Impreso en España - Printed in Spain

ÍNDICE

<i>Prólogo</i>	IX
I MESA REDONDA: NEUROBIOLOGÍA Y PSICOPATOLOGÍA	1
1. Avances recientes en neuropsicofarmacología. C. Álamo González, F. López-Muñoz, E. Cuenca Fernández ..	3
2. Terapia génica: perspectivas en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas. P. Tejedor del Real	85
3. Neurobiología de la emoción. J. M. ^a Velasco Ulacia ..	105
4. Psicopatología y daño cerebral. A. Fraile Martín	117
5. Neuroimagen funcional y psiquiatría. T. Ortiz, A. Fernández, F. Maestú, C. Amo	137
II MESA REDONDA: AGRESIVIDAD Y VIOLENCIA	153
6. Evaluación del comportamiento agresivo y violento. J. M. Andreu Rodríguez	155
7. El misterio de la psicopatía. Algunas preguntas y respuestas. V. Garrido Genovés	163
8. Evaluación psicológica de la víctima: avances en victimología general y forense. E. Esbec	179

III MESA REDONDA: TRASTORNOS AFECTIVOS	233
9. Depresión y perfiles de ansiedad. N. Camuñas Sánchez-Paulete	235
IV MESA REDONDA: DELIRIOS, PSICOSIS Y ESQUIZOFRENIA	249
10. La esquizofrenia: hipótesis neurobiopsicológicas. J. I. Robles Sánchez	251
11. Neuropsicología de la esquizofrenia. B. López Luengo	297
12. Tratamiento psicofarmacológico de la esquizofrenia. A. Huidobro Pérez-Villamil	321
13. La rehabilitación psicosocial del enfermo mental crónico. A. Florit Robles	357
SESIÓN DE COMUNICACIONES	367
14. Manejo de las conductas de agresividad en pacientes con probable enfermedad de Alzheimer. S. Fernández Guinea, E. Rubín, A. Espinosa, J. C. Arango, E. Pérez	369
15. Efecto neuroprotector de fluoxetina y fluvoxamina frente a la neurodegeneración inducida por MDMA («éxtasis») en cerebro de rata. V. Sánchez, J. Camarero, E. O'Shea, M. I. Colado	383
16. Características de los déficits de memoria en la esquizofrenia, un estudio de caso neuropsicológico. E. Lorente, J. M. Villagrán, M. Moro	409
17. Algunas reflexiones sobre el trastorno disocial: a propósito de un caso. J. Tirapu Ustárroz, P. Suárez González, E. Millán, C. Prado Santamaría	431
18. Intervención en las secuelas emocionales y conductuales de lesiones cerebrales traumáticas. S. Fernández Guinea, A. Espinosa, E. Rubín	447
19. El abordaje neuropsicológico de la anorexia nerviosa. E. Lorente Rodríguez	457
20. Problemática de las personas reclusas y exreclusas que padecen enfermedad mental crónica. A. Abad Azuara, A. B. de la Fuente Martín-Romo, V. García Marqués	467

PRÓLOGO

La Fundación MAPFRE Medicina inició sus actividades en 1989. Se constituyó como Fundación cultural privada, sin ánimo de lucro, dotada de personalidad jurídica y patrimonio propio por iniciativa de MAPFRE Mutualidad de Seguros, empresa española de carácter mutualista que opera en el sector asegurador de automóviles. Su principal finalidad estatutaria es la promoción y el apoyo a la investigación científica en el área de la salud, según la conocida definición de la OMS.

Una de las dimensiones que mejor define su identidad es su carácter abierto y receptivo, que es explicado por su continuada disponibilidad a ser un «lugar de encuentro», donde instituciones y profesionales de muy diversas orientaciones tengan la oportunidad de avanzar en común.

Su organización se estructura en torno a cuatro institutos: Traumatología y Rehabilitación, Medicina Cardiovascular, Gestión Sanitaria y Medicina Clínica y del Trabajo, y dos áreas: Social y Neurociencias. Su medio de expresión principal es la revista MAPFRE Medicina, de la cual se editan cuatro números anuales más los números monográficos.

El Área de Neurociencias inició sus actividades en enero de 1996. Fue autorizada por la Dirección de la Fundación a raíz

de la iniciativa altruista de un grupo interdisciplinar de profesionales sensibles ante los crecientes problemas que origina el daño cerebral.

Desde este año ha organizado sucesivas reuniones científicas acerca de los muy diversos problemas que afectan al cerebro. Numerosos profesionales procedentes de todo el país han tenido la oportunidad de encontrarse y participar en su desarrollo. La publicación de sucesivas monografías y números específicos de la revista MAPFRE Medicina han sido el testimonio de su interés y riqueza.

Esta monografía es, pues, representativa de la continuidad de la labor que se viene realizando. Sus páginas abordan, como en su día lo hizo el programa científico de la actividad, capítulos importantes acerca del cerebro y de la salud mental. Desde una perspectiva interdisciplinar contiene páginas dedicadas a la investigación neurobiológica y psicopatológica, a los avances recientes en neuropsicofarmacología, terapia génica y neurobiología de las emociones. El grave capítulo de la agresividad y de la violencia, desde el intento de explicación del enigma de las psicopatías y del comportamiento agresivo en jóvenes y adolescentes, hasta la evaluación y ayuda a las víctimas, merecerá sin duda la atención de los lectores. Más temas, como el reto profesional que significa la explicación y el tratamiento de la esquizofrenia, son presentados por sus autores con un excelente cuidado. Finalmente, el atractivo, urgente y desafiante problema de la rehabilitación psicosocial del enfermo mental crónico es escrito por su autor basándose en experiencias y modelos reales, útiles y aplicados ya en la actualidad.

Las aportaciones profesionales que en su día presentaron los ponentes, así como las diversas comunicaciones, han sido revisadas y actualizadas por ellos mismos para su edición. Es justo el agradecimiento a su generosidad y esfuerzo. Por ello, desde el Área de Neurociencias de la Fundación MAPFRE Medicina se les muestra nuestra gratitud y felicitación. Es asimismo debido un afectuoso recuerdo a los profesionales que brindan su trabajo de asesoramiento para que estas actividades científicas ha-

yan sido en los sucesivos años una agradable realidad. Y es obligado reconocer y destacar el apoyo de la dirección de la Fundación MAPFRE Medicina, cuya actitud y disponibilidad para constituirse en un «lugar de encuentro» ha sido siempre argumentada como una señal de agradecimiento y reciprocidad a la confianza de la sociedad hacia las instituciones pertenecientes al Sistema MAPFRE.

La publicación de una monografía profesional o de un libro técnico, como deseamos nombrarlo, representa siempre, sin duda, al menos, un comportamiento positivo de sus autores. En este caso, las horas dedicadas a la preparación de sus correspondientes capítulos y el tiempo destinado a la revisión y actualización de su edición de forma altruista, significan un esfuerzo quizá sólo en parte comprendido.

Es cierto que sentirse comprendido y recibir agradecimiento da lugar en todos nosotros a emociones agradables que ayudan a seguir. Así deseamos que se sientan cuantos profesionales e instituciones han colaborado para que esta monografía sea hoy una realidad. El compromiso es hoy y será siempre un valor perdurable. Y el mejor refuerzo de la conducta profesional comprometida es conocer que se aportan conocimientos y experiencias que contribuirán a mejorar la información y la formación de los profesionales, los tratamientos y la calidad de vida de nuestros pacientes y de sus familias. Todo ello, en una sociedad donde la salud mental de sus individuos está día a día más comprometida y más necesitada de recursos y atención.

Ser un «lugar de encuentro» es para nosotros no sólo ser el cruce de caminos o la fuente a cuya vera descansa el peregrino, es también andar el camino unidos frente a los múltiples problemas que amenazan al cerebro humano y el reto de lograr las mejores cotas de calidad de vida posible de los afectados.

Dr. ÁNGEL RUANO HERNÁNDEZ
Área de Neurociencias
Fundación MAPFRE Medicina

I MESA REDONDA:

NEUROBIOLOGÍA Y PSICOPATOLOGÍA

Moderador: Dr. J. I. QUEMADA UBIS
Jefe del Servicio de Daño Cerebral
Hospital Aita Menni
Mondragón (Guipúzcoa)

AVANCES RECIENTES EN NEUROPSICOFARMACOLOGÍA

C. ÁLAMO GONZÁLEZ, F. LÓPEZ-MUÑOZ,
E. CUENCA FERNÁNDEZ*

INTRODUCCIÓN

La era de la psicofarmacología moderna, dentro del campo de los trastornos psiquiátricos, comienza, para algunos autores, a finales de la década de los cuarenta del pasado siglo con la publicación de la eficacia antimaniaca del litio por John Cade. En la década de los cincuenta asistimos al nacimiento de lo que se ha dado en denominar la «revolución psicofarmacológica», con la introducción de los tres grandes grupos farmacológicos, aún hoy vigentes: los neurolépticos, los antidepresivos tricíclicos (ADT) e inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y las benzodiazepinas. Estos psicofármacos influyeron drásticamente en la situación de la psiquiatría (López-Muñoz y Alamo, 1998): modificaron el curso de las psicosis, permitieron tratar con medicamentos las «formas menores» (neurosis) de los trastornos mentales, ampliaron la calidad de la metodología científica en investigación clínica, sobre todo en lo referente a instrumentos objetivos

* Departamento de Farmacología, Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares (Madrid).

de medida, plantearon la necesidad de una nueva nosología, e hicieron posible el desarrollo de nuevas teorías etiopatogénicas desde planteamientos neurobioquímicos. Pero, además, la «revolución psicofarmacológica» posibilitó una nueva organización asistencial, disminuyendo el número de pacientes ingresados en instituciones sanitarias y los días de hospitalización, junto a una mejor utilización y aceptación de las medidas psicoterapéuticas. Sin embargo, desde entonces, se sigue haciendo una terapéutica fundamentalmente empírica, que, no obstante, ha permitido, en gran medida, ir conociendo algunas bases de las enfermedades mentales y de su tratamiento.

Dentro del terreno de los antidepresivos, los mecanismos que se han explorado durante estos cuarenta años se centran fundamentalmente en el campo de las monoaminas. Quizá éste sea el hecho que condiciona una eficacia antidepresiva similar de todos los agentes disponibles, no superando el 70% de los pacientes, y que determina, para todos ellos, un inicio de acción lento, generalmente superior a las dos semanas. Se puede concluir afirmando que las diferencias entre los clásicos antidepresivos y los más recientes se centran en un mejor perfil de efectos adversos, una mejor tolerabilidad general y una mayor seguridad en sobredosis.

Con los antipsicóticos, los investigadores se han centrado igualmente en mecanismos monoaminérgicos, fundamentalmente enfocados hacia la modificación del funcionalismo dopaminérgico y, más recientemente, con la reintroducción de la clozapina en terapéutica y el debut terapéutico de otros agentes antipsicóticos, denominados atípicos, a través de mecanismos serotoninérgicos. En este sentido, se han conseguido fármacos con un perfil diferente de efectos extrapiramidales y una mayor eficacia frente a la sintomatología negativa.

El avance real aportado por los nuevos agentes farmacológicos se ha basado, más que en una diferenciación importante desde el punto de vista de eficacia terapéutica, en una

mejor aceptación de la medicación por parte de los pacientes, lo que facilita la cumplimentación de la terapéutica, evita las recaídas y, además, proporciona una mejoría en su calidad de vida. Sin embargo, todos sabemos que siguen existiendo problemas en el tratamiento de estos pacientes y que las perspectivas de futuro en el campo de la psicofarmacología se encaminan al desarrollo de fármacos más eficaces, que mejoren la clínica en un mayor porcentaje de pacientes, que actúen frente a patologías resistentes a la terapéutica y que lo realicen con mayor rapidez, con mayor especificidad en sus acciones y que estén libres de efectos indeseables.

BASES NEUROBIOLÓGICAS PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS AGENTES ANTIDEPRESIVOS

El abordaje farmacoterapéutico de los trastornos afectivos, desde la perspectiva de la farmacología científica actual, tiene su origen en la década de los cincuenta, la misma década en la que vieron la luz los primeros agentes antipsicóticos y ansiolíticos. Los grandes avances históricos en el tratamiento de los trastornos del humor pueden concentrarse fundamentalmente en el descubrimiento y utilización terapéutica de los ADT y de los IMAO en la década de los cincuenta, y en la aplicación definitiva de las sales de litio en el tratamiento y la profilaxis de los trastornos del humor durante la década de los sesenta.

La introducción de los denominados antidepresivos atípicos, heterocíclicos o de «segunda generación» (maprotilina, nomifensina, trazodona, mianserina, entre otros), durante la década de los setenta, no supuso, en contra de lo que en su momento se postuló, avances trascendentales, ni desde el punto de vista terapéutico ni desde su perfil de seguridad, salvo en casos individuales con respecto a los antidepresivos clásicos. Sin embargo, desde finales de los ochenta, la in-

corporación al arsenal antidepresivo de una serie de nuevas familias de fármacos ha aportado un avance terapéutico en algunos casos, y en otros una decepción, en el tratamiento de la depresión. Como eventos positivos entre estos nuevos antidepresivos podemos considerar, sobre todo, a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), así como a los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS), los antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA) y el inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (ISRN) representado, hasta el momento, tan sólo por la reboxetina. Por el contrario, la aceptación de agentes que combinan la inhibición de la recaptación de serotonina con el bloqueo de receptores postsinápticos 5-HT₂ (nefazodona) y la de los inhibidores selectivos y reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA) no ha sido la deseada. La Tabla I recoge a las distintas familias de fármacos antidepresivos, con su fármaco prototipo, relacionándolas con sus respectivos mecanismos de acción (Cuenca y cols., 2000).

La introducción de los ADT inauguró una nueva era en el tratamiento de la depresión y siguen siendo, en la actualidad, agentes de referencia tanto en investigación clínica, donde la imipramina sigue siendo el control positivo de eficacia antidepresiva en múltiples estudios clínicos comparativos con nuevos agentes, como en terapia antidepresiva, donde mantienen las mismas tasas de eficacia que el resto de antidepresivos aparecidos posteriormente. Su principal inconveniente estriba en su elevada incidencia de efectos adversos, debido a su inespecificidad farmacodinámica y a su falta de «limpieza bioquímica», ya que bloquean múltiples tipos de receptores. Mientras los ADT continúan utilizándose en clínica de una forma importante, los IMAO han sufrido una reducción en su utilización muy amplia, debido, en gran medida, a sus problemas de interacciones con alimentos ricos en tiramina y con otros fármacos psicoestimulantes, que pueden desembocar en trágicas crisis hipertensivas. No obs-

TABLA I
Clasificación de antidepresivos según mecanismo de acción

Grupo farmacológico: mecanismo de acción	Acrónimo	Prototipo
Antidepresivos tricíclicos Inhibidores recaptación NA y 5-HT Bloqueo receptores	ADT	Imipramina
Inhibidores de la monoaminoxidasa	IMAO	Fenelzina
Antidepresivos 2. ^a generación Inhibidores recaptación NA, bloqueo receptores Antagonistas presinápticos alfa 2		Maprotilina Mianserina
Inhibidores selectivos recaptación 5-HT	ISRS	Fluoxetina
Inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa	RIMA	Moclobenida
Inhibidores recaptación 5-HT y NA	IRSN	Venlafaxina
Inhibidores recaptación NA/DA	IRND	Bupropion
Antidepresivos NA y 5-HT específicos Antagonista alfa-2, 5HT-2, 5HT-3	NaSSA	Mirtazapina
Antagonistas 5HT-2 e inhibidores recaptación 5-HT	SARI	Nefazodona
Inhibidor selectivo recaptación NA	ISRN	Reboxetina

tante, son fármacos que deben permanecer en el *armamentarium* antidepresivo, cosa que, incomprensiblemente, no sucede en España, ya que las depresiones atípicas, entre otras, siguen siendo candidatas a ser tratadas con estos fármacos y los RIMA han constituido una experiencia, en general, decepcionante.

La aparición en clínica, desde finales de los ochenta, de una nueva serie de familias de fármacos, entre los que destacan, por su gran utilización y aceptación, los ISRS permitió aportar, frente a los fármacos predecesores, considerables ventajas, sobre todo desde la perspectiva de la tolerabilidad general, seguridad en sobredosis y perfil de efectos adversos

diferencial, lo que permitió abrir el campo de la terapéutica (noradrenalina) parece tan simple como intentar centrar el antidepresivo a facultativos no psiquiatras. En realidad, estos «mecanismos de acción» de un ordenador en su interruptor. agentes han facilitado el tratamiento de la depresión en Recientemente se han elaborado nuevas teorías que intentan atención primaria, basado, más que en una diferenciación explicar, no sólo como actúan los antidepresivos, sino también importante desde el punto de vista de eficacia terapéutica bien porqué son eficaces las medidas terapéuticas en un de- en una mejor aceptación de la medicación por parte de los terminado porcentaje de pacientes y en otros no, así como pacientes, lo que facilita la cumplimentación de la terapéu- cuáles son las causas de los distintos tipos de depresión. tica, evita las recaídas y, además, proporciona una mejoría en su calidad de vida y ha permitido incrementar el espectro de indicaciones más allá de los propiamente antidepresivos (Álamo y cols., 2000).

Investigación de la depresión y su terapéutica: de la farmacología sináptica a la farmacología intraneuronal

Pese a la importancia terapéutica de los psicofármacos todavía se sigue haciendo una terapéutica fundamentalmente empírica que, no obstante, ha permitido, en gran medida ir conociendo algunas bases de las enfermedades mentales y de su tratamiento. Pese a ello, dentro del terreno de los psicofármacos sobre el sistema nervioso central (SNC) estaban antidepresivos, los mecanismos que se han explorado, durante estos cuarenta años, se centran fundamentalmente en la acción sináptica (Fig. 1), implicando, fundamentalmente, a la interacción del campo de las monoaminas. Quizá éste sea el hecho que condiciona la acción del neurotransmisor con su receptor. Esta interacción como se ha comentado con anterioridad, condiciona una efímera consecuencia de una acción sobre la inhibición de los sistemas de recaptación (ADT) y de metabolización (IMAO), cacia antidepresiva similar, alrededor del 70% de los pacientes, y que determina, para todos ellos, un inicio de acción que incrementaba los niveles de monoaminas en la hendidura sináptica, lo que facilitaba su acción sobre el receptor. lento, generalmente superior a las dos semanas.

Durante estas décadas se ha intentado explicar cómo actúan los antidepresivos, hecho que se ha visto dificultado de la depresión ha marcado el desarrollo de nuevos agentes con la observación de que se consiguen efectos terapéuticos antidepresivos. En síntesis, esta hipótesis se basa en la capacidad relativamente homogénea desde el punto de vista de la reserpina, que como sabemos produce una depleción de monoaminas, de inducir cuadros depresivos en algunos sujetos (Schildkraut, 1965; Bunney y Davis, 1965; de la depresión y del tratamiento antidepresivo está sometido a múltiples contradicciones (*lapses* en el inicio de acción momentos conocidos, provoquen un incremento de monoaminas en la hendidura sináptica apoya la hipótesis de una eficacia relativa, acción inhibidora de la recaptación de monoaminas por la mayoría de antidepresivos frente la potenciación de la neurotransmisión monoaminérgica en la ciadora observada con el caso de la tianeptina) e intentar explicar que un antidepresivo actúa porque incrementa en la hendidura sináptica la tasa de monoaminas (serotonina y/o noradrenalina). Basándonos en los hechos conocidos, los mecanismos hasta ahora explorados, para el hallazgo de nuevos antidepresivos, se han centrado, casi ex-

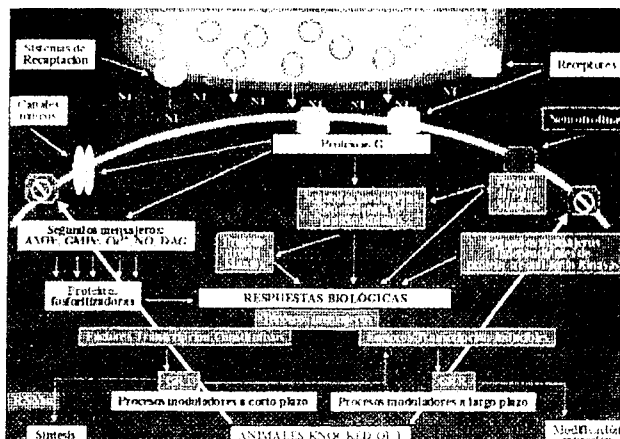


Fig. 1. Desarrollo de la investigación en antidepresivos.

clusivamente, en provocar un incremento de monoaminas en la hendidura sináptica. Estas modificaciones bioquímicas ocurren de forma rápida y pueden ser detectadas tras la primera dosis del fármaco antidepresivo. Sin embargo, el efecto terapéutico no se produce hasta pasadas algunas semanas de tratamiento, lo que parece indicar que el citado efecto se produce tras una serie de adaptaciones a nivel neuronal, como consecuencia de la administración crónica de estos agentes.

Este hecho dió paso, en la década de los ochenta, a la teoría de la adaptación receptorial. Según esta teoría, la activación persistente de receptores, como consecuencia de la elevación de serotonina y noradrenalina en la hendidura sináptica, llevaba a los mismos (5HT₂ y β -adrenérgicos) a una hiporregulación (*down regulation*), fenómeno coincidente en el tiempo con el inicio del efecto terapéutico del antidepresivo (Sulser y cols., 1978). Sin embargo, el hecho de que este fenómeno regulador no sea universal para todos los antidepresivos y que, por otra parte, los bloqueantes de receptores β -adrenérgicos carezcan de efecto antidepresivo, e incluso puedan inducir depresión en algunos sujetos (Paykel

y cols., 1982), cuestiona la posibilidad de que este mecanismo adaptativo receptorial sea el único responsable del efecto terapéutico.

Como consecuencia de lo expuesto, comienza a existir una mayor apreciación de la complejidad en la transmisión sináptica, aceptándose que la regulación de la unión del neurotransmisor con el receptor representa sólo una pequeña parte de los efectos de los neurotransmisores sobre sus neuronas dianas, comportándose como un interruptor del mecanismo bioquímico responsable del efecto antidepresivo. En realidad, va quedando cada vez más claro que los neurotransmisores regulan todos los procesos que ocurren dentro de las neuronas. Además, durante esta década se ha reconocido que los efectos de los neurotransmisores sobre las neuronas diana no son directos, sino que se producen a través de cascadas bioquímicas de mensajeros intracelulares. Entre estos mensajeros intracelulares se encuentran proteínas que están unidas a las membranas, como las proteínas G (PG), segundos mensajeros, como el AMP cíclico (AMPC) o como el propio calcio intracelular y proteínas fosforiladoras que, modificando la dotación de fosfatos de todos los tipos de proteínas neuronales, alteran su función, siendo los responsables del amplio espectro de respuestas biológicas que se producen en la neurona, incluyendo las modificaciones en la expresión génica de las mismas (Fig. 1).

En los años noventa, Blier y De Montigny (1994) involucran al receptor 5-HT_{1A} en el mecanismo responsable común de la actividad antidepresiva. Según estos autores, los distintos grupos de antidepresivos, incluyendo el electrochoque (ECT), a través de diferentes mecanismos, incrementarán la transmisión serotoninérgica a nivel del hipocampo. Así, se sabe que el retraso en el inicio de la acción de los ISRS es debido al tiempo necesario para que se desensibilicen los autorreceptores 5-HT_{1A} presentes en el cuerpo celular de las neuronas serotoninérgicas. La desensibilización de estos autorreceptores permite la potenciación de una neurotransmisión

serotoninérgica postsináptica. En la actualidad, se piensa que este mecanismo puede ser necesario, pero insuficiente, para explicar el efecto antidepresivo y que la intervención de factores adicionales debe ser tomada en consideración (Duman y cols., 1997).

Además, los antidepresivos son capaces de regular otros subtipos de receptores de monoaminas, hecho que, más que relacionarse con el efecto terapéutico, parece un correlato bioquímico secundario al aumento de monoaminas en la hendidura sináptica y/o al bloqueo receptorial que, además, provocan. Entre las adaptaciones observadas de manera más consistente, en la corteza cerebral de rata, tras tratamiento crónico con antidepresivos, se encuentra la regulación a la baja de receptores postsinápticos (α_2 , 5-HT₂, β). No obstante, es importante enfatizar que, en la actualidad, no existen evidencias convincentes de que la regulación de los receptores adrenérgicos o serotoninérgicos *per se* sea la responsable única del efecto terapéutico de los antidepresivos. Por tanto, mejor que llegar al concepto de que la regulación de receptores sea el mecanismo responsable de la acción de los agentes antidepresivos, parece más plausible que sea interpretado como marcador de un mecanismo de adaptación más complejo.

De esta forma, en la década de los noventa, se ha llegado a la consideración de que los mecanismos de transmisión sinápticos son aún más complejos. En la actualidad, se conoce que la regulación de la unión del neurotransmisor con el receptor y los procesos de segundos mensajeros comentados forman sólo una pequeña parte de los mecanismos responsables de la respuesta neuronal. Además, las neuronas poseen una gran cantidad de proteínas tirosin-kinasas incrustadas en la membrana celular que sirven de receptores para neurotrofinas y otros factores de crecimiento (Fig. 1).

En el contexto de los conocimientos comentados, la información más reciente da a entender que muchos agentes psicotrópicos interactúan inicialmente con proteínas extrace-

lulares, denominadas receptores, a nivel sináptico, que, a través de mensajeros intracelulares, son los responsables de numerosas acciones de estos fármacos. Además, estos mensajeros intracelulares desempeñan un papel central en la mediación de los efectos a largo plazo que estos fármacos ejercen sobre la función cerebral, gracias a cambios neuronales fenotípicos, como la regulación a la baja (*down regulation*) de receptores, síntesis de proteínas, liberación de neurotransmisores, etc., consecuencia lógica de modificaciones en la expresión génica. Estos mecanismos adaptativos, provocados por los antidepresivos, son fundamentales para poder conocer nuevas formas de actuación en este terreno. Actualmente, estudios de biología celular y molecular han dado paso al conocimiento de modificaciones en los sistemas de transducción intracelular y en la regulación de la expresión de genes específicos producidos como consecuencia de la actuación sostenida de los antidepresivos. Hemos pasado, por tanto, de una psicofarmacología superficial y sináptica a lo que podríamos denominar una psicofarmacología intracelular, que explicarla algunos de los datos hallados en décadas anteriores (Fig. 1).

En la actualidad, un objetivo prioritario para la neuropsicofarmacología es descubrir, con precisión, la naturaleza y los circuitos responsables de las modificaciones del funcionamiento neuronal que llevan a la depresión, así como los mecanismos de adaptación que ponen en marcha los antidepresivos, para corregir y normalizar las alteraciones conductuales, cognitivas, afectivas y neurovegetativas observadas en estos cuadros. Para ello, la investigación no debe limitarse a los mecanismos aminérgicos clásicos (recaptación y metabolización) o más modernos (mecanismos receptoriales), sino que debe explorar otros conocimientos que la bioquímica, la biología molecular, la genómica, están constantemente aportando. Algunos de los conocimientos más recientes sobre estos mecanismos se exponen a continuación.

Influencia de los antidepresivos sobre las vías de transducción intracelulares acopladas a receptores controladas por segundos mensajeros

En general, las vías de transducción de la señal intracelular se pueden dividir en dos categorías (Fig. 2).

Una categoría incluye vías que son controladas por *segundos mensajeros acoplados al receptor*. A modo de ejemplo podemos citar al AMPc, GMPc, inositol trifosfato, calcio divalente (Ca^{++}) y óxido nítrico (NO), que son usualmente regulados por neurotransmisores clásicos, como las monoaminas, aminoácidos, hormonas y neuropéptidos.

Una segunda categoría incluye vías que son controladas por *receptores que interactúan con proteína-tirosin-kinasas* y que son usualmente regulados por factores neurotróficos y citokinas. La activación de estos receptores da lugar a la regulación de una serie de cascadas intracelulares, como por ejemplo la MAP-kinasa o la denominada jak-STAT.

La regulación de estas dos grandes categorías de mecanismos de transducción intracelulares provoca cambios, a corto y largo plazo, responsables, en definitiva, de la función

neuronal. Alteraciones en cualquiera de los múltiples mecanismos integrantes de las mismas pueden traducirse por cuadros psicopatológicos, que serían susceptibles de ser corregidos con la reconducción de los mismos a la normalidad. Además, en la actualidad se conocen otra serie de elementos, como por ejemplo diversos factores de transcripción, que forman parte de las mismas y que nos permiten su estudio en condiciones fisiológicas, en modelos fisiopatológicos e, incluso, en los mismos pacientes, así como observar las modificaciones de los distintos escalones bajo tratamiento con antidepresivos y con otros agentes psicotrópicos, lo cual constituye, sin duda, un enorme avance para el conocimiento de lo que podría ser el inicio de la psicofarmacología del presente milenio.

Entre los sistemas de transducción influenciados por los antidepresivos, *la cascada del AMPc* es de los primeros que han sido señalados. En este sentido, pueden considerarse clásicos los estudios que ponen de manifiesto que la producción de AMPc tras estimulación de receptores β -adrenérgicos es hiporregulada por la administración prolongada de antidepresivos (Fig. 3).

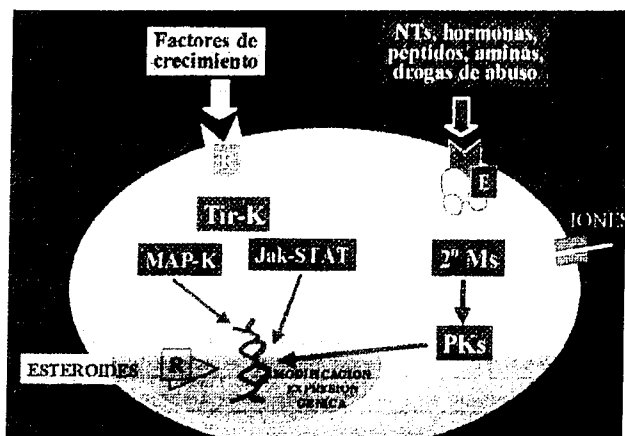


Fig. 2. Vías de transducción intracelulares.

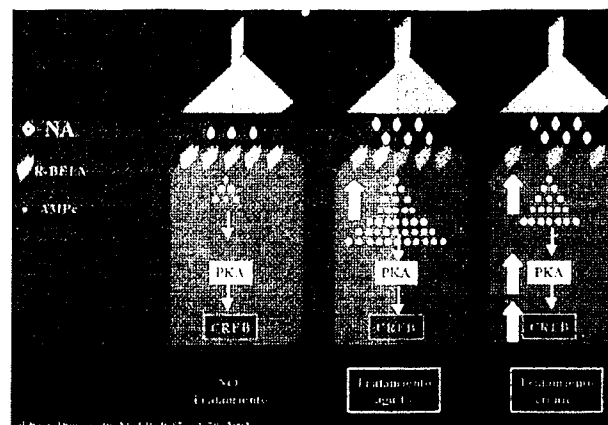


Fig. 3. Modelo de regulación de la cascada del AMPc por antidepresivos en administración crónica.

En la vía intracelular comentada, el papel de las proteínas G (PG) en la modulación de señales receptoriales ha tenido, durante los últimos años, un gran interés. Ello es debido a que estas proteínas constituyen el paso post-receptorial inicial, no sólo en la vía del AMPc sino también en las más importantes vías de transducción intracelular. Las acciones de los receptores ligados a las PG están mediadas por dos sistemas de segundos mensajeros: por un lado, el sistema de la adenilato ciclasa (AC) y, por otro, el sistema del fosfoinositol. Los elementos resultantes de la activación de estos sistemas, el AMPc y el diacilglicerol (DAG), respectivamente, activan distintos sistemas de fosforilización: el AMPc activa a la proteína-quinasa A (PKA), mientras que el DAG actúa a la proteína-quinasa C (PKC) (dependiente de calcio y fosfolípidos), así como la CaM-quinasa II (dependiente del calcio y calmodulina) (Fig. 4).

Los antidepresivos modifican el funcionalismo de distintas fracciones de estas PG. A modo ilustrativo, podemos señalar que la administración crónica de amitriptilina o iprindol, así como la ECT, elevan el acoplamiento entre la subunidad

G_s , la proteína G estimuladora, a la unidad catalítica de la AC (Ozawa y cols., 1991). Por otra parte, Lesch y cols. (1991) han demostrado que los ADT, en administración crónica, disminuyen la expresión de la G_s y de la subunidad α de la G_i en cerebro de rata, especialmente en corteza cerebral. Estos autores han detectado cambios en la expresión del RNA mensajero de diversas unidades de proteínas G bajo tratamiento con fluoxetina; de esta forma, se ha podido observar una disminución en la subunidad α de la G_s en cerebro medio y un incremento en la expresión del RNA mensajero de la proteína $G_{\alpha q}$ y $G_{\alpha 12}$ en núcleo neocortical y corteza frontal.

Por otra parte, se ha comprobado que, en ratones carentes de proteína Gz (ratones *knockout*) desaparece el efecto antidepresivo experimental, en el test de natación forzada, de la reboxetina y de la desipramina, antidepresivos ambos inhibidores de la recaptación de noradrenalina. Este hecho parece indicar la necesidad de esta PGz para que se manifieste el efecto antidepresivo de estos agentes noradrenérgicos (Jing Yang y cols., 2000).

Estos hallazgos han hecho pensar que en la depresión pueda existir algún trastorno en la superfamilia de PG acopladas a receptores y que los antidepresivos actuarían modificando, se supone que hacia la «normalidad», esa disfunción de la PG. Así, se ha podido observar que la actividad de PG plaquetaria de pacientes deprimidos se encontraba disminuida respecto al grupo control. El tratamiento con antidepresivos, de forma continuada, normalizaba la actividad de esta PG en aquellos pacientes en los que se obtenía respuesta antidepresiva, mientras que sus niveles y actividad permanecía baja en los pacientes que, pese a estar tratados, no mejoraban de su cuadro depresivo (Karege y cols., 1998). Igualmente se ha podido observar que los niveles de $PG_{\alpha q}$ y de $PG_{\alpha 12}$ en leucocitos de pacientes deprimidos fueron inferiores a los de individuos sanos. El tratamiento con ECT llevó a una normalización de estas PG (Avissar y cols., 1998).

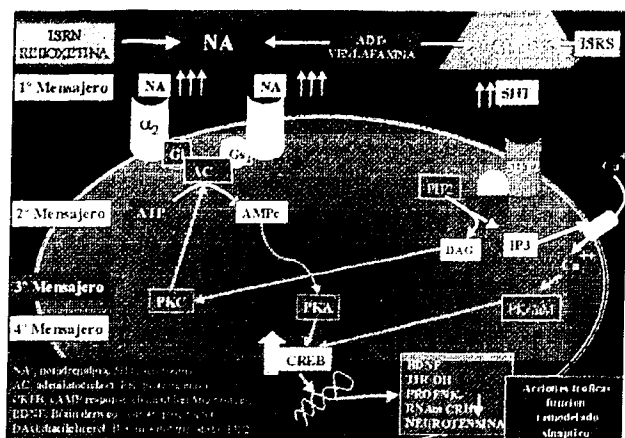


Fig. 4. Efectos bioquímicos de los antidepresivos.

Esta es una demostración, desde luego indirecta, ya que el estudio se ha realizado en células hemáticas, de una posible alteración de las PG en la depresión y de cómo se normaliza en aquellos pacientes en los que el tratamiento antidepresivo resulta eficaz.

En este sentido, se ha hipotetizado que la base de estas alteraciones de las PG tuviera relación, en algunos casos, con un trastorno genético o con modificaciones producidas por distintas hormonas o por situaciones, como el estrés, que puedan alterar los mecanismos homeostáticos en los que intervienen algunas de estas hormonas. De hecho, distintos experimentos han demostrado que tanto la subunidad α de la proteína G_s , como la de la proteína G_i están bajo control de los glucocorticoides. Así se sabe que el litio y algunos antidepresivos cambian la expresión de los receptores tipo II de los glucocorticoides en el cerebro de rata, así como la actividad de distintas subfracciones de las PG. Estos cambios podrían guardar alguna relación con las alteraciones del humor detectadas en ciertos períodos como la pubertad, el síndrome disfórico premenstrual, la menopausia, así como en diferentes eventos estresantes presentes a lo largo de la vida, en los que la influencia hormonal es la norma (Bourin y Baker, 1996).

Por todo ello, se ha pensado que un objetivo terapéutico en el abordaje de los trastornos afectivos podría implicar la actuación de agentes farmacológicos sobre las PG. En este sentido, la síntesis de fármacos que actúen de forma selectiva sobre subunidades de estas proteínas podrían facilitar el logro de los efectos deseados. Es concebible que la síntesis de estos futuros medicamentos pueda ser obtenido a partir de un mayor conocimiento de las interacciones específicas de las toxinas bacterianas y víricas sobre este sistema de PG. De momento, no disponemos de fármacos dentro de este perfil que sean lo suficientemente específicos como para obtener los efectos deseados, sin que provoquen efectos adversos importantes (Bourin y Baker, 1996). No

obstante, suele ser un buen barómetro de la importancia de estos hallazgos el hecho de que investigadores de la industria farmacéutica estén desarrollando agentes capaces de modular de forma directa a estas PG, ya sea estimulándolas, como sucede con el SCT-II de Laboratorios Lilly, en la actualidad en fase clínica I, o inhibiéndola, como es el caso del GPCR de Laboratorios Roche, aún en fase de desarrollo preclínico (PharmaProjects, 2001).

Como hemos señalado, la vía de transducción dependiente del AMPc puede ser regulada, tras la administración de antidepresivos, por la estimulación tanto de receptores serotoninérgicos como noradrenérgicos. Así, en un paso intracelular más allá del desarrollado con las PG, se sabe que la administración prolongada, aunque no aguda, de antidepresivos puede modificar los sistemas de fosforilización AMPc dependiente en áreas cerebrales concretas. Esto se realiza mediante la *activación de protein-kinasas*, especialmente la PKA, que regulan factores de transcripción que influyen en la expresión de proteínas específicas adicionales (Brunello y Racagni, 1998).

En la línea de lo comentado, se ha podido constatar que la administración crónica de una gran variedad de antidepresivos disminuye la producción de AMPc, estimulada por foskolina, en hipocampo (Newman y cols., 1993), fenómeno secundario, en la mayoría de los casos, a una disminución de la densidad y función de receptores β -adrenérgicos que, como sabemos, están acoplados a esta vía transduccional. En este sentido, hemos de señalar que diversos agentes antidepresivos, como imipramina o tranilcipromina, en administración prolongada, o la ECT, aumentan la actividad de la PKA no soluble y la disminuyen en la fracción citosólica de la corteza frontal (Nestler y cols., 1989). Brunello y cols. (1990) obtuvieron un incremento de la subunidades reguladoras de la PKA en fracción soluble de corteza frontal de rata tras la administración crónica de desmetilimipramina (DMI). Además, Pérez y cols. (1994) hallaron que la admi-

nistración crónica de fluoxetina o de DMI incrementó la unión del AMPc a la subunidad reguladora de la PKA.

Asimismo, se ha podido detectar que algunos agentes tienen comportamientos diferenciales sobre los sistemas de transducción AMPc dependientes y sobre sistemas de PKs dependientes de calcio y calmodulina. La PKC es una enzima clave en la fosforilización de proteínas celulares y su actividad ha sido asociada con la actividad intracelular secundaria a activación de segundos mensajeros, como calcio y DAG. En este sentido, es destacable que dos agentes anti-depresivos, como fluoxetina y desipramina, que actúan a través de mecanismos serotoninérgicos y noradrenérgicos respectivamente, administrados de forma repetitiva, modifican, de forma similar, la actividad basal de la PKC, aunque presentan un comportamiento diferente sobre la PKC, tras estimulación del receptor 5HT₂ por un agonista (DOI). Este hecho es indicativo de una desensibilización del receptor serotoninérgico, consecuente con la administración de fluoxetina, fenómeno no observado con DMI. En definitiva, estos resultados hablan de la manifestación de una adaptación post-receptoral, que implica vías de transducción independientes del AMPc inducida por el tratamiento antidepresivo continuado (Mann y cols., 1995).

Algunos de los pasos de las diferentes vías intracelulares que nos ocupan pueden ser modificados de forma diferencial por distintos tipos de antidepresivos (Tabla II).

Así, el inhibidor selectivo de la receptación de noradrenalina (IRNA), reboxetina, no modifica la fosforilización de una proteína específica del microtúbulo (MAP₂) AMPc dependiente, en contraste con lo que sucede con los ADT y los ISRS. De igual modo, mientras que los ADT y los ISRS son capaces de potenciar la unión del AMPc a la subunidad reguladora de esta PK, la reboxetina hace todo lo opuesto. Por el contrario, el comportamiento de la reboxetina es idéntico al de los ISRS en lo referente al incremento de la actividad fosforilizadora de PK calcio y calmodulina depen-

TABLA II
Efectos neuroquímicos intracelulares de
IRNA, ISRS y ADT

Sustrato	IRNA	ISRS	ADT
AMPc NA dependiente	↓	↓↔	↓
R β-adrenérgicos	↓	↓↔	↓
Unión AMPc a subunidad RII-PK	↓	↑	↑
Actividad CaM-kinasa-II	↑	↑	
Fosforilización MAP ₂	↔	↑	↑

Fuente: Brunello y Racagni. *Human Psychopharmacol.*, 1998; 13: s13-s19.

diente. Por consiguiente, pese a que los diferentes tipos de antidepresivos pueden compartir mecanismos centrales comunes, la vía por la que afectan los citados mecanismos puede ser diferente (Brunello y Racagni, 1998).

El CREB (cAMP Response Element Binding Protein), diana post-receptoral común para los antidepresivos

Existen algunos cambios bioquímicos comunes a la acción de los antidepresivos. Entre los más conocidos y constantes, ya que se producen con todos los agentes con los que este parámetro ha sido estudiado, se encuentran las modificaciones hipocampales, así como en otras estructuras cerebrales, del CREB. El CREB es un factor de transcripción encargado de mediar en gran parte de las acciones del sistema del AMPc sobre la expresión génica (Meyer y Habener, 1993; Ghosh y Greenberg, 1995), estimulando la producción de diversas proteínas, entre las que se encuentran algunos factores neurotróficos, en especial el conocido con las siglas

BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), que será motivo de comentarios posteriormente.

Como ya se ha señalado, la vía del AMPc, y por tanto el CREB, es potencialmente modificable por la serotonina y la noradrenalina, ya que está relacionada con subtipos de receptores para ambas (5HT₄, 5HT₆, 5HT₇ y β -adrenérgicos). Además, este sistema CREB puede ser considerado como diana intracelular para antidepresivos y otros agentes a través de otros receptores de serotonina y noradrenalina (5HT_{2A}, 5HT_{2C} y α_1 -adrenérgicos), que pueden activarse secundariamente a la estimulación de PKs Ca⁺⁺ dependientes. De lo expuesto puede deducirse que el CREB está sometido a la acción de antidepresivos que son capaces de actuar potenciando la transmisión serotoninérgica y/o noradrenérgica, prácticamente todos los conocidos de momento, habida cuenta de que los interruptores que ponen en marcha las distintas cascadas que, en definitiva, llevan a una modificación de este factor de transcripción, pueden ser tanto receptores noradrenérgicos como serotoninérgicos (Fig. 4).

En este sentido, no es de extrañar que la regulación al alza del CREB se observe tras la administración de diversos antidepresivos, habiéndose podido demostrar que, tras tres semanas de tratamiento con fluoxetina o diez días con ECT, aumenta la función y la expresión del CREB en hipocampo. Por el contrario, la administración de otras sustancias psicoactivas, como la cocaína, morfina o el antipsicótico haloperidol, no alteraron los niveles de CREB (Nibuya y cols., 1996) (Fig. 5).

A conclusiones similares llegan otros grupos de trabajo, que ponen de manifiesto que la desipramina, inhibidor de receptación de noradrenalina, la fluoxetina, de serotonina, o la tranilcipromina, inhibidor de la MAO, administrados de forma crónica a ratones transgénicos (CRE-lacZ), incrementan la actividad del CREB sobre la transcripción genética en diversas áreas límbicas e hipotálamo (Thome y cols., 2000). Estos datos indican que los antidepresivos, independiente-

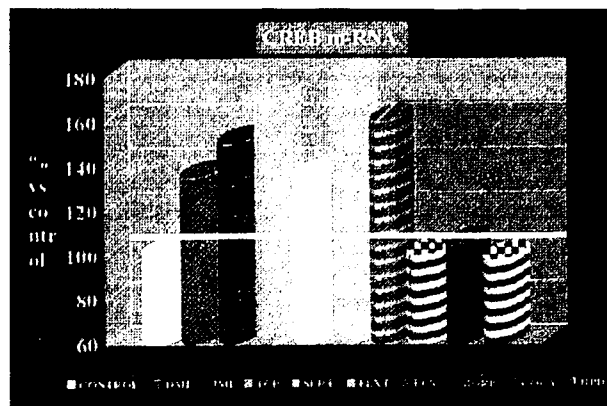


Fig. 5. Influencia de antidepresivos crónicos sobre los niveles hipocámpales de CREB m-RNA modificados por el estrés.

mente del mecanismo sináptico inicialmente implicado, provocan una regulación al alza del CREB y que el tiempo necesario para que se produzca la inducción del CREB está cronológicamente relacionado con el efecto terapéutico del tratamiento antidepresivo.

Los datos anteriormente expuestos guardan una cierta analogía conceptual con los observados en estudios *post-mortem* de cerebros de pacientes depresivos, en los que se ha podido demostrar que existe una disminución de los niveles de CREB en corteza temporal respecto a los controles (sujetos sin patología psiquiátrica, esquizofrénicos o maníacos sin tratamiento o bajo tratamiento antipsicótico). Por el contrario, las muestras obtenidas de sujetos depresivos sometidos a tratamiento exhibían una mayor tasa de CREB. Este incremento, similar a lo comentado en animales de experimentación, fue selectivo, no se manifestó en otras áreas corticales estudiadas, como la occipital, ni en muestras de individuos tratados con otros agentes psicofarmacológicos no antidepresivos (Dowlatsahi y cols., 1998). De todo lo expuesto, parece poder postularse que en la depresión existe un déficit funcional centrado en el CREB, punto de encuentro de vías noradrenérgicas y serotoninérgicas, que es incre-

mentado bajo tratamiento con diferentes tipos de antidepresivos (Fig. 4).

Existen evidencias adicionales de que el CREB desempeña un importante papel en el mecanismo de acción antidepresivo. En efecto, se puede incrementar la vía funcional del AMPc a través de una inhibición de la fosfodiesterasa, enzima encargada de metabolizarle. Existen distintas familias de fosfodiesterasas, siendo la más selectiva del AMPc la PDE4. El rolipram, un inhibidor de la PDE4, exhibe propiedades antidepresivas en modelos experimentales en roedores, así como en algunos estudios realizados en pacientes depresivos. Los efectos adversos, en especial las náuseas, han hecho que el rolipram no sea una realidad terapéutica. No obstante, se realizan estudios para identificar subtipos de PDE4 que no estén expresados en áreas relacionadas con el vómito (área postrema) y que se localicen de forma selectiva en áreas límbicas, lo que constituiría una buena diana terapéutica para nuevos antidepresivos, así como para agentes potenciadores de la respuesta de otros antidepresivos (Duman, 2000). En cualquier caso, los datos comentados ponen de manifiesto el papel del CREB como elemento clave en el mecanismo de acción de los antidepresivos.

Por otra parte, el CREB regula el gen c-fos, responsable de la proteína c-fos, que a su vez es uno de los componentes del factor de transcripción AP-1 (proteína activadora 1). La importancia de esta AP-1 viene dada por su capacidad de regular la expresión génica de la tirosina-hidroxilasa, paso limitante en la síntesis de catecolaminas, de la proencefalina y de la neurotensina. De igual manera, el incremento de CREB disminuye la expresión del RNAm de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona que, como veremos, se encuentra elevada en, al menos, algunos tipos de depresión (Fig. 4) (Dahmen y cols., 1997).

En un elegante estudio, realizado recientemente por el grupo de Dumas (Chan y cols., 2001), se ha demostrado que la administración de CREB en hipocampo, usando como

vector el virus del herpes, produce un efecto antidepresivo experimental, tanto en el test de inmovilización como en el de indefensión aprendida. Por el contrario, los animales que recibieron, como controles, sólo el virus del herpes sin CREB no mostraron respuesta antidepresiva. Estos datos sugieren que el efecto antidepresivo inducido por agentes que elevan los niveles de CREB en hipocampo (antidepresivos, ECT) puede estar mediado por esta sustancia y que el CREB constituye una diana molecular para el estudio de nuevos agentes antidepresivos.

Los fenómenos comentados respecto al CREB constituyen un apoyo sobre la participación de este sistema de transducción hipocampal como responsable de la regulación de una serie de genes específicos implicados en el efecto «normalizador» de los antidepresivos. Uno de los objetivos actuales es descubrir estos genes y determinar su relevancia en la respuesta clínica al tratamiento antidepresivo.

Papel de las neurotrofinas (BDNF) en la depresión y su relación con el efecto antidepresivo

Como se ha comentado anteriormente, el CREB estimula la activación de genes responsables de la síntesis de diversas proteínas, una de las cuales, BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), parece desempeñar un importante papel en los mecanismos que rodean al fenómeno depresivo y al efecto de los antidepresivos. El BDNF fue descubierto por su papel en el desarrollo neural de animales jóvenes, pero en el adulto parece actuar protegiendo a las neuronas del estrés, a la vez que facilita la creación de nuevas conexiones. Como gráficamente señala Nestler «una neurona con más BDNF es una neurona más saludable y más feliz».

En esta línea, distintos tipos de neurotrofinas, así como sus correspondientes receptores, pueden constituir dos dianas de importancia en el desarrollo de conocimientos sobre

los mecanismos básicos implicados en la depresión y en su posible tratamiento. Así, existen evidencias que indican que el estrés disminuye la expresión de algunas neurotrofinas en el hipocampo y en el córtex frontal, y que ello puede aumentar la vulnerabilidad de las neuronas a distintas formas de agresión. Por el contrario, los antidepresivos (IMAO o inhibidores de la receptación de noradrenalina y serotonina —IRNS—, así como la ECT) aumentan la expresión de este factor neurotrófico y previenen la disminución del mismo inducida por el estrés. Estos y otros tipos de mecanismos nuevos pueden ser explorados para estudiar los efectos terapéuticos a largo plazo de los antidepresivos.

Clásicamente se ha considerado que el cerebro adulto era refractario a la regeneración y al nacimiento de nuevas neuronas. Sin embargo, estudios recientes han revelado que en diversas zonas cerebrales adultas como en el *girus dentatus* del hipocampo y neocórtex de mamíferos, incluidos los humanos, se produce el nacimiento de nuevas neuronas (neurogénesis) (Gould y cols., 1999; Jacobs y cols., 2000).

Entre los factores que pueden afectar la neurogénesis se encuentran las neurotrofinas. La familia de las neurotrofinas incluye, entre otras, la neurotrofina-3, neurotrofina-4 y también el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Las acciones de las neurotrofinas son mediadas por la unión a receptores específicos, denominados trkB, que activan la proteína-tirosin-quinasa intracelular. Estos factores neurotróficos están implicados en la diferenciación y crecimiento de múltiples tipos de neuronas, durante el desarrollo cerebral, así como en el mantenimiento y en la supervivencia de neuronas y células no neuronales en el cerebro maduro. Así, se sabe que la supervivencia y el crecimiento de neuronas serotoninérgicas en el cerebro adulto es incrementada por el BDNF y, en menor grado, por la neurotrofina-3, pero no por el factor de crecimiento nervioso (NGF). Además, es conocido que las neurotrofinas pueden, en realidad, influenciar la función neuronal como se demuestra por el hecho de que

la exposición de córtex hipocampales al BDNF aumenta las conexiones de algunas neuronas a nivel sináptico. Por otra parte, las monoaminas son capaces de aumentar la acción neurotrófica, por lo que conjuntamente pueden participar en la regulación de las funciones cerebrales (Alamo y cols., 1998).

Diversos hechos avalan la hipótesis de que las neurotrofinas puedan participar en el efecto terapéutico de algunos antidepresivos. Por una parte, se sabe que el BDNF exhibe propiedades antidepresivas en dos modelos experimentales de depresión, como el test de la natación forzada y el test de la indefensión aprendida (Siuciak y cols., 1996).

Además, la administración crónica, pero no aguda, de antidepresivos, entre los que se encuentran los IRNS, inhibidores selectivos de la receptación de alguna de estas aminas, IMAO y antidepresivos atípicos, así como la ECT, aumenta la expresión de BDNF (Fig. 6) y de los receptores de trkB en hipocampo, coincidiendo estos efectos temporalmente con el efecto terapéutico (Nibuya y cols., 1996). Además, el efecto de los antidepresivos se potencia con un cierto grado de ejercicio físico en el animal de experimentación (Russo-Neustadt y cols., 2001).

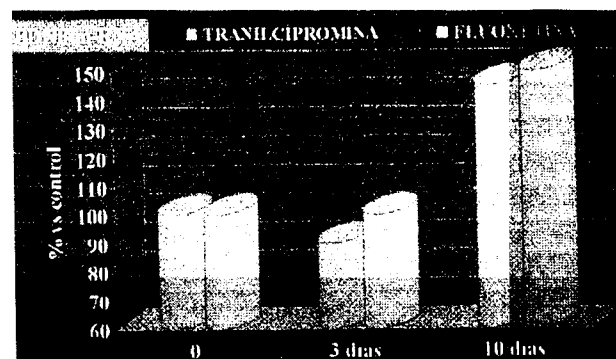


Fig. 6. Influencia de la tranilcipromina y de la fluoxetina sobre el curso temporal de los niveles hipocampales de BDNF m-RNA inducidos por el estrés,

El BDNF es capaz también de aumentar el crecimiento de neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas, y proteger a estas neuronas del efecto neurotóxico. Por tanto, estos hechos apoyan el papel del BDNF en las acciones de los antidepresivos (Duman y cols., 1997; Álamo y cols., 1998; Altar, 1999; Skolnick, 1999; Duman, 2000).

Existen algunos datos que relacionan el papel del BDNF con el CREB. En primer lugar, existe una coincidencia cronológica entre la regulación al alza del CREB y del BDNF, regulándose ambos factores en las mismas poblaciones neuronales del hipocampo. En segundo lugar, se ha podido demostrar que la activación de PK activadas por AMPc o calcio aumentan la expresión de BDNF (Ghosh y cols., 1994; Condorelli y cols., 1994). Además, la administración de inhibidores de la fosfodiesterasa, que incrementa los niveles de CREB, aumenta los niveles de BDNF (Duman, 2000). Por último, la disminución experimental de CREB en hipocampo disminuye los niveles de BDNF y el incremento que de este factor neurotrófico provocan los antidepresivos (Duman y cols., 1995).

Además, en necropsias de sujetos tratados con antidepresivos se observó un incremento de BDNF en diversas zonas del hipocampo en relación con los niveles de sujetos no tratados (Chan y cols., 2001). Estos datos concuerdan con los incrementos de CREB observados en necropsias de pacientes tratados con antidepresivos y ponen de manifiesto que el incremento de BDNF es secundario al aumento de CREB inducido por el tratamiento antidepresivo, no sólo en animal de experimentación sino también en humanos (Dowlathshahi y cols., 1998).

Desde una perspectiva terapéutica, la posibilidad de incrementar la expresión de BDNF por inhibición de la metabolización del AMPc ha sido evaluado, mediante la administración crónica de inhibidores de la fosfodiesterasa (rolipram, RO 20-1724) de forma prolongada. En estas condiciones se observa un aumento de la expresión del CREB y

del BDNF en el hipocampo de rata, hecho que no se produce tras la administración aguda (Nibuya y cols., 1996; Fujimaki y cols., 2000). Por otra parte, los datos expuestos permiten la búsqueda de análogos del BDNF capaces de actuar sobre el receptor trk-B y poner en marcha los mecanismos intracelulares supuestamente responsables del efecto de esta neurotrofina.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISO-ADRENAL: SU PAPEL EN LA DEPRESIÓN Y EN EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

El descubrimiento, hace un par de décadas, del papel de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el control de las reacciones del eje hipofiso-adrenal, así como de otras zonas del SNC ante el estrés, ha revolucionado nuestro conocimiento de la neurobiología de la depresión y ha abierto interesantes perspectivas terapéuticas. La CRH, también conocida como CRF (Corticotropin Releasing Factor), es un péptido de 41 aminoácidos que se encuentra en regiones hipotalámicas y extrahipotalámicas, que gobierna la liberación de la ACTH (corticotropina) hipofisaria, la cual, a su vez, controla la liberación de cortisol de la médula adrenal. Los niveles de cortisol son controlados, a través de un mecanismo de retroalimentación, por una serie de receptores situados a nivel hipofisario, hipotalámico, así como en zonas del hipocampo. El cortisol tiene múltiples funciones entre las que se encuentra una potenciación de la respuesta fisiológica ante el estrés. Ante diversas situaciones estresantes se elevan los niveles de corticoides, lo que ocasiona un aumento de la energía y una situación de alerta, ésta última a través de la estimulación adrenérgica, necesarias para enfrentarse a la situación. Sin embargo, cuando el cortisol es secretado en exceso y de forma crónica aparecen una serie de secuelas biológicas, como hipertensión arterial, diabetes, arterioscle-

rosis, inmunosupresión, osteoporosis y atrofia muscular (Sadek y Nemeroff, 2000).

En la depresión se ha descrito una hiperactividad del eje HHA (hipotálamo-hipofiso-adrenal), manifestada por un incremento de niveles plasmáticos, urinarios y en líquido cefalorraquídeo (LCR) de cortisol, un aumento de la frecuencia, magnitud y duración de los episodios de secreción de cortisol y ACTH, resistencia a la supresión por dexametasona, aumento de los niveles de CRH en LCR y en cerebros de depresivos *post mortem* (Mitchell, 1998) y una disminución del control de retroalimentación negativo de glucocorticoides.

Resulta, asimismo, destacable la importancia del sistema CRH en zonas extrahipotalámicas, habiéndose localizado en el núcleo central de la amígdala, hipocampo y tronco cerebral, desde donde lanzan diversas proyecciones que conectan estas áreas con zonas hipotalámicas, núcleos del rafe y *locus coeruleus* (LC). Es bien sabido que el LC es el núcleo más importante de concentración cerebral de neuronas noradrenérgicas, mientras que en los núcleos del rafe nacen la mayoría de las vías serotoninérgicas. El papel de la CRH en la mediación del estrés parece primordial. De hecho, tras su administración en núcleos del SNC se observan una serie de reacciones, como activación del sistema vegetativo, cambios endocrinos secundarios a la elevación del cortisol, trastornos conductuales similares a la sintomatología ansiosa o depresiva, muy parecidas a las provocadas por el estrés. Por consiguiente, la CRH parece actuar, no sólo como un factor liberador de ACTH, sino también como un neurotransmisor que media las acciones endocrinas, a través del eje HHA, las reacciones emocionales, a través de los núcleos amigdalinos, las respuestas cognitivas y conductuales, mediante las neuronas corticales y las respuestas autonómicas, gracias a la conexión entre áreas amigdalinas y núcleos del tronco cerebral, en especial el LC (Heim y Nemeroff, 1999).

Especial importancia se está atribuyendo a los traumas vitales precoces en la producción de alteraciones funciona-

les en el sistema CRH del SNC. Estas alteraciones, que se mantienen a lo largo de toda la vida, se han podido observar en crías de roedores separados precozmente de sus madres y se caracterizan por una hiperactividad del eje HHA, tanto basal como estimulada por el estrés (Ladd y cols., 1996). Estas alteraciones se han observado, asimismo, en clínica. Así, pacientes que han sufrido abusos sexuales o físicos en la infancia muestran, ante una situación experimental de estrés, una liberación de ACTH incrementada y una frecuencia cardíaca persistente y elevada (Ladd y cols., 2000). Además, en mujeres con depresión mayor y antecedentes de abusos se ha observado una correlación entre la intensidad de éstos, la sintomatología depresiva y la respuesta de ACTH y cortisol al estrés (Sadek y Nemeroff, 2000).

En la línea de lo comentado respecto al estrés se ha podido comprobar que éste provoca, además de los cambios funcionales comentados, importantes modificaciones morfológicas en el hipocampo, que pueden estar implicadas en los trastornos afectivos. Así, traumas precoces son capaces de provocar neurotoxicidad en esta zona, con pérdida de neuronas, fenómeno muy similar, cualitativa y cuantitativamente, al observado tras la administración de corticoides localmente (McEwen, 1999). Estudios clínicos ponen de manifiesto una reducción del volumen del hipocampo en adultos con historia de abuso infantil, así como en pacientes depresivos (Sheline y cols., 1999). Además, se ha señalado la relación antagónica entre corticoides y factores neurotróficos en la neurogénesis, fenómeno que continua en el adulto como medio de adaptación al entorno.

Estos fenómenos, junto con un reconocimiento de la importancia del papel de los glucocorticoides en la función cerebral (son conocidos los efectos adversos cognitivos de los glucocorticoides, la sintomatología psiquiátrica que se presenta en el síndrome de Cushing, la disminución de los receptores de CRH en la corteza frontal en pacientes suicidas) avalan el interés terapéutico en este campo (Price y cols.,

1996). De hecho, la acumulación de evidencias biológicas y clínicas hacen que en la actualidad se considere a la alteración del sistema HHA como una parte integral de la patofisiología de la depresión, afectando a eventos endocrinos, así como núcleos y áreas aminérgicas, noradrenalina y serotonina, de la máxima implicación en el mecanismo de los antidepresivos.

Todo ello ha motivado a diversos investigadores a interesarse por el posible papel antidepresivo de agentes que antagonizan los efectos de los glucocorticoides. En este sentido, se sabe que el tratamiento a largo plazo con antidepresivos aumenta la unión de los glucocorticoides a sus receptores cerebrales; además, aumenta la expresión génica del receptor corticosteroide y, en definitiva, aumenta el número de receptores de corticoides en estas áreas del SNC, lo que lleva a normalización de la cortisolemia. De igual modo, se sabe que la ECT normaliza los niveles de CRF en LCR, al igual que lo hace la fluoxetina y ciertos ADT. Estos resultados concuerdan con el hecho de que la hiperactividad del eje HHA provoca una regulación a la baja de los receptores de los glucocorticoides, que es revertida por el tratamiento antidepresivo. Esto sugiere que los antidepresivos disminuyen la hiperactividad del eje HHA como resultado de una potenciación del *feedback* negativo, lo que normaliza los niveles de glucocorticoides elevados (Fig. 7) (Barden, 1996; O'Brien, 2001).

Es importante señalar que los antidepresivos pueden ser capaces de incrementar los niveles del RNAm de receptores de glucocorticoides tipo II, incluso en tejidos carentes de terminaciones monoaminérgicas presinápticas del hipocampo (Rosby y cols., 1995). Este fenómeno tiene gran trascendencia, ya que es una demostración de que los agentes antidepresivos pueden modificar la expresión genética neuronal, en este caso normalizando la dotación de receptores de glucocorticoides en el hipocampo, a través de mecanismos que evitan el interruptor clásico de las monoaminas. Esto esti-

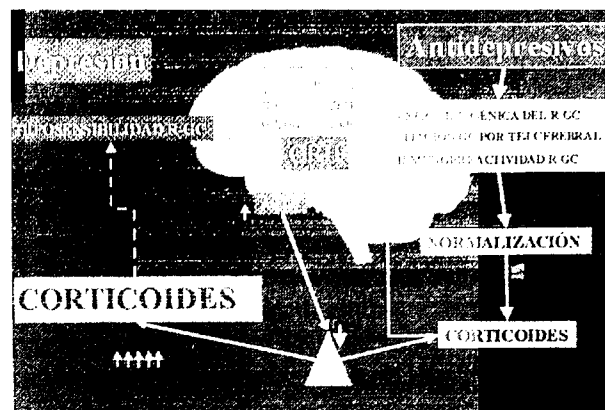


Fig. 7. Representación esquemática del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y mecanismos de control.

mula la búsqueda de agentes que actúen de una manera más directa sobre los mecanismos de transducción intraneuronal, soslayando la aduana de la acción receptorial monoaminérgica.

La importancia de la implicación del eje HHA en la depresión y su modificación por el tratamiento antidepresivo ha estimulado la búsqueda de nuevos abordajes de la depresión. Parece lógico, pues, que se haya intentado actuar, frente a la depresión, modificando de forma directa los niveles de cortisol, mediante la inhibición de su síntesis. En esta línea, tres agentes inhibidores de la síntesis de corticosteroides, como son la metirapona, la aminoglutetimida y el ketoconazol, así como un antagonista del receptor glucocorticoide, la mifepristona, han sido estudiados. Desafortunadamente, los datos obtenidos no son concluyentes, debido a no haberse realizado estudios controlados, o controlados con placebo pero en un corto número de pacientes, lo que unido a la toxicidad y a una escasa eficacia hace que, por el momento, no podamos contar con estos agentes en el arsenal terapéutico antidepresivo (Price y cols., 1996).

Por otra parte, durante los últimos años, existe un enorme interés en el desarrollo de antagonistas del CRF como

potenciales antidepresivos y ansiolíticos. En este momento existen, aproximadamente, una decena de antagonistas en fase de desarrollo preclínico, aún conocidos con las siglas de los laboratorios responsables (CP 154,526; CRA 1000; CRA 1001; SC 241; Antalarmina; NBI 27914); entre estos el NBI-30775 se encuentra en estudios clínicos en fase III (O'Brien y cols., 2004). El desarrollo de estos nuevos agentes puede ser crítico para saber el papel terapéutico del control del eje HHA en la depresión.

IMPLICACIONES DEL RECEPTOR NMDA EN EL MECANISMO DE ACCIÓN ANTIDEPRESIVO

En la línea de encontrar agentes que actúen a través mecanismos diferentes a los clásicos existen datos que hablan de la participación del N-metil-D-aspartato (NMDA) en el mecanismo de acción de los antidepresivos. Como se ha señalado, la importancia del receptor NMDA en el espectro antidepresivo viene dado, además, por la capacidad que exhiben diversos antidepresivos de modular este receptor. Sería interesante saber si este efecto se produce de forma directa por una unión del antidepresivo sobre el receptor NMDA o es consecuencia de un efecto indirecto secundario a las acciones del antidepresivo. En este sentido, la hipótesis de un mecanismo indirecto, especialmente vinculada a la glicina, parece predominar. En efecto, la administración crónica, pero no aguda, de diferentes antidepresivos al ratón provoca cambios adaptativos en la unión del NMDA a su receptor específico, lo que ha hecho pensar a algunos autores, como Skolnick y cols. (1999), que estos cambios adaptativos pueden ser una vía común del efecto antidepresivo. De hecho, diversos agentes antidepresivos tricíclicos (imipramina y desipramina), IMAO (clorgilina, uranilepromina), ISRS (fluoxetina, sertralina, citalopram), y agentes de segunda generación (mianserina) administrados de forma prolongada (14 días),

antagonizan el locus de glicina del receptor NMDA en membranas corticales (Fig. 8) (Paul y cols., 1994; Skolnick, 1999).

Por otra parte, diversos moduladores del complejo receptorial del NMDA, antagonistas (ácido-2-aminofosfoheptanoico), dizolcipina, y agonistas parciales de glicina (ACPC) mimetizan los efectos de antidepresivos en varios modelos preclínicos predictivos de acción antidepresiva (Trullas y cols., 1991; Skolnick, 1999) y provocan una hiporregulación de receptores β -adrenérgicos corticales (Paul y cols., 1992). Ambos grupos de experimentos, tanto los conductuales como los bioquímicos, muestran las similitudes existentes entre antidepresivos y agentes capaces de antagonizar los efectos de diversos agonistas del receptor NMDA.

El modelo experimental de anhedonia inducida por el estrés continuado e inescapable se caracteriza porque los animales dejan de consumir sucrosa o sacarina o de autoestimularse. Habida cuenta de que la anhedonia es un síntoma cardinal en la depresión resulta interesante conocer que algunos antidepresivos, tanto tricíclicos como ISRS, son capaces de recuperar la autoestimulación y la ingesta de sucrosa o sacarina en animales tratados durante períodos superiores a las tres semanas (Wilner, 1997). En estas condiciones ex-

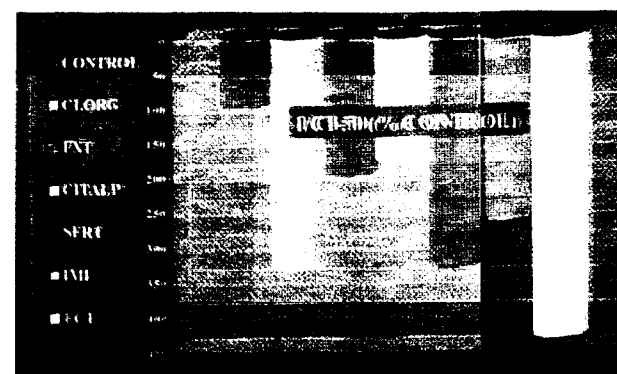


Fig. 8. Influencia de antidepresivos crónicos sobre el locus de glicina del receptor NMDA.

perimentales, tanto la dizolcipina como los antagonistas competitivos del receptor NMDA (CGP-37849, CGP 40116) y el ACPC, agonista parcial de la glicina, fueron igual de eficaces que la imipramina en restaurar el consumo de sucrosa inhibido por el estrés. Además, con el ACPC, a las dos semanas de tratamiento, se consiguen efectos similares a los obtenidos a las cinco semanas del tratamiento con imipramina (Skolnick, 1999). Hay que recordar que un adelanto en el inicio de acción antidepresiva es uno de los objetivos más buscados en investigación y terapéutica antidepresiva.

Desde el punto de vista clínico, se ha realizado una prueba conceptual en pacientes deprimidos tratados con una infusión de ketamina, modulador del canal del complejo receptorial NMDA. Estos pacientes, que eran resistentes a la terapia antidepresiva convencional, manifestaron una mejoría del humor, mantenida durante 72 horas tras la administración de ketamina, siendo insensibles al suero salino usado como placebo. Este estudio piloto es coherente con los datos preclínicos observados con antagonistas del receptor NMDA (Berman y cols., 2000). La metapramina es un antidepresivo que ya no se usa en clínica por su toxicidad, que no modifica de forma significativa mecanismos aminérgicos, pero que se comporta como antagonista de baja afinidad del receptor NMDA. Es posible que este efecto pueda ser el responsable de su eficacia antidepresiva (Skolnick, 1999). La demostración por Nowak y cols. (1995) de que la unión de receptores NMDA está alterada en la corteza frontal de víctimas de suicidio avala, aún más, la hipótesis de la implicación del receptor NMDA en la patofisiología de la depresión.

No obstante, debemos tener cautela con el empleo de antagonistas competitivos de receptores de NMDA, ya que, como sucede con ketamina o fenciclidina, exhiben propiedades psicotomiméticas. Sin embargo, pueden tener mayor interés agentes de baja afinidad, como la nemantina, empleada en procesos neurodegenerativos crónicos, o agonistas parciales del receptor de la glicina, como el ACPC, ac-

tualmente en fase I, o agentes que actúan sobre otros *locus* del receptor NMDA, como el eliprodil (Layer y cols., 1995) y su análogo, el infeprodil, que lo hacen sobre el sitio de la poliamina, que no han mostrado, en los estudios clínicos en curso, propiedades psicotomiméticas (Skolnick, 1999).

Además, una serie de agentes antidepresivos (ADT, sertralina, bupropion, mianserina, IMAO, iprindol, trazodona y nomifensina) son capaces de fijarse, de forma específica, al receptor σ , marcado con pentazocina tritiada. Sin embargo, otros agentes estudiados, como la DMI, la paroxetina, la fluvoxamina y la sertralina, disminuyen la densidad del receptor σ en tratamiento agudo, aunque, por el contrario, la aumentan en tratamiento crónico (Paul y cols., 1994). De acuerdo con estos hechos, se ha elaborado la hipótesis de que los antidepresivos podrían provocar cambios adaptativos en los receptores NMDA como consecuencia de la modulación de los receptores σ , que a su vez modularían la respuesta neuronal a la estimulación del *locus* de glicina presente en el receptor NMDA (Skolnick y cols., 1996). Entre estos la igmesine ha sido desarrollada hasta la fase III en clínica, pero su desarrollo en el campo de la depresión ha sido discontinuado, sin que se indiquen los motivos (R&D Focus Drugs News, 14/0/2000).

Si se considera por lo expuesto que la adaptación de receptores NMDA es necesaria para la acción de los antidepresivos convencionales, parece lógico pensar que los mecanismos implicados en la citada adaptación pueden ser una buena fuente para el estudio de nuevas moléculas antidepresivas que actúen más allá de los mecanismos aminérgicos. En este sentido es de destacar que existen interrelaciones importantes entre el receptor NMDA y el BDNF. Es de hecho conocido que esta neurotrofina ejerce un efecto protector neuronal y que, por el contrario, el receptor NMDA, mediante la facilitación de la entrada de calcio en la célula, ejerce un efecto lesivo sobre la neurona. Los antidepresivos incrementan, vía CREB, los niveles de BDNF y se ha podido

demostrar que la exposición de células granulares a BDNF reduce los niveles de proteína y del RNAm del receptor NMDA-2a y NMDA-2c. La magnitud de esta disminución de RNAm está dentro del rango de la observada tras la administración crónica de imipramina. Además, las modificaciones receptoriales NMDA inducidas por el BDNF se acompañan de una disminución de la entrada de calcio en la neurona, de modo similar a como lo realizan los antagonistas del receptor NMDA (Brandoli y cols., 1998; Dildy y Leslie, 1989).

IMPLICACIONES DEL ESTRÉS Y DE LA PLASTICIDAD SINÁPTICA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN Y EN EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

El cerebro adulto es mucho más plástico de lo que hasta hace pocos años se pensaba. En este sentido, el hipocampo es un buen ejemplo de ello y responde de manera plástica a la acción de diversas hormonas (corticoides, gonadales), aminoácidos excitatorios o monoaminas, durante la vida adulta. Asimismo, esta plasticidad le permite participar en procesos de aprendizaje y memoria, así como en el control autonómico o vegetativo y secreción de hormonas como la ACTH. Pero igualmente esa plasticidad le hace vulnerable a traumatismos cerebrales, infartos, envejecimiento y al estrés repetitivo (McEwen y Magarinos, 2001).

En este sentido, nos interesa destacar, de acuerdo a lo comentado en apartados anteriores, que el estrés continuado experimental es una excelente herramienta para aumentar nuestros conocimientos sobre determinantes neurobiológicos de la depresión y para intentar explicar como actúan los antidepresivos. En efecto, uno de los hechos más contrastados provocados por el estrés es su capacidad de provocar atrofia de neuronas hipocampales. Esta atrofia se observa en neuronas piramidales CA3 tras ser sometidas a 2-3

semanas de estrés por inmovilización o por aislamiento social prolongado. Esta atrofia puede ser reversible (Manji y cols., 2000).

En primer lugar, hemos de destacar que tanto el estrés como los corticoides pueden provocar atrofia neuronal, en especial dendrítica (Magarinos y cols., 1996). La atrofia de neuronas CA3 se observa igualmente tras la exposición de los animales de experimentación a niveles elevados de glucocorticoides. Puesto que diversos grupos de trabajo han podido demostrar que el estrés continuado produce un aumento de los niveles de corticosteroides, se ha postulado el papel etiológico de la hipercortisolemia en la atrofia hipocampal. En este sentido, el papel de los corticoides no se limitaría a un efecto destructivo de neuronas y su estructura funcional, sino que también tendrían un efecto inhibitorio de la neurogénesis. En efecto, trabajos recientes indican que el estrés agudo también puede provocar, a través de un incremento de corticoides, una inhibición de la neurogénesis, y que el efecto crónico puede revertirse si disminuimos los niveles de corticoides. Todos estos datos indicarían que las hormonas exógenas, elevadas por el estrés o en situaciones patológicas, además de ser neurolesivas, estarían inhibiendo la neurogénesis (Manji y cols., 2000). Según esta hipótesis, algunos tipos de neuronas, como las CA3, que son más vulnerables al estrés y otras poblaciones neuronales que son sensibles, además, a la hipoxia, isquemia o hipoglucemia, no podrían regenerarse, ya que los niveles elevados de glucocorticoides estarían frenando la neurogénesis reparadora (Fig. 9).

Es destacable, desde una perspectiva clínica, que los glucocorticoides se encuentran también elevados en algunos tipos, al menos, de depresión y que el síndrome de Cushing, patología que cursa con niveles elevados de cortisol, se acompaña de una atrofia hipocampal que se recupera tras tratamiento quirúrgico. En los cuadros clínicos citados, al igual que en el estrés sostenido, se conoce la presencia de

INHIBIDO POR:
 Estrés
 Glucocorticoides
 Estrón
 Opiáceos

FAVORECIDO POR:
 Entorno rico
 Ejercicio (IGF-1)
 Aprendizaje
 Estrógenos
 Antidepresivos
 Ag-5HT-1A
 ANTAG-R-NMDA
 ECS
 Litio
 Risperidona

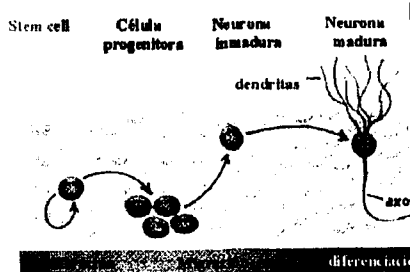


Fig. 9. Proceso de neurogénesis en el hipocampo adulto.

atrofia neuronal, además de en el hipocampo, en otras áreas cerebrales como corteza prefrontal y orbitofrontal lateral (Rajkowska, 2000) (Fig. 10). Conforme avancen los estudios en este sentido seguramente podrá elaborarse un mapa más completo de los daños cerebrales provocados por los cuadros patológicos comentados.

Desde una perspectiva terapéutica futura es ilustrativo que la cianoketona, un bloqueante de la síntesis de glucocorticoides, antagoniza la atrofia inducida por el estrés. Este hecho es indicativo del papel endógeno que desempeñan

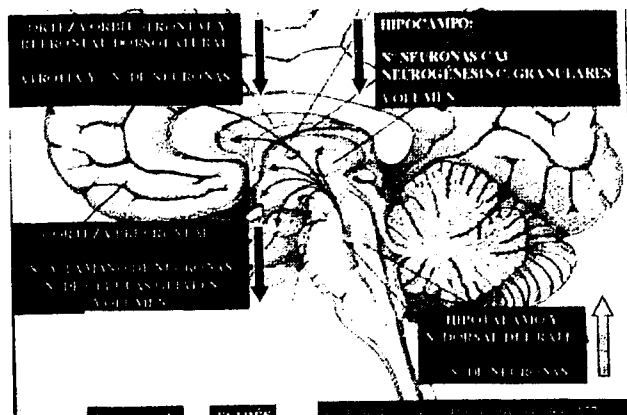


Fig. 10. Cambios neuronales provocados por el estrés y la depresión.

los corticoides en la atrofia dendrítica provocada por el estrés (McEwen y cols., 1995) y abre, como se ha señalado anteriormente, un importante campo de investigación terapéutica.

El segundo factor agresivo que hemos comentado es el de la acción de los aminoácidos excitatorios sobre el receptor NMDA. Existen una serie de datos que evidencian que el incremento de la transmisión por aminoácidos excitatorios participa en la atrofia y muerte neuronal observada en hipocampo ante situaciones sostenidas de estrés. Es conocido, además, que el estrés continuado, por inmovilización o el aislamiento social, al igual que la corticosterona, produce atrofia de dendritas apicales de neuronas piramidales CA3 (Magarinos y cols., 1996). Este efecto parece secundario al incremento de aminoácidos excitatorios en hipocampo y es bloqueado por el antiepiléptico fenitoína, que bloquea la liberación de glutamato y los canales T del calcio estimulados durante la liberación del citado aminoácido. En este sentido parece ser que el estrés actuaría impidiendo la recaptación de glutamato más que facilitando o incrementando su liberación. Sea cual fuere la causa del incremento sináptico de glutamato, el bloqueo de receptores NMDA previene la atrofia dendrítica producida por el estrés (Magarinos y McEwen, 1995).

Es destacable que los mecanismos lesivos de corticoides y aminoácidos excitatorios, además de poder actuar de forma independiente cuando son liberados por el estrés, ponen en marcha una serie de mecanismos que potencian su capacidad neurodegenerativa. Esto podría deberse a la observación de que la acción crónica de corticoides aumenta la expresión de receptores NMDA en hipocampo (Weiland y cols., 1997) y que los esteroides adrenales aumentan la liberación de glutamato inducida por el estrés (Lowy y cols., 1993).

El tercer factor que nos ocupa sería la disminución, inducida por el estrés, de BDNF y también de neurotrofina-3

y, por ende, la pérdida de un factor protector en el hipocampo. En este sentido, es necesario destacar que la expresión de la BDNF en un área neuronal como el hipocampo no sólo es fundamental para que una neurona sobreviva, sino que además interviene en los mecanismos por los que una neurona es capaz de comunicarse con otras. Así, alteraciones en las conexiones entre neuronas en el hipocampo pueden estar relacionados con alteraciones de la memoria y respuesta frente al estrés, mientras que, en la amígdala, fenómenos plásticos parecidos podrían estar implicados en las respuestas ante el miedo (Raid y Stewart, 2001).

Por el contrario, diversas situaciones que cursan con estrés provocan una disminución de BDNF en hipocampo. Tomando todas estas consideraciones en conjunto, nos encontramos con una situación en la que se han incrementado dos acontecimientos lesivos para la neurona, a saber, los corticosteroides y la estimulación de receptores NMDA, y, por el contrario, la disminución de un elemento defensivo, como es el BDNF. La balanza ha quedado, bajo situaciones de estrés, claramente desplazada hacia el lado de vulnerabilidad neuronal, lo que puede llevarla a atrofia y muerte celular.

Con todo lo expuesto, Duman y cols. (1997) fueron pioneros en elaborar la hipótesis por la que diversos tipos de estrés mantenido disminuyen la expresión de BDNF en hipocampo, lo cual, junto con el incremento de corticoides y glutamato, puede provocar atrofia, o incluso muerte, de neuronas vulnerables de hipocampo de ratas y de primates, sin que se produzca la neurogénesis reparadora (Fig. 11).

Estos datos experimentales concuerdan con la observación clínica, en pacientes deprimidos, de áreas cerebrales atróficas, incluida el hipocampo (Shah y cols., 1998), que, además, se acompaña de un déficit funcional hipocampal, que se manifiesta por su incapacidad de controlar el eje HHA. Además, mediante resonancia magnética nuclear (RNM) se ha observado una disminución del volumen hipocampal (Sheline y cols., 1996) y de algunas estructuras cerebrales

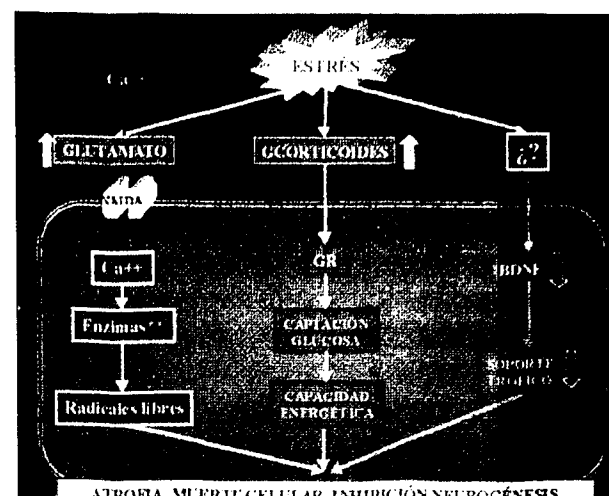


Fig. 11. Mecanismo celular y molecular del estrés.

(Sheline y cols., 1999) en la depresión (Sapolsky, 2000; Rajkowska, 2000).

Estos estudios constituyen la base de una teoría molecular de la depresión y del efecto de los agentes antidepresivos. El descenso de BDNF por el estrés, junto con el incremento de glucocorticoides y de aminoácidos excitatorios estimulantes de los receptores NMDA, así como una serie de factores que pueden estar presentes de forma conjunta o aislada, como por ejemplo la hipoxia, la isquemia, la hipoglucemia, algunas neurotoxinas y virus, llevarían a determinados grupos celulares hipocampales, y de otras áreas cerebrales, a la atrofia e incluso a la muerte neuronal. Los antidepresivos, mediante la normalización de los niveles de glucocorticoides, antagonizando los receptores de NMDA y aumentando los niveles de BDNF, desempeñarían un papel protector frente a estas agresiones (Fig. 12) (Duman y cols., 1997; Álamo y cols., 1998; Duman, 2000).

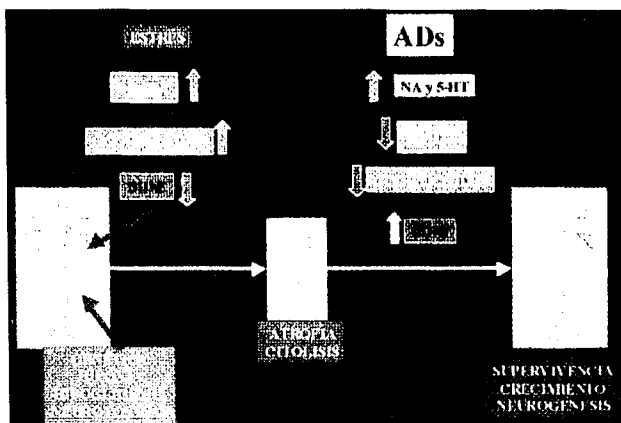


Fig. 12. Mecanismo celular y molecular de la acción de los antidepresivos en los trastornos relacionados con el estrés.

OTROS POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS, MÁS ALLÁ DE LA HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICA

Algunos autores han implicado también al sistema opioide en la depresión y en el mecanismo de acción de los antidepresivos. Se basan, fundamentalmente, en la observación clásica de que algunos opiáceos podrían tener cierto poder antidepresivo. De hecho, algunos autores solicitan la aprobación de la buprenorfina en las depresiones resistentes (Bodkin y cols., 1995; Callaway, 1996). Pero, además, se sabe que la ECT incrementa los niveles plasmáticos de β -endorfina y que la administración de amitriptilina aumenta la concentración de leuencefalina en el hipotálamo y la médula espinal. Además, se ha detectado un aumento en la densidad de receptores opiáceos del tipo μ , tanto en la corteza frontal como en núcleo caudado de suicidas, densidad que disminuye cuando, de forma crónica, se administran antidepresivos. Finalmente, el hecho que los opiáceos exógenos, endógenos e inhibidores del catabolismo de las encefalinas sean eficaces en modelos predictivos de actividad antidepresiva (Gibert-Rahola y cols., 1995) avalan la posibilidad de

que, en un futuro, se puedan conseguir agentes antidepresivos que actúen a través de mecanismos opiáceos sin los problemas de adicción que éstos presentan.

Por otra parte, y de forma paralela al rápido desarrollo de nuevos métodos inmunológicos, los mecanismos de inmunidad están ganando mayor importancia en el conocimiento de los trastornos psiquiátricos (Kromfol y Remick, 2000). Se han descrito alteraciones del sistema inmune en los trastornos depresivos y también en la esquizofrenia. En este sentido, las citokinas, que son transportadas de manera activa al SNC, desempeñan un papel en esta activación inmunológica e influyen en mecanismos de neurotransmisión dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos. Existen indicios de que la cascada de citokinas puede ser activada por procesos neuronales que tienden un estrecho puente teórico entre el estrés y su influencia sobre la inmunidad en los trastornos depresivos. La interleukina-6 puede estimular neuronas *in vitro* para liberar dopamina y probablemente otras catecolaminas. De hecho, la aplicación periférica de interleukina-6 en el animal de experimentación potencia mecanismos dopaminérgicos y serotoninérgicos en el hipocampo y en la corteza frontal. Además, se han podido detectar niveles elevados de interleukina-6 en el suero de pacientes afectos de depresión mayor, correlacionados con los niveles de cortisol plasmático, lo que habla a favor de que ésta ejerciera algún efecto estimulador sobre el eje HHA. Por otro lado, el incremento de interleukina-6 se asocia con una disminución de triptófano en pacientes deprimidos, lo que parece enfatizar la influencia de la misma en mecanismos serotoninérgicos. En esta línea, es importante destacar que, en pacientes deprimidos, se ha podido observar una disminución de interleukina-6 tras tratamiento con fluoxetina, hecho que abre la hipótesis de una actuación de este antidepresivo a través de mecanismos inmunológicos, lo que puede, posiblemente, ser un punto de partida en la psiquiatría del futuro (Müller y Ackenheil, 1998).

La sustancia P, una neurokinina que actúa sobre los receptores NK-1, ha despertado un enorme interés en psiquiatría, ya que los antagonistas de estos receptores parecen exhibir propiedades ansiolíticas y antidepresivas experimentales (Kramer, 2000). El MK-869 es el antagonista NK-1 mejor estudiado desde el punto de vista clínico, conociéndose sus propiedades antieméticas, aunque, curiosamente, pese al importante papel de la sustancia P en el dolor, carece de propiedades antinociceptivas en el humano. Sus propiedades antidepresivas se han puesto de manifiesto en un estudio controlado, siendo superior al placebo y mostrando una eficacia similar a la de paroxetina, si bien con menos efectos adversos (Cutler y cols., 2000). Sin embargo, en estudios en fase II, publicados en prensa financiera, se observó una alta respuesta al placebo, por lo que la eficacia de este y otros antagonistas de la sustancia P necesitan un ulterior respaldo clínico (Stahl, 1999)

Por último, hay que comentar que distintos grupos de trabajo suelen publicar con frecuencia los resultados de sus investigaciones, considerándolos como la pieza clave del complejo depresión-antidepresivos, involucrando, entre otros, a la somatostatina (Kakigi y cols., 1992), el neuropéptido Y (NPY), los mecanismos colinérgicos, los estrógenos, la testosterona, la leptina, la melatonina o el propio óxido nítrico (NO). Sin embargo, sin restar importancia a estas aportaciones, probablemente el problema que nos ocupa no tiene una única llave y es el conjunto de todos los esfuerzos lo que, finalmente, conseguirá que, en este milenio, podamos abrir la «caja de Pandora» que constituyen los trastornos de la mente y su tratamiento. Mientras esto se produce, debemos hacer progresos en el empleo y utilización del arsenal terapéutico existente, con el fin de minimizar la sintomatología, prevenir las recaídas y ayudar a los pacientes a convivir con los sufrimientos y molestias propios de su enfermedad, así como incrementar la calidad de vida de los mismos y de sus familiares (Álamo y Cuenca, 1995).

PSICOFARMACOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA Y DESARROLLO DE FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Desde el punto de vista bioquímico, la psicofarmacología de la esquizofrenia ha permanecido durante muchos años estática, probablemente debido a que, en el campo de los antipsicóticos, los mecanismos explorados han sido, al igual que en el caso de los antidepresivos, monoaminérgicos, fundamentalmente enfocados, en este caso, hacia la modificación del funcionalismo dopaminérgico. En efecto, el bloqueo de receptores D₂ ha sido durante bastante tiempo el único mecanismo reconocido como responsable de los efectos terapéuticos de los neurolépticos, así como de sus efectos endocrinológicos y extrapiramidales. Sin embargo, en la década de los noventa, con la reintroducción en terapéutica en Estados Unidos de la clozapina y el debut clínico de nuevos agentes antipsicóticos, denominados atípicos, se han empezado a explorar también mecanismos serotoninérgicos. En este sentido, se han conseguido fármacos con un perfil diferente de efectos extrapiramidales y una mejor eficacia frente a la sintomatología negativa.

Un tema central para el desarrollo de nuevos agentes antipsicóticos es el conocimiento de los mecanismos por los que ejercen sus efectos terapéuticos y adversos. Así, la línea dopaminérgica ha dado sus resultados, pero actualmente parece más fructífero conocer nuevos mecanismos que nos permitan afinar en el desarrollo de nuevos fármacos de estas familias. Ello no parece fácil, ya que los nuevos agentes atípicos presentan un perfil bioquímico poco limpio, siendo capaces de bloquear múltiples receptores, no existiendo una diana específica sobre la que centrarse. En este sentido, las técnicas actuales de neuroimagen están siendo fundamentales para facilitar información sobre el perfil bioquímico de estos fármacos.

LA HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA COMO PUNTO DE PARTIDA

Desde que Carlsson, en 1963, demostró que los neurolepticos bloqueaban receptores dopaminérgicos, junto con la observación de que los agentes eficaces como antagonistas del receptor D_2 , tenían una magnitud de efecto proporcional a la potencia clínica (Sunahara y cols., 1993), se desarrolló la hipótesis, por otro lado simplista, de que el bloqueo dopaminérgico D_2 era el responsable del efecto antipsicótico de los neurolepticos. Además, la distribución de las vías dopaminérgicas a nivel del SNC hizo pensar que los efectos neurológicos extrapiramidales y endocrinológicos de los agentes antipsicóticos estarían mediados por el bloqueo D_2 en las zonas citadas. Estos hechos hicieron pensar en un papel preponderante en la etiopatogénia de la esquizofrenia para este receptor. Sin embargo, pese a que algunos autores han encontrado un número elevado de receptores D_2 en pacientes esquizofrénicos, ello parece ser secundario al bloqueo de estos receptores, provocado por el tratamiento prolongado con neurolepticos (Wang y cols., 1986). De hecho, con técnicas de tomografía por emisión de positrones (TEP), hallazgos recientes permiten afirmar que no existen diferencias en la densidad de estos receptores entre sujetos normales y pacientes esquizofrénicos no tratados con neurolepticos (Scherer y cols., 1994). Además, es destacable la alta densidad de receptores D_2 existentes en los núcleos grises basales, fisiopatológicamente implicados en extrapiramidalismos, y la escasa presencia de receptores D_2 en la corteza frontal y la región mesolímbica, zonas implicadas en la sintomatología de la esquizofrenia (Farde y cols., 1992). Por otra parte, no existen pruebas de un incremento de la función dopaminérgica en cerebros de esquizofrénicos, sino que, más bien, la situación parece deficitaria (Robert, 1990). De hecho, la sintomatología negativa de la esquizofrenia se atribuye a un déficit de función dopaminérgica en la corte-

za prefrontal (hipofrontalidad). Este déficit funcional es parcialmente revertido tras tratamiento con neurolepticos, como ha sido demostrado por Andreasen (1994), mediante tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT). Pese a ello, los neurolepticos habitualmente empleados en clínica exhiben afinidad por este receptor (Fig. 13), si bien ésta es alta para haloperidol, clorpromazina e, incluso, risperidona y baja para clozapina, remoxipride y amperozido (Jackson y cols., 1994).

Otra cuestión adicional que se plantea es la magnitud de ocupación receptorial D_2 , como responsable del efecto antipsicótico, ya que no se han detectado diferencias de ocupación en pacientes con o sin respuesta a clozapina o haloperidol. Además, se ha podido comprobar que una misma persona puede responder terapéuticamente a una dosis de haloperidol que ocupa el 80% de los receptores o a una dosis de clozapina que sólo produce un 20% de ocupación receptorial.

La observación de que el efecto antipsicótico de la clozapina no se correlaciona con su capacidad bloqueante D_2 , ha sido recientemente puesta en cuestión por Seeman y Tallerico (1998). Según estos autores, la dosis antipsicótica de

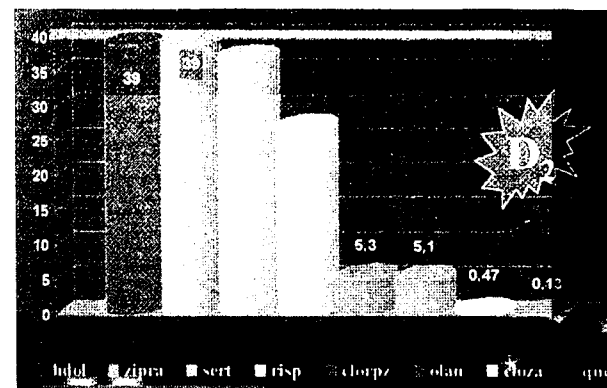


Fig. 13. Bloqueo de receptores D_2 por antipsicóticos (1/Kd).

clozapina ocuparía entre un 0 y un 50% de receptores D_2 . Sin embargo, basándose en recientes datos que ponen de manifiesto que la ocupación del receptor depende de la constante de disociación del radioligando empleado, los autores concluyen que la clozapina ocuparía, en ausencia de ligandos, entre un 70 a un 90% de receptores D_2 en núcleo estriado, y posiblemente cifras superiores en el sistema límbico, donde la dopamina endógena es menor. En este sentido, podría afirmarse que todos los antipsicóticos, incluida la clozapina, bloquearían de forma parecida los receptores D_2 (Fig. 14).

Si consideramos la línea de los trabajos comentados, de acuerdo con las constantes de disociación, aquellos antipsicóticos con un alto potencial de inducción de parkinsonismo (trifluoperazina, clorpromazina, raclopride, haloperidol, flufenazina) se unirían de manera más intensa al receptor D_2 . Por el contrario, aquellos fármacos con una fijación más débil al citado receptor (melperona, seroquel, perlapina, clozapina, remoxipride, molindona, sulpiride, olanzapina, sertindol) provocarían menos extrapiramidalismos, ya que, debido a su débil unión, serían desplazados por la dopamina

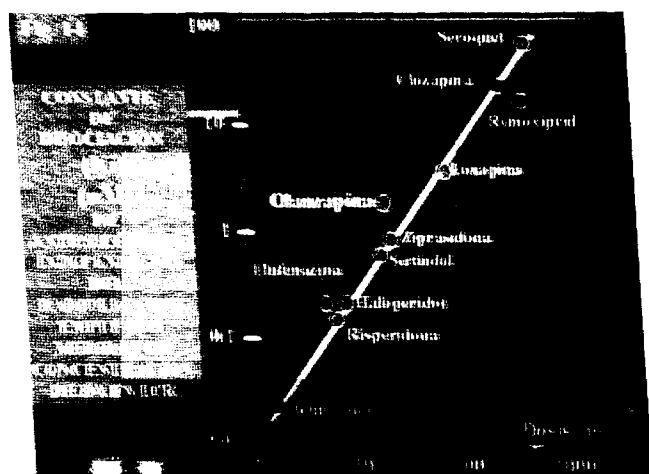


Fig. 14

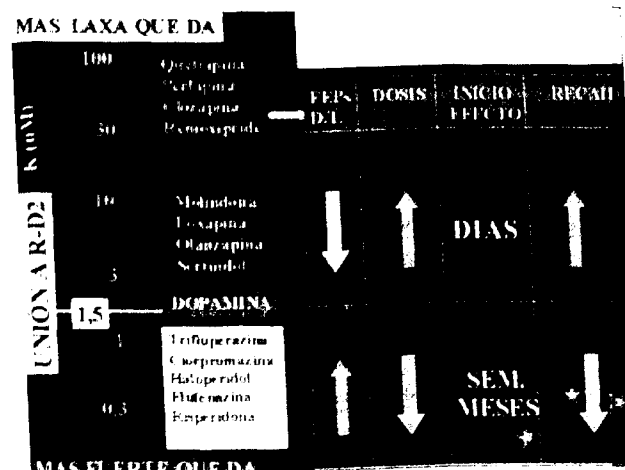


Fig. 15. Intensidad de unión de antipsicóticos al receptor D_2 .

endógena (Seeman y Tallerico, 1998) (Fig. 15). Se ha pasado, por tanto, de considerar los efectos extrapiramidales como la consecuencia de un porcentaje de receptores bloqueados (habitualmente superior al 80%), al concepto de intensidad, alta o débil, de unión del antipsicótico al receptor, ya que, dependiendo de ella, el agente será desplazado con menor o mayor facilidad del mismo.

En la actualidad, se postula el papel de otros receptores dopaminérgicos, al igual que la participación de otros sistemas aminérgicos y no aminérgicos de neurotransmisión, en el complejo mecanismo de acción de los agentes antipsicóticos.

El hecho de que clozapina no guarde relación, en su efecto antipsicótico, con su capacidad bloqueante D_2 determinada por la metodología clásica, aunque puesta de manifiesto con trabajos recientes (Pickar, 1998), junto con el descubrimiento de nuevos receptores dopaminérgicos D_3 y D_4 , pertenecientes a esta familia receptorial, ha abierto la posibilidad de que algunos agentes antipsicóticos, con baja afinidad D_2 , actúen a través de receptores emparentados. En este sentido, es de destacar que la clozapina exhibe una ma-

yor afinidad por el receptor D_4 que sobre el receptor D_2 . Además, las concentraciones a las que bloquea el receptor D_4 son las alcanzadas en el LCR de pacientes medicados con este antipsicótico atípico (Seeman y Van Tol, 1993). Ello ha motivado que al receptor D_4 se le denominara también «receptor clozapínico» (Jackson y cols., 1994). Sin embargo, la importancia del receptor D_4 como responsable del efecto antipsicótico, así como de la atipicidad de la clozapina, no se ve respaldada por una acción similar de otros agentes. De hecho, agentes como el remoxipride, dotado de un alto grado de atipicidad pero retirado prematuramente del mercado por problemas hematológicos, carece por completo de afinidad por el receptor D_4 (Hacksell y cols., 1995). Además, los antipsicóticos clásicos, o la risperidona, a concentraciones alcanzables con las dosis empleadas en clínica, carecen de capacidad de bloquear este receptor, presentando, sin embargo, actividad antipsicótica. Por todo ello, parece difícil extraer conclusiones firmes sobre el potencial de agentes bloqueantes D_4 como antipsicóticos. No debemos olvidar que la clozapina se une al receptor D_4 , pero también lo hace sobre otro número importante de receptores, incluidos los D_2 , por lo que no es fácil conocer la contribución de cada receptor sobre el efecto antipsicótico (Shaikh y cols., 1997). Para más contrariedad, el diseño específico de antagonistas de receptores D_4 , como el L-745870, mostró ineficacia antipsicótica (Kramer y cols., 1997).

Posteriormente, se ha caracterizado un nuevo receptor dopaminérgico D_3 , perteneciente a la familia D_2 con una localización preferente, aunque no exclusiva, en áreas límbicas (Sokoloff y cols., 1992), lo que sugiere una posible implicación en el control cognitivo y emocional, por lo que antagonistas de este receptor pueden ser potenciales antipsicóticos (Brunello y cols., 1995). En la actualidad existen algunos antagonistas en fase preclínica, no existiendo agentes selectivos sobre este subtipo de receptor que tengan respaldo clínico. A nivel preclínico, el AJ-76 y el UH-232 muestran

mayor afinidad por el receptor D_3 que sobre el D_2 , exhibiendo propiedades estimulantes similares a la de agonistas dopaminérgicos, debido, probablemente, a que este receptor podría funcionar a modo de autorreceptor (Sokoloff y cols., 1992). De igual modo, el pramipexol, agonista D_3 , ha sido comercializado como antiparkinsoniano, estando previsto su estudio como antipsicótico.

Otro de los receptores dopaminérgicos implicados en la farmacología de los antipsicóticos es el D_1 , íntimamente relacionado con el D_5 . Experimentalmente, aquellos agentes con capacidad bloqueante del receptor D_1 antagonizan algunos efectos de la anfetamina (Waddington, 1988), exhibiendo un leve potencial de extrapiramidalismos. Además, estudios realizados con TEP demuestran que la clozapina, a dosis clínica, es capaz de ocupar entre el 36 y el 52% de estos receptores en el núcleo estriado de humanos (Farde y cols., 1992) y algunos antipsicóticos, con un perfil preclínico de atipicidad parecido al de la clozapina, muestran una afinidad D_1 entre 3 y 16 veces superior a la exhibida por el receptor D_2 , hecho no apreciable con los neurolépticos clásicos. Esta observación podría explicar algunos rasgos del perfil farmacológico de la clozapina, como su actividad en esquizofrénicos resistentes o el menor índice de extrapiramidalismos (Coward, 1993). Esta línea de investigación constituye un terreno abonado para el estudio de nuevos agentes antipsicóticos, en especial si tenemos presente que estudios de neuroimagen (PET) muestran una disminución de la fijación a receptores D_1 en la corteza prefrontal de esquizofrénicos (Okubo y cols., 1997). Sin embargo, los estudios clínicos con agentes bloqueantes selectivos no son, por el momento, definitivos (Fleischhaker, 1995). Además, no puede explicarse una responsabilidad exclusiva de este receptor en la actividad antipsicótica, ya que agentes como el haloperidol o el remoxipride carecen de afinidad por el mismo (Jackson y cols., 1994).

EL ADVENIMIENTO DE LA HIPÓTESIS SEROTONINÉRGICA

La capacidad de algunos neurolépticos de bloquear receptores 5HT₂, junto con la implicación de la serotonina en un gran número de cuadros patológicos psiquiátricos, ha motivado el interés por el papel desempeñado por estos receptores en el perfil farmacodinámico de los antipsicóticos. Sin embargo, la correlación existente entre bloqueo de receptor serotoninérgico y el rango habitual de dosis terapéuticas de diversos neurolépticos es pequeña. Estos datos ponen de manifiesto que intentar correlacionar de forma directa el papel de la serotonina con la esquizofrenia o con el efecto antipsicótico está jalonado de «evidencias inconsistentes y contradictorias» (Kane y Freeman, 1994). De hecho, la ritanserina, bloqueante selectivo 5HT_{2A}, utilizada de forma aislada, ha mostrado escasa eficacia como agente antipsicótico, aunque puede disminuir algunos síntomas negativos (Huttunen, 1994) y aumentar la eficacia de los antipsicóticos clásicos cuando se asocia a estos. Estos datos parecen indicar que el bloqueo exclusivo de receptores 5HT₂ no es el responsable del efecto antipsicótico observado con algunos neurolépticos (Fleischhaker, 1995), si bien puede suponer un beneficio en lo referente a extrapiramidalismos y sintomatología negativa. Además, no ha pasado desapercibido el hecho de que en pacientes esquizofrénicos tratados con haloperidol, la ocupación receptorial 5HT₂, medida por TEP, fue prácticamente insignificante, mientras que la ocupación receptorial por clozapina abarcó a más del 80% de estos receptores. Ello ha postulado la implicación del antagonismo 5HT₂ en la acción de clozapina sobre la sintomatología negativa (Farde y cols., 1988). En este sentido, son de destacar los trabajos de Farde y cols. (1988, 1989, 1992) en los que se pone de manifiesto, mediante la utilización de técnicas de TEP en pacientes esquizofrénicos bajo tratamiento prolongado, que la ocupación receptorial con risperidona (6 mg/día/4 semanas) alcanza aproximadamente al 80% de recep-

tores D₂ del núcleo estriado y entre el 86 y 93% de receptores 5HT₂ de la corteza cerebral. En condiciones similares, la ocupación receptorial detectada con clozapina fue superior al 80% de receptores serotoninérgicos de la corteza y entre un 20 a 60% de receptores dopaminérgicos del núcleo estriado. Por el contrario, la administración de neurolépticos clásicos bloquea entre un 70 y 90% de receptores estriales, sin alterar de forma significativa a receptores serotoninérgicos. Por todo ello, parece que el bloqueo de receptores 5HT₂ desempeña un papel importante, como comentaremos más adelante, en el perfil farmacodinámico de los antipsicóticos atípicos.

En otra línea receptorial, algunos datos preclínicos avalan la posibilidad de que el bloqueo de receptores 5HT₃ pueda jugar algún papel en el tratamiento de la esquizofrenia, ya que se pudo demostrar que la estimulación de los mismos facilita la liberación de dopamina en sus terminales (Blondina y cols., 1988). La localización de estos receptores en zonas mesocorticolímbicas (núcleo accumbens, bulbo olfatorio, amígdala, hipocampo, corteza frontal) podría desempeñar un papel modulador sobre las acciones de la dopamina en esta región. Este efecto es antagonizado por la clozapina, pero no por otros antipsicóticos, por lo que se hipotetiza que el citado bloqueo 5HT₃ pueda constituir una aportación a la eficacia antipsicótica diferencial de la clozapina (Wang y cols., 1994). Sin embargo, los estudios clínicos realizados con ondansetron o zacopride arrojan resultados inconcluyentes (Fleischhaker, 1995), lo que hace pensar que el bloqueo aislado del receptor 5HT₃ no es suficiente para obtener eficacia antipsicótica. De hecho, en la actualidad no se están desarrollando antipsicóticos con acción específica de bloqueo 5HT₃.

Algunos estudios señalan la existencia de un incremento de receptores 5HT_{1A} en la corteza prefrontal y temporal de pacientes esquizofrénicos (Deakin y cols., 1989). Este dato ha hecho pensar en la posibilidad de que los citados recep-

tores podrían actuar, de forma cooperativa, en la regulación de la transmisión cortical glutamatérgica, restaurando la posible disfunción de este sistema en la esquizofrenia (Carlsson y Carlsson, 1990). En este sentido, es señalable que los antipsicóticos habitualmente no se fijan sobre este receptor, excepción hecha de la clozapina, que lo hace a concentraciones superiores a las plasmáticas, si bien queda por resolver la importancia de las concentraciones plasmáticas en el efecto de algunos agentes que actúan sobre el SNC (Brunello y cols., 1995). En cualquier caso, es significativo que de los agentes antipsicóticos actualmente en estudio no exista ninguno en el que se explore la capacidad antagonista sobre este receptor como posible efecto antipsicótico.

La reciente clonación de receptores 5HT₆, emparentados farmacológicamente con el 5HT₂, su presencia preferencial en núcleo estriado y la observación de que la clozapina y otros presuntos agentes atípicos (olanzapina, zotepina, clorotepina, risperidona) exhiben, al contrario de lo observado con los neurolépticos clásicos, una alta afinidad por estos receptores han hecho pensar en la posibilidad de que el receptor 5HT₆ pueda contribuir a la carencia de efectos extrapiramidales observados con estos antipsicóticos (Roth y cols., 1994). De igual modo, se postula un papel antipsicótico mediado por acción sobre el receptor 5HT₇, debido a la capacidad de fijarse diversos neurolépticos sobre éstos (Brunello y cols., 1995). De momento estos datos no revisten interés suficiente como para que, a nivel industrial, se trabaje en estos mecanismos.

PERFIL RECEPTORIAL COMO BASE DE ATIPICIDAD ANTIPSICÓTICA

Una interesante cuestión planteada, tanto por clínicos como por investigadores básicos, es si la atipicidad de un neuroléptico viene avalada por un perfil receptorial determinado. La respuesta parece ser negativa, ya que hay agentes

atípicos muy selectivos, como el remoxipride por el receptor D₂ y otros, carentes por completo de selectividad, como la clozapina, que se une a una amplísima variedad de receptores de neurotransmisores. Por tanto, la atipicidad de un neuroléptico no puede ser achacada a una acción selectiva sobre un determinado tipo de receptor. Además, los antipsicóticos de uso habitual en clínica no gozan de la suficiente selectividad receptorial como para poder implicar las características de atipicidad a un receptor específico.

De hecho, cada vez con mayor frecuencia, se piensa que, en contra de la hipótesis de selectividad propugnada hace algunos años como sinónimo de eficacia y mejor tolerancia en distintos campos terapéuticos, la eficacia de clozapina se deba a su falta de limpieza bioquímica. Utilizando un símil musical (Stahl, 1997), se ha pasado de la clásica melodía del receptor D₂ a lo que podría considerarse una cacofonía, por el martilleo de receptores serotoninérgicos, histaminérgicos, colinérgicos, adrenérgicos, etc. Sin embargo, en el caso de la clozapina todos estos mecanismos parecen haber constituido una bella orquesta que mejora la eficacia de los antipsicóticos clásicos. Desde luego, existen algunas notas desafinadas, como el aumento de peso o la sedación, y también tonos disonantes más serios, como la agranulocitosis o las convulsiones, pero ello no empaña la sinfonía de eficacia sobre la sintomatología negativa, la disfunción cognitiva, los síntomas positivos resistentes, o la melodía que impide la cuesta abajo del progresivo deterioro social que muchos pacientes experimentan. Será necesario, siguiendo la opinión de Stahl (1997), escuchar con atención como interpretan su melodía los nuevos y futuros antipsicóticos.

Entre los múltiples receptores que bloquea el antipsicótico atípico por excelencia, la clozapina se encuentra el 5HT₂ y, en menor medida, el D₂. Esta es una característica común para muchos de los nuevos antipsicóticos atípicos, como hemos comentado anteriormente, tanto de los ya introducidos en clínica como los que se encuentran en fase de

experimentación. De hecho, salvo excepciones como la de autores del prestigio de Gerlach y Casey (1994), que señalan que *"esta teoría no ha sido nunca probada y puede llegar a ser uno de los grandes mitos de esta década"* casi nadie duda que el duto 5HT₂/D₂ es un componente muy deseable en la orquesta de los antipsicóticos atípicos.

Además, existen diversos estudios en los que se pone de manifiesto que una característica común de distintos neurolepticos atípicos utilizados en clínica, o a nivel experimental, es que exhiben una mayor afinidad por el receptor 5HT₂ que por los receptores D₂ (Stockmeier y cols., 1993) (Fig. 16).

De igual manera, la risperidona, nuevo antipsicótico dotado de algunas características de atipicidad, bloquea igualmente el citado receptor serotoninérgico, así como el D₂, aunque en este caso con mayor intensidad que la clozapina. La olanzapina, antipsicótico atípico de reciente introducción en terapéutica, presenta un perfil experimental y receptorial muy parecido al de la clozapina. Por tanto, cobra cada vez más prestigio la hipótesis que achaca la atipicidad antipsicótica a la capacidad que presentan ciertos agentes de exhibir una mayor afinidad por el receptor 5HT₂ que por los receptores D₂ (Brunello y cols., 1995).

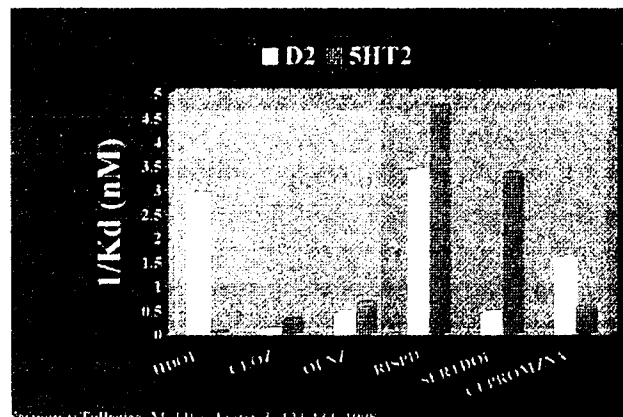


Fig. 16. Capacidad bloqueante de antipsicóticos sobre receptores humanos clonados D₂ y 5HT₂ independientes del radioligando empleado.

Algunos autores han postulado que el citado duto 5HT₂ > D₂ es el responsable del efecto de los antipsicóticos atípicos frente a la sintomatología negativa de la enfermedad y de la menor incidencia de efectos extrapiramidales que exhiben estos agentes. Pese a ser este un fenómeno muy presente en los agentes atípicos, sustanciar esta hipótesis con fármacos tan carentes de selectividad como la clozapina, la risperidona o la olanzapina, que, además de bloquear los receptores comentados, actúan también sobre los de otros neurotransmisores, es dificultoso.

No obstante, y después de una década de análisis de la fijación de los antipsicóticos a estructuras cerebrales, mediante técnicas de neuroimagen, autores con un prestigio científico en este campo, como Kapur (1998), llegan a las siguientes conclusiones: todos los antipsicóticos atípicos que disponemos en clínica exhiben mayor capacidad para bloquear receptores 5HT₂ que D₂. Sin embargo, las diferencias entre ellos se centran en la capacidad de bloqueo de receptores D₂. Así, mientras que la risperidona se encuentra en el rango de bloqueo D₂ parecido al de los agentes típicos (> 60%), la clozapina lo hace en menor medida (< 60%). Además, aquellos antipsicóticos con capacidad de bloqueo 5HT₂ y D₂ pierden parte de su atipicidad si son empleados a dosis en las que los receptores D₂ se ocupan en un porcentaje superior al 80%. Este puede ser el caso de la risperidona cuando se emplea a dosis superiores a los 6 mg/día. Basándose en estas premisas, los agentes antipsicóticos pueden considerarse como típicos cuando exhiben una alta capacidad de bloqueo D₂ y escasa afinidad 5HT₂. La risperidona sería considerada con alta capacidad D₂ y 5HT₂, perteneciendo al grupo de atípicos a dosis bajas, mientras que la clozapina, con baja capacidad D₂ y alta 5HT₂, sería considerada como prototipo de agentes atípicos (Fig. 17).

No sabemos como estos nuevos conceptos, nacidos a la luz de las nuevas técnicas de neuroimagen, podrán influir en el diseño y desarrollo de nuevos agentes antipsicóticos, ha-

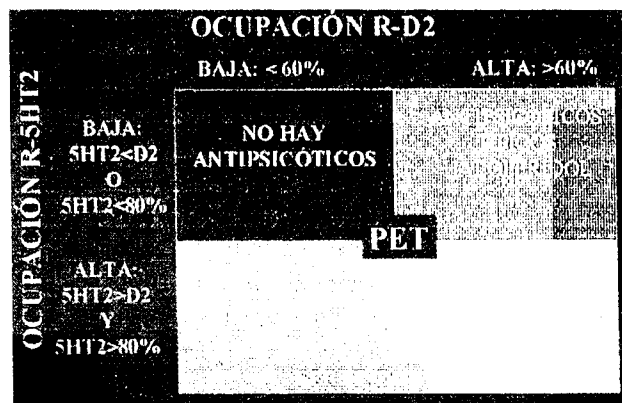


Fig. 17. Hipótesis de atipicidad relacionada con la afinidad por receptores 5HT₂ vs D₂.

bida cuenta que la hipótesis tiene sus limitaciones. La mayor limitación viene dada porque las técnicas de neuroimagen sólo permiten el estudio de determinados receptores y estamos refiriéndonos a fármacos pocos limpios receptorialmente.

Además, con estas técnicas nos quedamos en la superficie de la célula y desconocemos los cambios intracelulares que suceden, en definitiva responsables de los efectos a medio-largo plazo, consecuentes a la actuación sobre diferentes receptores (Kapur, 1998).

LA EXPLORACIÓN DE MECANISMOS EXTRADOPAMINÉRGICOS/EXTRASEROTONINÉRGICOS COMO BASE PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS AGENTES ANTIPSICÓTICOS

En la actualidad, la mayoría de agentes antipsicóticos en fase de desarrollo clínico exploran mecanismos dopaminérgicos aislados o en asociación a mecanismos serotoninérgicos. A nivel preclínico, sin embargo, se estudian también agentes que actúan sobre el funcionalismo colinérgico o noradrenérgico, si bien estos aún no han llegado a la explora-

ción clínica. En realidad, estas estrategias se basan en seleccionar algún receptor «marcado» por la clozapina e intentar sintetizar antagonistas o agonistas selectivos del mismo con el fin de definir su poder antipsicótico. Hasta el momento, esta aproximación ha tenido escaso éxito, excepción hecha del diseño vía D₂/5HT₂, pero ha permitido identificar una serie de sistemas candidatos para la investigación y desarrollo de futuros antipsicóticos, así como para avanzar en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de los trastornos psicóticos.

En línea con lo comentado, se han explorado *mecanismos colinérgicos* teniendo en cuenta la capacidad de la clozapina de interactuar con receptores muscarínicos M₁ (Bal-den y cols., 1992), al igual que sucede con la olanzapina. Así, se sabe que algunas vías dopaminérgicas, como la A9 y A10, son activadas por mecanismos colinérgicos. De hecho, la activación de tractos colinérgicos 5 y 6 y la administración de agentes anticolinérgicos que bloquean receptores M₅ y M₂ agravan algunos síntomas esquizofrénicos. Por el contrario, algunos agentes con actividad agonista selectiva M₁ presentan actividad antipsicótica (Tollefson, 1996). Sin embargo, diferentes experimentos realizados adicionando agentes que modifican el funcionalismo colinérgico a antipsicóticos clásicos indican que no se consiguen los efectos terapéuticos observados con la clozapina, por lo que se cuestiona si la actividad anticolinérgica observada con este antipsicótico participa, de forma significativa, en sus efectos terapéuticos (Meltzer y Nash, 1991; Brunello y cols., 1995).

En algunas esquizofrenias se ha detectado una *disfunción noradrenérgica* caracterizada por pérdida de fibras catecolaminérgicas junto con una alteración de los niveles de tirosin-hidroxilasa. Por otra parte, se ha observado que la clozapina eleva los niveles de noradrenalina y que la adición de prazosin, una antagonista de receptores α_1 -adrenérgicos, a haloperidol induce, en experimentación animal, efectos electrofisiológicos y bioquímicos comparables a los observa-

dos con la clozapina. Además, es conocida la capacidad exhibida por algunos antipsicóticos (sertindol, risperidona, clorpromazina, clozapina y tioridazina) de bloquear receptores α_2 -adrenérgicos, lo que parece explicar su potencialidad para producir efectos cardiovasculares, ortostatismos y sedación que, si bien en casos agudos puede resultar beneficiosa, en tratamientos crónicos reduce la calidad de vida, aumenta el retraso motor y puede contribuir a agravar la sintomatología negativa de la esquizofrenia. Por otra parte, se desconoce si el bloqueo de estos receptores, que, en experimentación animal imita los efectos de clozapina, puede contribuir de forma positiva al abordaje clínico de la esquizofrenia (Jackson y cols., 1994).

De igual modo, los neurolépticos son también capaces de bloquear receptores α_2 -adrenérgicos. La risperidona es el bloqueante α_2 más potente, seguido de la clozapina. Por el contrario, el haloperidol carece prácticamente de afinidad por receptores α_2 -adrenérgicos. La capacidad de bloquear receptores α_2 -adrenérgicos ha llevado a postular la posibilidad de que éste sea un mecanismo implicado en algunos de los efectos observados con los antipsicóticos atípicos (Nutt, 1994). El hecho de que el bloqueo α_2 facilite la liberación de dopamina en el núcleo estriado podría contrarrestar los efectos adversos secundarios al bloqueo D_2 en esta zona. Sin embargo, por el momento no conocemos agentes en desarrollo que exploren este mecanismo.

La afinidad de los antipsicóticos por receptores de *histamina* es variable. Así, agentes como el haloperidol o el remoxipride no se fijan sobre los receptores H_1 , mientras que la clozapina lo hace con una mayor afinidad que por otros receptores catecolaminérgicos (Moore y cols., 1993). Las propiedades sedantes de la clozapina se deben, en parte, a esta capacidad de bloqueo de receptores H_1 .

Sin embargo, recientemente se ha despertado un gran interés sobre la relación entre la histamina y la esquizofrenia, en concreto en la posibilidad de que el bloqueo de recep-

tores H_2 se acompañe de efecto antipsicótico. Una vez más, la observación casual de un hecho abre las puertas a posibilidades terapéuticas; en este caso, la observación de un paciente esquizofrénico ulceroso tratado con famotidina que mejoró de forma llamativa de su sintomatología negativa y positiva (Kaminsky y cols., 1990), ha llevado a pensar en la posibilidad de la participación de la histamina en la fisiopatología de la esquizofrenia. En al menos tres trabajos clínicos abiertos, la famotidina en asociación con un antipsicótico convencional ha mostrado eficacia terapéutica (Deutech y cols., 1997). Sin embargo, en sólo uno de los cinco pacientes tratados en el estudio de Whiteford y cols. (1995) los resultados fueron positivos, por lo que es necesario realizar ensayos controlados hasta conocer con exactitud las posibilidades terapéuticas del bloqueo H_2 .

El posible papel de los receptores H_2 en la esquizofrenia se basa, además de en los datos clínicos comentados, en la observación de la existencia de terminales histaminérgicas nacies en el hipotálamo posterior que inervan algunas zonas relacionadas con la fisiopatología de la esquizofrenia. Además, se han detectado niveles elevados de histamina en LCR de esquizofrénicos y alteraciones selectivas en receptores histaminérgicos en estudios *postmortem* de pacientes esquizofrénicos. Por último, estudios genéticos indican una alteración en el gen del receptor H_2 . Todos estos hechos avalan una posible disfunción histaminérgica en la génesis de la esquizofrenia (Dentsch y cols., 1997).

Además de todos los mecanismos comentados, la investigación en el campo de los antipsicóticos se ha desarrollado también explorando vías que escapan al espectro de la clozapina. Estos mecanismos incluyen la exploración de agentes que actúan sobre receptores sigma, sobre el complejo receptorial NMDA, la neurotensina, la neurokinina, el GABA, la colecistokinina e incluso sobre activadores de canales de potasio-calcio dependientes. Algunos de estos mecanismos se comentan a continuación.

El *receptor sigma* (σ) fue definido para explicar los efectos psicotomiméticos de ciertos opiáceos que, en cierta medida se parecían a algunos síntomas observados en la esquizofrenia. Algunos agentes antipsicóticos, como el haloperidol o el remoxipride, muestran afinidad por este receptor (Bowen y cols., 1990). Sin embargo, existen dudas sobre el papel funcional del receptor σ , o si se comporta como un mero aceptor, ya que existen sustancias con alta afinidad por él, como algunos antidepresivos que carecen de actividad antipsicótica (Jackson y cols., 1993). Un reciente estudio, en el que se administró BMY-14802, sustancia dotada de propiedades antagonistas del receptor sigma, aunque compartidas con un cierto agonismo de receptores 5HT_{2A}, produjo, en algunos pacientes, una mejoría global leve o moderada, además de una mejoría en la sintomatología extrapiramidal. Sin embargo, los autores concluyen que los resultados del estudio no ofrecen evidencias de que BMY-14802 ofrezca una eficacia clínica significativa (Gewirtz y cols., 1994). Por otro lado, carecemos de sustancias completamente selectivas para poder determinar con exactitud el papel que desempeña el receptor σ en el efecto antipsicótico y en la fisiopatología de la esquizofrenia.

Algunos datos recientes han estimulado el estudio del papel de los *aminoácidos excitatorios* en la fisiopatología y tratamiento de la esquizofrenia. Desde principios de los años ochenta se ha postulado la existencia de un déficit en la transmisión glutamatérgica en la esquizofrenia (Kim y cols., 1980), que podría ser responsable de un desbalance dopaminérgico en los núcleos accumbens y estriado (Carlsson y Carlsson, 1990). Distintos hechos avalan esta hipótesis. La fenciclidina, agente que bloquea el canal iónico del subtipo de receptor glutámico del NMDA, provoca efectos psicomiméticos comparables a los de la sintomatología positiva y negativa de la esquizofrenia. Además, tres antagonistas competitivos del receptor NMDA, CPP, CPP-ene y CGS-19755, que actúan fuera del *locus* de reconocimiento de la fencicli-

dina, producen una reacción psicótica similar a la de este agente (Fig. 13). Por otra parte, el daño cerebral provocado por sustancias que provocan una hipofunción del receptor NMDA es antagonizado farmacológicamente por una serie de fármacos, hecho que abre la posibilidad de desarrollar agentes antipsicóticos que actúen a través de estos mecanismos. Entre estos agentes se encuentran antagonistas muscarínicos, fármacos como las benzodiazepinas o los barbitúricos que potencian mecanismos gabérgicos, antagonistas de receptores σ , agonistas α_2 -adrenérgicos, antagonistas glutamatérgicos, antipsicóticos típicos (haloperidol, tioridazina, loxapina) y atípicos (clozapina, fluperlapina, olanzapina) (Olney y Farber, 1995).

Los datos expuestos, junto con una extensa bibliografía que soporta el papel de anomalías receptoriales NMDA en la esquizofrenia (Catts y cols., 1997) han llevado al estudio de las posibles dianas terapéuticas sobre el receptor NMDA. El complejo receptorial del NMDA es complicado, ya que presenta muchos *locus* modulatorios: un *locus* para el NMDA, un punto modulador para el zinc, dos *locus* situados en el ionóforo, uno para magnesio y otro para fenciclidina, una estructura moduladora para poliamina y un *locus* para glicina. El *locus* para el glutamato o NMDA no parece una diana terapéutica adecuada, ya que los agonistas se comportan como potentes neurotoxinas (Olney, 1989). Las poliaminas son moléculas endógenas que aumentan de forma moderada la actividad glutamatérgica, pero que no parecen capaces de corregir la hipofunción NMDA sin provocar excitotoxicidad; la espermina y la espermidina inhiben la hiperactividad dopaminérgica mesolímbica inducida por anfetamina, sin afectar la estriatal (Hirsch y cols., 1987), lo que abre la posibilidad para encontrar derivados de uso clínico (Ishimaru y Toru, 1997). Otra línea de interés terapéutico sería la consecución de compuestos que bloquearan el *locus* de fenciclidina, en especial si la hipoactividad glutamatérgica está causada, como se ha postulado, por ligandos endógenos con

actividad fenciclidinmimética. En este sentido, el metapht antagoniza la conducta inducida por fenciclidina en la rata pero su toxicidad impide su empleo clínico (Koeck y cols., 1986). En el futuro, el desarrollo de antagonistas de fenciclidina, así como el desarrollo de agentes moduladores de los *locus* de zinc y magnesio, podría aumentar el arsenal terapéutico antipsicótico no convencional.

De momento, la diana más prometedora para corregir la hipofunción NMDA existente en la esquizofrenia es el *locus* de glicina. La activación de este *locus* es un requisito indispensable para la función del receptor NMDA (Kleckner y Dingledine, 1988; Baron y cols., 1990). Un agonista del *locus* de glicina en el complejo NMDA es el L-701324 (MSD), que carece de efecto sobre la prolactina, hecho indicativo de que no actúa de forma directa sobre mecanismos dopaminérgicos y está dotado de propiedades antipsicóticas experimentales, se encuentra en estudio (Cheung, 1998). Recientemente, se han realizado estudios clínicos empleando glicina, milacemida o d-cicloserina, de forma conjunta o sustituyendo a neurolepticos, con el fin de potenciar la función del NMDA, activando el *locus* modulador de la glicina. El tratamiento coadyuvante con glicina se mostró moderadamente eficaz y mejoró de forma significativa la sintomatología negativa en un estudio controlado frente a placebo. Los resultados con milacemida o d-cicloserina no fueron concluyentes. En cualquier caso, se abre una vía de investigación que requiere estudios controlados con agonistas puros del *locus* de glicina, así como explorar otros *locus* del complejo receptorial NMDA (Ishimaru y Toru, 1997).

La *colecistokinina* (CKK) es un neuropéptido colocalizado en neuronas glutamatérgicas y que se encuentra deficitario en las proyecciones eferentes del hipocampo de pacientes esquizofrénicos, habiéndose pensado en la posibilidad de usar agentes que actúen sobre estos receptores como posibles antipsicóticos. De hecho, estudios en fibroblastos con expresión de receptores dopaminérgicos humanos indican la

posibilidad de modular la afinidad del receptor D₂ mediante la estimulación de receptores CCK-B (Dasgupta y cols., 1996). Siguiendo esta línea se ha observado que la proglumida, antagonista no selectivo de receptores CCK, es capaz de potenciar la «inhibición latente» en la rata, hecho indicativo de una interacción entre sistemas CCK y dopaminérgicos *in vivo*, lo que permite abrir una nueva vía de investigación de agentes antipsicóticos (Grace y cols., 1998).

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC y mantiene una relación funcional importante con la dopamina y el glutamato en diversos modelos animales. En este sentido, algunos agentes gabamiméticos provocan efectos psicóticos más parecidos a los esquizofrénicos que los provocados por los antagonistas NMDA. Además, en estudios *postmortem* se ha podido detectar un déficit gabérgico en pacientes esquizofrénicos. Pese a estos datos que hablan de la implicación del GABA en la fisiopatología de la esquizofrenia, los fármacos que actúan a través de mecanismos gabérgicos resultan ineficaces como antipsicóticos (Weinberger, 1997).

La *neurotensina* es un neuropéptido que coexiste en la vía mesolímbica con la dopamina y que exhibe propiedades prodopaminérgicas en núcleo accumbens (Feifel y cols., 1997). Investigaciones preclínicas ponen de manifiesto que algunos neurolepticos típicos elevan los niveles de neurotensina en diversas áreas cerebrales, como en el núcleo caudado y accumbens. Por el contrario, la clozapina incrementa los citados niveles sólo en el núcleo accumbens, sin afectar al caudado. Este hecho puede contribuir a destacar el perfil diferencial de clozapina (Brunello y cols., 1995).

Estudios clínicos han demostrado niveles inferiores de neurotensina en LCR de pacientes esquizofrénicos comparados con los controles (Manberg y cols., 1983), existiendo una correlación entre estos niveles y la psicopatología (Garver y cols., 1991). Además, la mejoría sintomatológica, especialmente la negativa, tras tratamiento antipsicótico, guardó

una correlación positiva con el incremento de niveles de tri-decapéptido en LCR (Sharma y cols., 1997). Los datos comentados hablan a favor de una posible participación de la neurotensina en la fisiopatología de la esquizofrenia y en el mecanismo de acción antipsicótico de los neurolepticos y abren una vía nueva para el estudio de nuevos agentes. En este sentido, se ha comprobado que el CI-943, fármaco con propiedades neurolepticas experimentales y que no actúa sobre ningún subtipo de receptor dopaminérgico, eleva los niveles de neurotensina en núcleo accumbens y caudado, lo que podría explicar las acciones experimentales comentadas (Liegeois y cols., 1995). Los datos analizados hacen pensar que la modulación de la neurotensina puede ser una nueva vía estratégica para el desarrollo farmacológico de nuevos agentes antipsicóticos.

Desde la confirmación de la existencia de *óxido nítrico* (NO) en el SNC, el sistema L-arginina-NO-GMPc ha sido ampliamente estudiado y caracterizado (Bruhwyler y cols., 1993). Su participación en procesos degenerativos cerebrales y epilépticos es conocida. Recientemente se piensa que este sistema puede desempeñar un papel en la patología psiquiátrica (especialmente en la ansiedad, la esquizofrenia y los trastornos afectivos), donde se estudia su papel fisiopatológico y, consecuentemente, su posible implicación terapéutica (Harvey, 1996). Algunos datos hablan a favor de la posible participación del NO en el efecto terapéutico de los antipsicóticos. Se sabe que el NO facilita la liberación de dopamina, mientras que los antipsicóticos clásicos inhiben *in vitro* la activación de NO-sintetasa y la síntesis del GMPc (Hu y cols., 1994), fenómeno inverso a lo que sucede *in vivo* en el tratamiento crónico con antipsicóticos. Pero quizá donde más trascendencia presente el NO es en su relación con el receptor NMDA. En efecto, este receptor es un poderoso estimulante de la vía NO-GMPc que, como hemos comentado, está implicada en la fisiopatología de la esquizofrenia (Harvey, 1996).

Finalmente, los recientes y futuros avances dentro del campo de la *farmacología molecular* podrán, posiblemente, controlar productos intracelulares, como *c-fos* y *c-jun*, que participan en la expresión génica celular supuestamente alterada en la esquizofrenia. En este sentido, se sabe que la clozapina produce un perfil inmunoreactivo de *c-fos* diferenciable del observado con antipsicóticos clásicos. Se ha postulado que este perfil podría servir de guía para desarrollar otros agentes antipsicóticos atípicos. Así es conocido que el perfil de olanzapina en la expresión regional de *c-fos* se diferencia del de clozapina en la capacidad de aquella de actuar, a dosis altas, sobre el núcleo estriado dorsolateral, hecho indicativo de posibles efectos de tipo extrapiramidal (Robertson y Fibiger, 1996). Un hecho indicativo de la complejidad de las interacciones entre neurotransmisores y su traducción a nivel intracelular viene dado por la reciente creación, por parte de las universidades de Strathclyde y Glasgow y la compañía farmacéutica Yoshitomi, de un instituto de neurociencias para investigar los mecanismos neuroquímicos intracelulares responsables de la esquizofrenia (Cheung, 1998).

BIBLIOGRAFÍA

- ÁLAMO, C., y CUENCA, E.: «¿Avalancha de psicofármacos en la década del cerebro?». *Arch. Neurobiol.*, 1995; 58: 337-339.
- ÁLAMO, C., y LÓPEZ-MUÑOZ, F.: «Aspectos neurofarmacológicos de la dependencia a opiáceos». En: A. Valbuena y C. Alamo (eds.), *Avances en toxicomanías y alcoholismo*. Alcalá de Henares: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Alcalá, 1996; pp. 39-56.
- ÁLAMO, C.; LÓPEZ-MUÑOZ, F., y CUENCA, E.: «Agentes antipsicóticos (neurolepticos)». En: G. Gómez-Jarabo (ed.), *Farmacología de la conducta*. Madrid: Editorial Síntesis S.A., 1997; pp. 219-245.

- ÁLAMO, C.; LÓPEZ-MUÑOZ, F., y CUENCA, E.: «Impacto de los ISRS en la terapéutica psiquiátrica: Patrones de empleo y prescripción». *Psicopatología*, 2000; 20: 63-101.
- ALTAR, C. A.: «Neurotrophins and depression». *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999; 20: 59-61.
- ANDREASEN, N. C.: «The mechanisms of schizophrenia». *Curr. Opinion Neurobiol.*, 1994; 4: 245-251.
- AVISSAR, S.; NECHAMKIN, Y.; ROITMAN, G., *et al.*: «Dynamics of ECT normalization of low G protein function and immunoreactivity in mononuclear leukocytes of patients with major depression». *Am. J. Psychiatry*, 1998; 155: 666-671.
- BARDEN, N.: «Modulation of glucocorticoid receptor gene expression by antidepressant drugs». *Pharmacopsychiatry*, 1996; 29: 12-22.
- BERMAN, R. M.; CAPPIELLO, A.; ANAD, A., *et al.*: «Antidepressant effects of ketamine in depressed patients». *Biol. Psychiatry*, 2000; 47: 351-354.
- BLANDINA, P.; GOLDFARB, J., y GREEN, J. P.: «Activation of a 5-HT₂ receptor releases dopamine from rat striatal slices». *Eur. J. Pharmacol.*, 1988; 155: 349-350.
- BLIER, P., y DE MONTIGNY, C.: «Current advances and trends in the treatment of depression». *Trends Pharmacol. Sci.*, 1994; 15: 220-226.
- BODKIN, J. A.; ZORNBERG, G. L., y LUKAS, S. E.: «Buprenorphine treatment of refractory depression». *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1995; 15: 549-567.
- BOLDEN, C.; CUSACK, B., y RICHELSON, E.: «Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992; 260: 576-580.
- BOURIN, M., y BAKER, G. B.: «Do G proteins have a role in antidepressant actions?». *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1996; 6: 49-53.
- BOWEN, W. D.; MOSES, E. L.; TOLENTINO, P. J., y WALKERS, J. M.: «Metabolites of haloperidol display preferential activity at sigma receptors compared to dopamine D₂ receptors». *Eur. J. Pharmacol.*, 1990; 117: 111-118.
- BRANDOLI, C.; SANNA, A.; DE BERNARDI, M. A., *et al.*: «BDNF and basic fibroblast growth factor downregulated NMDA receptor function in cerebellar granule cells». *J. Neurosci.*, 1998; 18: 7953-7961.
- BRUNELLO, N., y RACAGNI, G.: «Rationale for the development of noradrenaline reuptake inhibitors». *Hum. Psychopharmacol.*, 1998; 13: S13-S19.
- BRUNELLO, N.; PÉREZ, J.; TINELLI, D., *et al.*: «Biochemical and molecular changes in rat cerebral cortex after chronic antidepressant treatment». *Pharmacol. Toxicol.*, 1990; 66: 112-120.
- BRUNELLO, N.; MASOTTO, C.; STEARDO, L., *et al.*: «New insights into the biology of schizophrenia through the mechanism of action of clozapine». *Neuropsychopharmacology*, 1995; 13: 177-213.
- BUCLEY, P. F.: «New dimensions in the pharmacologic treatment of the schizophrenia and related psychoses». *J. Clin. Pharmacol.*, 1997; 37: 363-378.
- BUNNEY, W. E., y DAVIS, J.: «Norepinephrine in depressive reactions: a review». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1965; 13: 483-494.
- CALLAWAY, E.: «Buprenorphine for depression: the unadoptable orphan». *Biol. Psychiatry*, 1996; 39: 989-990.
- CARLSSON, M., y CARLSSON, A.: «Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia: implications for schizophrenia and Parkinson's disease». *Trends Neurosci.*, 1990; 13: 272-276.
- CATTS, S. V.; WARD, P. B.; LLOYD, A., *et al.*: «Molecular biological investigations into the role of the NMDA receptor in the pathophysiology of schizophrenia». *Aust. New Zealand J. Psychiatry*, 1997; 31: 17-26.
- CHEN, A. C.; SHIRAYAMA, Y.; SHIN, K. H., *et al.*: «Expression of the cAMP response element binding protein (CREB) in

- hippocampus produces an antidepressant effect». *Biol. Psychiatry*, 2001; 49: 753-762.
- CHEN, B.; DOWLATSHABI, D.; MACQUEEN, G. M., *et al.*: «Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication». *Biol. Psychiatry*, 2001; 50: 260-265.
- CHEUNG, C. W.: «Latest trends in schizophrenia». *Pharmaprojects Magazine*, 1998 May; 13-16.
- CONDORELLI, D. F.; DELL'ALBANI, P.; MUDO, G., *et al.*: «Expression of neurotrophins and their receptors in primary astroglial cultures: induction by cAMP-elevating agents». *J. Neurochem.*, 1994; 63: 509-516.
- COPPEN, A.: «The biochemistry of affective disorders». *Br. J. Psychiatry*, 1967; 113: 1237-1264.
- COWARD, D. M.: «The pharmacology of clozapine-like, atypical antipsychotics». En: T. R. E. Lamer (ed.), *Antipsychotics drugs and their side effects*. Londres: Academic Press, 1993; pp. 27-44.
- CUENCA, E.; ÁLAMO, C., y LÓPEZ-MUÑOZ, F.: «Aspectos farmacológicos de los nuevos antidepresivos y su implicación en el tratamiento de la depresión». *Revista Española de Psiquiatría (CD-ROM)*, 2000; 1: 1-21.
- DAHMEN, N.; FEHR, CH.; REUSS, S., y HIEMKE, CH.: «Stimulation of immediate early gene expression by desipramine in rat brain». *Biol Psychiatry* 42: 317-323, 1997.
- DASGUPTA, S.; LI, X. M.; JANSSON, A., *et al.*: «Regulation of dopamine D₂ receptor affinity by cholecystokinin octapeptide in fibroblast cells cotransfected with human CCKB and D₂₁ receptor cDNAs». *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1996; 36: 292-299.
- DEAKIN, J. F. W.; SLATER, P.; SIMPSON, M. C. D., *et al.*: «Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia». *J. Neurochem.*, 1989; 52: 1781-1786.
- DEUTSCH, S. I.; ROSSE, R. B., y SCHWARTZ, B. L.: «Histamine H₂ receptor antagonists in schizophrenia, rationale for use and therapeutic potential». *CNS Drugs*, 1997; 8: 276-284.
- DILDY, J. E., y LESLIE, S. W.: «Ethanol inhibits NMDA induced increases in free intracellular Ca⁺⁺ in dissociated brain cells». *Brain Res.*, 1989; 499: 383-387.
- DOWLATSHABI, D.; MACQUEEN, G. M.; WANG, J. F., y YOUNG, L. T.: «Increase temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression» (letter). *Lancet*, 1998; 352 (9142): 1754-1755.
- DUMAN, R. S.: «Molecular and cellular determinants of stress and antidepressant treatment». En: *Cerebral signal transduction: from first to fourth messengers*. Totowa, N.: Ed M.E.A. Reith Humana Press Inc., 2000; pp. 223-247.
- DUMAN, R. S.; VAIDYA, V. A.; NIBUYA, M., *et al.*: «Stress, antidepressant treatments, and neurotrophic factors: molecular and cellular mechanisms». *Neuroscientist*, 1995; 1: 355-360.
- DUMAN, R. S.; HENINGER, G. R., y NESTLER, E. J.: «A molecular and cellular theory of depression». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1997; 54: 597-606, 1997.
- FARDE, L.; PAULI, S.; HALL, H., *et al.*: «Stereoselective binding of [¹¹C]-raclopride in living human brain: a search for extra-striatal central D₂-dopamine receptors by PET». *Psychopharmacology (Berlín)*, 1988; 94: 471-478.
- FARDE, L.; WIESEL, F. A.; NORDSTROM, A. L., y SEDVALL, G.: «D₁- and D₂-dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics». *Psychopharmacology (Berlín)*, 1989; 99: S28-S31.
- FARDE, L.; NORDSTROM, A. L.; WIESEL, F. A., *et al.*: «Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal effects». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1992; 49: 538-544.
- FEIFEL, D.; REZA, T. L., y ROBECK, S. L.: «Pro-dopamine effects of neurotensin on sensorimotor gating deficits». *Peptides*, 1997; 18: 1457-1460.
- FLEISCHACKER, W. W.: «New drugs for the treatment of schizophrenic patients». *Acta Psychiat. Stand.*, 1995; 91 (supl. 388): 24-30.

- FUJIMAKI, K.; MORINOBU, S., y DUMAN, R. S.: «Administration of a cAMP phosphodiesterase 4 inhibitor enhances antidepressant-induction of BDNF mRNA in rat hippocampus». *Neuropsychopharmacology*, 2000; 22: 42-51.
- GARVER, D. L.; BISSETTE, G.; YAO, J. K., y NEMEROFF, C. B.: «CSF neurotensin concentrations in psychosis: relationship to symptoms and drug response». *Am. J. Psychiatry*, 1991; 148: 485-488.
- GERLACH, J., y CASEY, D. E.: «Drug treatment of schizophrenia: Myths and realities». *Curr. Opin. Psychiatry*, 1994; 7: 65-70.
- GEWIRTZ, G. R.; GORMAN, J. M.; VOLAVKA, J., *et al.*: «BMV 14802, a sigma receptor ligand for the treatment of schizophrenia». *Neuropsychopharmacology*, 1994; 10: 37-40.
- GHOSH, A., y GREENBERG, M. E.: «Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences». *Science*, 1995; 268: 239-247.
- GHOSH, A.; CARNAHAN, J., y GREENBERG, M. E.: «Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons». *Science*, 1994; 263: 1618-1623.
- GIBERT-RAHOLA, J.; TEJEDOR REAL, P., y MICÓ, J. A.: «Inhibidores del catabolismo de las encefalinas: una nueva perspectiva en el tratamiento de los trastornos afectivos». *Psiquiatría Biol.*, 1995; 2: 13-23.
- GOULD, E.; REEVES, A. J., y GRAZIANO, M. S. A.: «Neurogenesis in the neocortex of adult primates». *Science*, 1999; 286: 548-552.
- GRACEY, D. J.; BELL, R.; KING, D. J., *et al.*: «Enhancement of latent inhibition in the rat by the CCK antagonist proglumide». *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1998; 59: 1053-1059.
- HACKSELL, U.; JACKSON, D. M., y MOHELL, N.: «Does the dopamine receptor subtype selectivity of antipsychotic agents provide useful leads for the development of novel therapeutic agents?». *Pharmacol. Toxicol.*, 1995; 76: 320-324.
- HEIM, C., y NEMEROFF, C. B.: «The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysio-

logy of anxiety and affective disorders». *Soc. Biol. Psychiatry*, 1999; 46: 1-15.

- HIRSCH, S.; RICHARDSON-ANDREWS, R.; COSTALL, B., *et al.*: «The effects of some polyamines on putative behavioural indicators of mesolimbic versus striatal dopaminergic function». *Psychopharmacology*, 1987; 93: 101-104.
- HU, J.; LEE, J. H., y EL-FAKAHANY, E.: «Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by antipsychotic drugs». *Psychopharmacology*, 1994; 114: 161-166.
- HUTTUNEN, M. O.: «Introduction on the serotonin-dopamine antagonist concept». *Abstract of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress*. Washington, 1994.
- ISHIMARU, M. T., y TORA, M.: «The glutamate hypothesis of schizophrenia, therapeutic implications». *CNS Drugs*, 1997; 7: 47-67.
- JACKSON, D. M.; MOHELL, N.; BENGTSSON, A., y MALMBERG, A.: «What are atypical neuroleptics and how do they work?». En: N. Brunello, J. Mendlewicz y G. Racagni (eds.), *New generation of antipsychotic drugs: Novel mechanisms of action*. Karger, Basel: International Academy for Biomedical and Drug Research, 1993; vol. III, pp. 27-38.
- JACKSON, D. M.; RYAN, C.; EVENDEN, J., y MOHELL, N.: «Preclinical findings with new antipsychotic agents: what makes them atypical?». *Acta Psychiat. Stand.*, 1994; 89 (supl. 380): 41-48.
- JACOBS, B. L.; VAN PRAAG, H., y GAGE, F. H.: «Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression». *Mol. Psychiatry*, 2000; 5: 262-269.
- JING YANG, P. J.; WU, J.; KOWALSKA, M. A., *et al.*: «Loss of signaling through the G protein GZ results in abnormal platelet activation and altered responses to psychoactive drugs». *PNAS*, 2000; 97 (18): 9984-9989.
- KAKIGI, T.; MAKEDA, K.; KANEDA, H., y CHICHARA, K.: «Repeated administration of antidepressant drugs reduces re-

- gional somatostatin concentrations in rat brain». *J. Affect. Disord.*, 1992; 25: 215-220.
- KAMINSKY, R.; MORIARTY, T. M.; BODINE, J., *et al.*: «Effect of famotidine on deficit symptoms of schizophrenia». *Lancet*, 1990; 335: 1351-1352.
- KANE, J. M., y FREEMAN, H. L.: «Towards more effective antipsychotic treatment». *Br. J. Psychiat.*, 1994; 165 (supl. 25): 22-31.
- KAPUR, S.: «A new framework for investigating antipsychotic action in humans: lessons from PET imaging». *Mol. Psychiatry*, 1998; 3: 135-140.
- KAREGE, F.; BOVIER, P.; STEPANIAN, R., *et al.*: «The effect of clinical outcome on platelet G proteins of major depressed patients». *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1998; 8: 89-94.
- KIM, J. S.; KORNHUBER, H. H.; SCHMID-BURCK, W., y HOLZMULLER, B.: «Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia». *Neurosci. Lett.*, 1980; 20: 379-382.
- KLECKNER, N., y DINGLELINE, R.: «Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in *Xenopus* oocytes». *Science*, 1988; 241: 835-837.
- KOECK WOODS, J.; JACOBSON, A., *et al.*: «Metaphit, a proposed phencyclidine receptor acylator: phencyclidine like behavioral effects and evidence of absence of antagonist activity in pigeons, and in rhesus monkeys». *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 237: 386-392.
- KRAMER, M. S.; LAST, B.; GETSON, A.; REINES, S. A., y The D₄ Dopamine Antagonist Group: «The effects of a selective D₄ dopamine receptor antagonist (L-745,870) in acutely psychotic inpatients with schizophrenia». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1997; 54: 567-572.
- KRONFOL, Z., y REMICK, D. G.: «Cytokines and the brain: implication for clinical psychiatry». *Am. J. Psychiatry*, 2000; 157: 683-694.
- LADD, C. O.; OWENS, M. J., y NEMEROFF, C. B.: «Persistent changes in CRF neuronal systems induced by maternal deprivation». *Endocrinology*, 1996; 137: 1212-1218.

- LADD, C. O.; HUO, R. L.; THIRIVIKRAMAN, K. V., *et al.*: «Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience». *Prog. Brain Res.*, 2000; 122: 81-103.
- LAYER, R. T.; POPIK, P.; OLDS, T., y SKOLNICK, P.: «Antidepressant-like actions of the polyamine site NMDA antagonist, eliprodil (SL-82.0715)». *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1995; 52: 621-627.
- LESCH, K. P.; AULAKH, C. S.; TOLLIVER, T. J., *et al.*: «Regulation of G proteins by chronic antidepressant drugs in rat brain: tricyclics but not chorgyline increase G_{α} subunits». *Eur. J. Pharmacol. Mol. Sect.*, 1991; 207: 361-364.
- LIEGEOIS, J. F.; BONAVENTURE, P.; DELARGE, J., y DAMAS, J.: «Antipsychotics and neuropeptides; the atypical profile of CI-943 and its relationship to neurotensin». *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1995; 19: 519-531.
- LÓPEZ-MUÑOZ, F., y ÁLAMO, C.: *Historia de la neuropsicofarmacología. Una nueva aportación a la terapéutica farmacológica de los trastornos del Sistema Nervioso Central*. Madrid: Ediciones Eurobook S.L. y Servicio de Publicaciones de la Universidad de Alcalá, 1998.
- MAGARINOS, A. M., y MCEWENS, B. S.: «Stress induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors». *Neuroscience*, 1995; 69: 89-98.
- MAGARINOS, A. M.; MCEWENS, B. S.; FLUGGE, G., y FUCHS, E.: «Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews». *J. Neurosci.*, 1996; 16: 3534-3540.
- MANBERG, P. J.; NEMEROFF, C. B.; BISSETTE, G., *et al.*: «Cerebrospinal fluid levels of neurotensin like immunoreactivity in normal controls and in patients with affective disorder, anorexia nervosa and premenstrual syndrome». *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1983; 9: 1054.
- MANJI, H. K.; MOORE, G. J.; RAJKOWSKA, G., y CHEN, G.: «Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders». *Mol. Psychiatry*, 2000; 5: 578-593.

- MANN, C. D.; BICH, T., y HRDINA, P. D.: «Protein kinase C in rat brain cortex and hippocampus: effect of repeated administration of fluoxetine and desipramine». *Br. J. Pharmacol.*, 1995; 115: 595-600.
- MCDUGLE, CH. J., y PELTON, G. H.: «Antiglucocorticoids as treatments for depression. *CNS Drugs*, 1996; 5: 311-320.
- MCEWEN, B. S.: «Stress and hippocampal plasticity». *Ann. Rev. Neurosci.*, 1999; 22: 105-122.
- MCEWEN, B. S.; ALBECK, D.; CAMERON, H., *et al.*: «Stress and the brain. A paradoxical role for adrenal steroids». En: *Vitamins and hormones*. Nueva York: Academic Press, 1995; pp. 371-402.
- MCEWEN, B. S., y MAGARINOS, A. M.: «Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders». *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 2001; 16: S7-S19.
- MELTZER, H. Y., y NASH, J. F.: «Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors». *Pharmacol. Rev.*, 1991; 43: 587-604.
- MEYER, T. E., y HABENER, J. F.: «Cyclic adenosine 3'5'-monophosphate response element-binding protein (CREB) and related transcription-activating deoxyribonucleic acid-binding proteins». *Endocr. Rev.*, 1993; 14: 269-290.
- MITCHELL, A. J.: «The role of CRF in depressive illness: a critical review». *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1998; 22: 635-652.
- MOORE, N. A.; CALLIGARO, D. O.; WONG, D. T., *et al.*: «The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents». *Curr. Opin. Invest. Drugs*, 1993; 2: 281-293.
- MORINOBU, S.; NIBUYA, M., y DUMAN, R. S.: «Chronic antidepressant treatment down-regulates the induction of c-fos mRNA in response to acute stress in rat frontal cortex». *Neuropsychopharmacology*, 1995; 12: 221-228.
- MÜLLER, N., y ACKENHEIL, M.: «Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders». *Prog. Neuro. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1998; 22: 1-33.

- NESTLER, E. J.; TERWILLIGER, R. Z., y DUMAN, R. S.: «Chronic antidepressant administration alters the subcellular distribution of cyclic AMP dependent protein kinase in rat frontal cortex». *J. Neurochem.*, 1989; 53: 1644-1647.
- NEWMAN, M. E.; LERER, B., y SHAPIRA, B.: «5-HT_{1A} receptor-mediated effects of antidepressants». *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1993; 17: 1-8.
- NIBUYA, M.; NESTLER, E. J., y DUMAN, R. S.: «Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element-binding protein (CREB) in rat hippocampus». *J. Neurosci.*, 1996; 16: 2365-2372.
- NOWAK, G.; ORDWAY, I., y PAUL, I. A.: «Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims». *Brain Res.*, 1995; 675: 157-164.
- NUTT, D. J.: «Putting the "A" in atypical: Does α -2-adrenoceptor antagonism account for the therapeutic advantage of new antipsychotics?». *J. Psychopharmacol.*, 1994; 8: 193-195.
- O'BRIEN, D.; SKELTON, K. H.; OWENS, M. J., y NEMEROFF, C. B.: «Are CRF receptor antagonists potential antidepressants?». *Human Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 2001; 16: 81-87.
- OKUBO, Y.; SAHARA, T.; SUDO, Y., y TORA, M.: «Possible role of dopamine D1 receptors in schizophrenia». *Mol. Psychiatry*, 1997; 2: 291-292.
- OLNEY, J.: «Excitatory amino acids and neuropsychiatric disorders». *Biol. Psychiatry*, 1989; 26: 505-525.
- OLNEY, J. W., y FARBER, N. B.: «Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia». *Arch. Gen Psychiatry*, 1995; 52: 998-1007.
- OWENS, M. J., y NEMEROFF, C. B.: «Corticotropin-releasing factor antagonists in affective disorders». *Expert Opin. Investing Drugs*, 1999; 8: 1849-1858.
- OZAWA, H., y RASENIK, M. M.: «Chronic electroconvulsive treatment augment coupling of the GTP-binding protein Gs

- to the catalytic moiety of adenylyl cyclase in a manner similar to that seen with chronic antidepressant drugs». *J. Neurochem.*, 1991; 56: 330-338.
- PAUL, I. A.; TRULLAS, R.; SKOLNICK, P., y NOWAK, G.: «Down-regulation of cortical β -adrenoceptors by chronic treatment with functional NMDA antagonists». *Psychopharmacology*, 1992; 106: 285-287.
- PAUL, I. A.; NOWAK, G.; LAAYER, R. T., *et al.*: «Adaptation of the N-methyl-D-Aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments». *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 1994; 269: 95-102.
- PAYKEL, E. S.; FLEMINGER, R., y WATSON, J. P.: «Psychiatric side effects of antihypertensive drugs other than reserpine». *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1982; 2: 14-39.
- PÉREZ, J.; TINELLI, D.; BIANCHI, E., *et al.*: «Cyclic AMP binding proteins in the rat cortical cortex after administration selective 5-HT and NE reuptake blockers with antidepressant activity». *Neuropsychopharmacology*, 1994; 41: 57-64.
- PICKAR, D.: «The D₂ receptor: love it and leave it». *Mol. Psychiatry*, 1998; 3: 101-102.
- REID, I. C., y STEWART, C. A.: «How antidepressants work». *Br. J. Psychiatry*, 2001; 178: 299-303.
- ROBERT, G. W.: «Schizophrenia: The cellular biology of a functional psychosis». *Trends Neurosci.*, 1990; 6: 207-221.
- ROBERTSON, G. S., y FIBIGER, H. C.: «Effects of olanzapine on regional c-fos expression in rat forebrain». *Neuropsychopharmacology*, 1996; 14: 105-110.
- ROSSBY, S. P.; NALEPA, I.; HUANG, M., *et al.*: «Norepinephrine independent regulation of GR1 mRNA in vivo by tricyclic antidepressant». *Brain Res.*, 1995; 687: 97-82.
- ROTH, B. L.; CRAIGO, S. C.; CHOUDHARY, M. S., *et al.*: «Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydroxytryptamine-7 receptors». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994; 268: 1403-1410.
- RUSSO-NEUSTADT, A.; HA, T.; RAMÍREZ, R., y KESSLAK, J. P.: «Physical activity-antidepressant treatment combination:

- impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model». *Behav. Brain Res.*, 2001; 120: 87-95.
- SADEK, N., y NEMEROFF, C. B.: «Update on the neurobiology of depression, 2000. <http://www.medscape.com/Medscape/psychiatry/treatment/Update/2000/tu03/public/toc-tu03.html>
- SAPOLSKY, R. M.: «Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders». *Arch. Gen. Psychiatry*, 2000; 57: 925-935.
- SCHERER, J.; TATSCH, K.; SCHWARZ, J., *et al.*: «Striatal D₂ dopamine receptor occupancy during treatment with typical and atypical neuroleptics». *Biol. Psychiatry*, 1994; 36: 627-629.
- SCHILDKAUT, J. J.: «The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence». *Am. J. Psychiatry*, 1965; 122: 509-522.
- SEEMAN, P., y VAN TOL, H. H. M.: «Dopamine receptor pharmacology». *Curr. Opinion Neurol. Neurosurg.*, 1993; 6: 602-608.
- SEEMAN, P., y TALLERICO, T.: «Antipsychotic drugs which elicit little or no Parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D₂ receptors, yet occupy high levels of these receptors». *Mol. Psychiatry*, 1998; 3: 123-134.
- SHAH, P. J.; EBMEIER, K. P.; GLABUS, M. F., *et al.*: «Cortical grey matter reductions associated with treatment resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study». *Br. J. Psychiatry*, 1998; 172: 527-532.
- SHAIKH, S.; MAKOFF, A.; COLLIER, D., y KERWIN, R.: «Dopamine D₁ receptors, potential therapeutic implications in the treatment of schizophrenia». *CNS Drugs*, 1997; 8: 1-11.
- SHARMA, R. P.; JANICAK, P. G.; BISETTE, G., y NEMEROFF, C. B.: «CDF neuropeptide concentrations and antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder». *Am. J. Psychiatry*, 1997; 154: 1019-1021.

- SHELINE, Y. I.; WANG, P.; GADO, M., *et al.*: «Hippocampal atrophy occurring in major depression». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 3908-4003.
- SHELINE, Y. I.; SANGHAVI, M.; MINTUN, M. A., *et al.*: «Depression duration but no age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression». *J. Neurosci.*, 1999; 19: 5034-5043.
- SIUCIAK, J. A.; LEWIS, D.; WIEGAND, S. J., y LINDSAY, R. M.: «Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor». *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1996; 56: 131-137.
- SKOLNICK, P.: «Antidepressants for the new millennium». *Eur. J. Pharmacol.*, 1999; 375: 31-40.
- SKOLNICK, P.; LAYER, R. T.; POPIK, P., *et al.*: «Adaptation of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression». *Pharmacopsychiatry*, 1996; 29: 23-26.
- SOKOLOFF, P.; GIROS, B.; MARTRES, M. P., *et al.*: «Localization and function of the D-3 dopamine receptor». *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.*, 1992; 42: 224-230.
- STAHL, S. M.: «Awakening» from schizophrenia: intramolecular polypharmacy and the atypical antipsychotics». *J. Clin. Psychiatry*, 1997; 58: 381-382.
- STAHL, S. M.: «Peptides and Psychiatry, part 3: Substance P and serendipity: Novel psychotropics are a possibility». *J. Clin. Psychiatry*, 1999; 60: 140-141.
- STOCKMEIER, C. A.; DICARLO, J. J.; ZHANG, Y., *et al.*: «Characterization of typical and atypical antipsychotic drugs based on in vivo occupancy of serotonin₂ and dopamine₂ receptors». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1993; 266: 1374-1384.
- SULSER, F.; VETULANI, J., y MOBLEY, P.: «Mode of action of antidepressant drugs». *Biochem. Pharmacol.*, 1978; 27: 257-261.
- SUNAHARA, R. K.; SEEMAN, P.; HUBERT, H. M., *et al.*: «Dopamine receptors and antipsychotic drug response». *Br. J. Psychiatry*, 1993; 163 (supl. 22): 31-38.

- THOME, J.; SAKAI, N.; SHIN, K., *et al.*: «cAMP Response Element Mediated Gene transcription is preregulated by chronic antidepressant treatment». *J. Neurosci.*, 2000; 20: 4030-4036.
- TOLLEFSON, G. D.: «Advancements in CNS Drugs. Update on new atypical antipsychotics». *J. Clin. Psychiatry*, 1996; 57: 318-320.
- TRULLAS, R.; FOLIO, T.; YOUNG, A., *et al.*: «1-aminocyclopropanecarboxylates exhibit antidepressant and anxiolytic actions in animal models». *Eur. J. Pharmacol.*, 1991; 203: 379-385.
- WADDINGTON, J. L.: «Therapeutic potential of selective D-1 dopamine receptor agonists and antagonists in psychiatry and neurology». *Gen. Pharmacol.*, 1988; 19: 55-60.
- WANG, R. Y.; ASHBY, C. R.; EDWARDS, E., *et al.*: «The role of 5HT₃-like receptors in the action of clozapine». *J. Clin. Psychiatry*, 1994; 55 (supl. B): 23-26.
- WEILAND, N. G.; ORCHINIK, M., y TANAPAT, J.: «Chronic corticosterone treatment induces parallel changes in NMDA receptor subunit messenger RNA levels and antagonist binding sites in the hippocampus». *Neuroscience*, 1997; 78: 653-662.
- WEINBERGER, D. R.: «The biological basis of schizophrenia: new directions». *J. Clin. Psychiatry*, 1997; 58 (supl. 10): 22-27.
- WHITEFORD, H. A.; STEDMAN, T. J.; MCGRATCH, J. J., *et al.*: «An open label study of famotidine as treatment for schizophrenia». *J. Psychiatry Neurosci.*, 1995; 20: 239-240.
- WILKINS, J. N.: «Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse». *Schizophrenia Bull.*, 1997; 23: 215-228.
- WILLNEER, P. A.: «Validity reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10 year review and evaluation». *Psychopharmacology*, 1997; 134: 319-329.

WONG, D. F.; WAGUER, H. N.; TUNE, L. E., *et al.*: «Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics». *Science*, 1986; 234: 1558-1563.

2

TERAPIA GÉNICA: PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS Y NEURODEGENERATIVAS

P. TEJEDOR DEL REAL*¹

El concepto básico de terapia génica es muy simple: la terapia génica es la utilización terapéutica del ADN; se basa en la introducción de un gen, el transgén, en el seno de las células. Esta técnica permite, en el caso de una enfermedad de origen genético, restaurar la pérdida de una función, ganar una nueva función o compensar una función. La terapia génica es también una buena herramienta para el estudio de mecanismos que subyacen en el desarrollo, la plasticidad y la función de un cerebro normal (Suhr y Gage, 1993).

La transgenesis en general consiste en añadir un gen al patrimonio genético de un organismo, bien insertándolo en cualquier sitio del cromosoma o bien sustituyéndolo por el gen responsable de la enfermedad, en este último caso se trata de la recombinación homóloga (Templeton y Lasic, 2000). Teóricamente, la recombinación homóloga podría permitir cambiar solamente el nucleótido responsable de una mutación. La transgenesis es útil en animales porque

* Profesora Titular de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz.

¹ Laboratorio de Genética Molecular y de los Procesos Neurodegenerativos CNRS-UMR7091. Hospital de la Pitié-Salpêtrière. París.

nos permite crear modelos animales de enfermedades humanas, crear animales que produzcan sustancias de interés biológico o bien utilizarlos para estudiar el funcionamiento de determinados genes. La recombinación homóloga en animales se puede llevar a cabo a nivel de células sexuales con lo cual el gen se va a transmitir a la descendencia. Lógicamente esto no puede hacerse en el hombre.

Los conocimientos de las transformaciones celulares producidas por oncogenes víricos dieron nacimiento, en 1970, a la terapia génica. Los primeros ensayos para introducir un gen en el hombre tuvieron lugar en 1980. Estos ensayos se llevaron a cabo por el americano M. J. Cline en un caso de beta-talasemia sin ningún tipo de autorización oficial, por lo que le cortaron todo tipo de financiación para la investigación. La siguiente experiencia se hizo en 1989, ya con todas las autorizaciones correspondientes,

El enorme progreso en los últimos años en la identificación de genes implicados en las enfermedades neurodegenerativas ha abierto una gran esperanza en la aplicación de la terapia génica en estas enfermedades. Es un método terapéutico prometedor donde los tratamientos clásicos son inviables. Todas las enfermedades genéticas conocidas son debidas, directa o indirectamente, a la ausencia o anomalía funcional de una proteína como consecuencia de un defecto genético. La terapia génica va a permitir la producción de proteínas terapéuticas en una estructura dada del cerebro por un período prolongado después de una sola administración. Las mejores dianas son las enfermedades monogénicas como la mucoviscidosis, la talasemia, distrofia muscular de Duchenne...

La terapia génica utiliza principalmente dos tipos de estrategias (Senut *et al.*, 1995):

1. La administración del material genético directamente en el organismo (*in vivo*). Se utiliza cuando se requiere la expresión intracelular del transgén.

2. La administración del material genético en células que una vez modificadas serán trasplantadas en el organismo receptor (*ex vivo*); se utiliza cuando es necesario un factor exógeno. En este caso el trasplante de células genéticamente modificadas va a actuar como una bomba crónica liberadora del factor requerido.

En principio, la técnica *ex vivo* sería la más útil en el hombre porque nos va a permitir la modificación genética de células propias del paciente obtenidas mediante una biopsia. El posterior trasplante de estas células en el cerebro del paciente constituye un trasplante autólogo que elimina en gran parte la respuesta inmunitaria.

La aplicación de la terapia génica exige una serie de consideraciones. El primer paso es la identificación del gen candidato y el clonaje de los genes terapéuticos correspondientes. Cuanto más pequeño sea el gen mejor. No sólo los genes directamente relacionados con la enfermedad son importantes, sino también aquellos genes que codifican proteínas que a su vez van a mejorar la supervivencia de las neuronas, como por ejemplo los factores de crecimiento neuronales o aquellas enzimas responsables en los procesos de estrés oxidativo. En este sentido, como veremos más adelante, la terapia génica basada en enzimas antioxidantes es particularmente atractiva porque no está asociado con ningún tipo de toxicidad

CÉLULAS A UTILIZAR COMO VEHÍCULOS DE TRANSGENES TERAPÉUTICOS

El segundo factor importante es la identificación de células que puedan sobrevivir y retener la expresión del gen terapéutico tras el trasplante intracerebral. Las principales características de estas células son: *a)* fáciles de obtener; *b)* de fácil crecimiento, mantenimiento y transfección; *c)* inmuno-

compatibles con el organismo huésped; *d*) de larga supervivencia tras la implantación en el sistema nervioso central; y *e*) que no sean citotóxicas.

Tipos de células:

1. Líneas de células inmortalizadas que produzcan factores tróficos o enzimas de las vías de síntesis de neurotransmisores. Su aplicación en el SNC está muy limitada.
2. Cultivos de células primarias no nerviosas. Permiten el autotransplante, por ejemplo los fibroblastos, que se pueden obtener a partir de una simple biopsia.
3. Células nerviosas:
 - a) Células gliales.
 - b) Células inmortalizadas, embrionarias, neonatales o adultas, que sean totipotentes. Los oncogenes se han utilizado para la inmortalización de progenitores del SNC. Estas células poseen todas las características pero pierden sus propiedades proliferativas a 37°. Tienen gran capacidad de supervivencia, gran plasticidad de integración y diferenciación (Martínez Serrano y Bjorklund, 1997).
 - c) Cultivos primarios de células totipotentes.
3. Células encapsuladas incluidas en una microcápsula de material sintético semipermeable biocompatible.

Para introducir las células modificadas en el huésped se utilizan bien suspensiones celulares o bien células incluidas en colágeno (permiten el crecimiento de axones) o bien células encapsuladas (para líneas celulares tumorales). La supervivencia de las células implantadas depende principalmente del tipo de tejido, de la vascularización y de la respuesta inmune (Serguera *et al.*, 2001).

VECTORES DE TRANSFECCIÓN

El tercer factor a tener en cuenta es la elección de un sistema de transfección adecuado para alcanzar la diana deseada. Tanto *in vivo* como *ex vivo*, los genes se transfieren mediante la inyección de un vector directamente. Existen también técnicas químicas y físicas tales como el fosfato de calcio y la electroporación respectivamente pero no son útiles salvo en experimentación.

Los vectores son generalmente estructuras complejas que tienen dos funciones principales: *a*) la administración del gen en la célula diana, y *b*) la correcta expresión del transgén después de haberle transferido. Existen vectores sintéticos que presentan una gran seguridad. Están formados por ADN desnudo o complejo con polilisinas o lípidos catiónicos que facilitan el paso a través de la membrana celular, pero su eficacia no es grande y no permiten la expresión a corto plazo. Los liposomas son otro sistema de transfección de ADN: son vectores no virales constituídos por vesículas lipídicas donde se introduce el ADN. Tienen poca toxicidad y no presentan problemas inmunológicos pero la transferencia genética es prácticamente ineficaz.

Los mejores vectores biológicos son los virus modificados. Los vectores virales son derivados del virus donde se ha reemplazado alguno de sus componente genéticos por un gen terapéutico. Además, como el genoma del virus puede codificar proteínas virales tóxicas, hay que tratar de eliminar determinados genes para reducir la inmunogenicidad. Esta manipulación permite una mayor supervivencia pero al mismo tiempo reduce la transgenesia.

Los vectores virales tienen que presentar:

1. Seguridad, es decir, que no sean patógenos en el hombre. Para ello hay que despojarlos de los genes patógenos. En el caso de los AAV (adenovirus asociados), las únicas secuencias virales presentes son las

no codantes en cis para la reproducción del vector. Otra alternativa es la construcción del vector a partir de virus no humanos.

2. Especificidad de infección, por ejemplo, un virus destinado a transferir material genético en el SNC debe poder infectar células nerviosas: los HSV, adenovirus, AAV y lentivirus (derivados del HIV) tienen un gran tropismo por las células nerviosas.
3. Regulación transcripcional del gen, de forma que permita la expresión a largo plazo y eventualmente la restricción de su expresión (Corti *et al.*, 1999). La identificación y la caracterización de elementos de regulación celulares o tejido-específicos ha llegado a concebir vectores utilizando este tipo de secuencias para controlar la transcripción. Esto está limitado por la capacidad de inserción de los vectores de transferencia, no se puede pasar de 5 Kb para los AAV ni de 8 Kb para los retrovirus. Los HSV y los adenovirus permiten hasta 50 y 40 Kb respectivamente.
4. Eficacia y larga supervivencia

TIPOS DE VECTORES VIRALES

Retrovirus

Los retrovirus son, en estado natural, virus que poseen dos copias de un genoma monocatenario de unos 9 Kb, que codifican una proteína de la cápsida (Gag), una transcriptasa inversa (Pol), una proteína de envoltura (Env) y otras proteínas responsables de la patogenicidad que tienen un papel regulador en la expresión del genoma. Son responsables de tumores en animales, de enfermedades neurodegenerativas del SNC, del SIDA... En estos virus se puede reemplazar la mayor parte del ADN viral por un gen terapéutico con la condición que la talla final del provirus recombinante así

creado no pase de 9-10 Kb. Los genes del provirus tienen dos regiones terminales repetidas llamadas LTR (*long term repeat*) que codifican señales de regulación de la expresión de los genes. Estas secuencias tienen que mantenerse en el virus recombinante así como una secuencia que permita la encapsulación del ARN genómico viral. Una vez realizada la transfección, el ADN proviral se va a integrar en el cromosoma de la célula huésped (Mulligan, 1993).

Los límites de los vectores retrovirales son: *a)* el tamaño de la secuencia a transferir no puede ser mayor de 8 Kb; *b)* no infectan células que no estén en división; *c)* tienen riesgo de activar un oncogén que esté próximo al lugar de la integración del ADN viral.

Dentro de la familia de los retrovirus conviene nombrar a los lentivirus. Son virus que han adquirido la propiedad de infectar células que no están en división (Bukrinsky *et al.*, 1993), por lo que presentan un gran interés en terapia génica.

Adenovirus recombinantes

Los adenovirus son virus sin envoltura. El genoma es una doble hebra de ADN de 36 Kb que tiene unidades de transcripción precoces y elementos no codantes en posición cis para la propagación del virus. La ventaja de los adenovirus frente a los retrovirus es la capacidad para portar un gran fragmento de ADN, además su expresión es independiente de la división de la célula huésped y el genoma del adenovirus queda preferentemente bajo forma extracromosómica (Le Gal la Salle, 1993). Otra característica importante de los adenovirus es su utilidad en el transporte retrógrado.

Las primeras generaciones de adenovirus han sido y son las más utilizadas, son virus que no tienen genes precoces. Su limitación es la inmunogenicidad pero se puede combatir con tratamientos de inmunosupresores. Contra la respuesta inmunitaria también se podría inducir tolerancia artificial-

mente. Las nuevas generaciones de adenovirus se han construido precisamente para reducir la inmunogenicidad eliminando la síntesis de proteínas virales (Barkats *et al.*, 1999). Los adenovirus también producen inflamación en el SNC pero la reacción es menos específica que la respuesta inmunitaria.

Los adenovirus asociados (AAV) son derivados de los adenovirus o del virus del herpes. Son muy pequeños, tienen una sola hebra de ADN y no son patógenos (Carter y Samulski, 2000).

Un tipo muy especial de adenovirus son los adenovirus «gutless», son virus muy modificados donde se han eliminado prácticamente todos los genes virales

CONTROL DE LA EXPRESIÓN DE LOS TRANSGENES

Los transgenes tienen que poder ser regulados para poder ajustar el régimen terapéutico en función del estado clínico del enfermo. La expresión de los transgenes puede ser controlada por secuencias reguladoras apropiadas que no deben ser irreversiblemente activadas en un estado cualquiera del desarrollo. Estas secuencias deben responder a diversos criterios de eficacia y seguridad; esencialmente que sus componentes sean específicos y que no respondan a activadores de transcripción celulares que interfieran con las vías de regulación endógenas. Además, deben ser tolerados por el hombre sin producir una respuesta inmunitaria ni un efecto tóxico. Y por supuesto, deben asegurar la expresión del transgén.

Existe un sistema de control híbrido procariota-eucariota que es el operón de resistencia de la *E. Coli* a la tetraciclina. De hecho, la regulación transcripcional de la tetraciclina ha encontrado numerosas aplicaciones en biología (Corti *et al.*, 1999).

APLICACIÓN DE LA TERAPIA GÉNICA EN ENFERMEDADES CEREBRALES

El cerebro es el órgano genéticamente más complejo y también el más difícil de tratar. Está aislado físicamente por el cráneo y las meninges y bioquímicamente por la barrera hematoencefálica. El cerebro expresa más genes que ningún otro órgano por lo que produce una gran variedad de ARN mensajeros.

Las grandes dificultades de la terapia génica en el cerebro son las siguientes: *a)* el cráneo y la barrera hematoencefálica; *b)* las neuronas son células postmitóticas muy diferenciadas; *c)* existe una falta de promotores muy caracterizados para restringir la expresión a células específicas; *d)* la necesidad de administrar genes globalmente como es el caso en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

Enfermedades del cerebro que podrían ser tratadas con terapia génica:

- Enfermedades neurodegenerativas.
- Traumas cerebrales (lesiones).
- Enfermedades neurogénicas.
- Tumores cerebrales.

Dada la extensión de este capítulo y el gran número de publicaciones existentes al respecto, haremos referencia solamente a algunas enfermedades neurodegenerativas.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno genético que consiste en una degeneración de células estriatales gabérgicas. Ello produce movimientos involuntarios anormales (corea) acompañados de déficits cognitivos y cambios en la personalidad. La EH está causada por una expansión

de una repetición CAG/poliglutamina localizada en el gen IT15 del cromosoma 4. Este gen codifica una proteína llamada huntingtina que está presente en todo el SNC y periférico, sin embargo, esta degeneración está restringida solamente a las células estriatales gabérgicas. La expansión del tracto de la poliglutamina produce una agregación intranuclear de la huntingtina mutada que se conoce como inclusión intranuclear neuronal. Estas inclusiones se han encontrado tanto en enfermos de Huntington como en ratones transgénicos pero su contribución a la patogeneidad de la huntingtina mutada es desconocida. Una de las hipótesis propone que podría ser debido a la activación de las caspa-proapoptóticas, una familia de proteínas. La enfermedad se puede diagnosticar genéticamente cuando todavía es asintomática, pero, dado que hoy en día no existe ningún tratamiento, debe tenerse cuidado en el prediagnóstico.

La aplicación de la terapia génica a la EH puede utilizar dos estrategias:

- a) Estrategia restauradora mediante la implantación de células estriatales fetales normales. Se están llevando a cabo pruebas clínicas en Estados Unidos y en Francia.
- b) Tratamiento preventivo con factores neurotróficos para proteger a las neuronas del proceso neurodegenerativo.

Bemelmans *et al.* (1999) han desarrollado un modelo animal de EH mediante la muerte celular excitotóxica que ha dado resultados muy positivos. Consiste en inducir la muerte neuronal en el estriado mediante ácido quinolínico que actúa sobre los receptores NMDA. Los déficits bioquímicos observados son los mismos que en la EH. En este modelo, varios factores neurotróficos han demostrado ser efectivos para proteger las células estriatales gabérgicas. Entre estos factores están el factor de crecimiento NGF (*nerve growth factor*), el CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) y el GDNF (*cell*

linederived neurotrophic factor). También el BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) de la familia de las neurotrofinas ha resultado eficaz contra la muerte neuronal por estrés excitotóxico *in vitro*.

Bemelmans *et al.* (1999) han llevado a cabo la inyección intraestriatal de adenovirus portadores del gen del BDNF. Dos semanas más tarde administraron ácido quinolínico y un mes después observaron que la extensión de las lesiones en los animales que habían sido tratados con el gen del BDNF era del 55% menor que en los animales controles.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad genética que se caracteriza por la disfunción del sistema nigrostriatal. La mayor manifestación neuroquímica es la pérdida del neurotransmisor dopamina en el estriado como consecuencia de una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra.

Las causas de la EP permanecen todavía desconocidas. La combinación de factores hereditarios y ambientales son responsables del comienzo de la enfermedad. La implicación de factores genéticos está demostrado mediante el estudio genético de familias y de hermanos gemelos. Los cromosomas que poseen genes de predisposición para la enfermedad son el 2, 4 y 6 (genes que codifican la alta-sinucleína, la ubiquitina, la tiol-proteasa y la parkina). La influencia del medio ambiente está demostrada por la variabilidad geográfica. Los consumidores de heroína presentan un síndrome parkinsoniano severo e irreversible que ha permitido identificar el MPTP y su metabolito MPP⁺ (semejante a muchos herbicidas) como responsable de algunos casos de la enfermedad (Galpern *et al.*, 1996).

Los posibles mecanismos responsables de la enfermedad pueden ser la apoptosis (la presencia de cromatina conden-

sada y fragmentos de ADN son los estigmas de la apoptosis en enfermos de Parkinson), el estrés oxidativo (exceso de radicales libres) y las lesiones excitotóxicas (el exceso de glutámico aumenta los niveles de calcio intracelular que a su vez activa a la NO sintetasa).

La terapia más utilizada es el tratamiento farmacológico con L-DOPA. Pero este tratamiento, aunque alivia los síntomas al principio, a medida que la enfermedad progresa, la eficacia se reduce y se desarrollan complicaciones motoras a largo plazo. Otro tratamiento farmacológico son los agonistas dopaminérgicos, los inhibidores del catabolismo de la DA, tales como los inhibidores de la MAO y de la COMT.

Otro tratamiento, aunque más agresivo, han sido los trasplantes intracerebrales de neuronas mesencefálicas fetales. Unas 300 personas han recibido este tratamiento y han demostrado que se pueden mantener los niveles de DA casi durante seis años. Sin embargo, la supervivencia de las células es del 5-20% por lo que harían falta una gran cantidad de fetos para tratar a estos pacientes. Una estrategia sería trasplantar células tras su reproducción en cultivos.

La terapia génica presenta una nueva alternativa en el tratamiento de la EP (Fisher y Gage, 1995). Por ejemplo, la administración de un transgén que codifique la tirosina hidroxilasa (TH) (enzima limitante de la síntesis de DA) podría ser una buena alternativa al tratamiento farmacológico. El modelo animal más utilizado para estudiar la EP es la administración de 6OH-DA en diferentes puntos de la vía nigrostriatal. La 6OH-DA es específicamente capturada por las neuronas catecolaminérgicas donde produce un estrés oxidativo que lleva a la muerte celular. La administración de adenovirus portadores del gen de la TH en animales previamente lesionados por la 6OH-DA ha dado resultados positivos (Horellou *et al.*, 1990). Sin embargo, se requiere desarrollar sistemas de genes adecuados para su aplicación en clínica.

En este mismo modelo de EP, Corti *et al.* (1999) han desarrollado sistemas reguladores de genes eficaces basados en

factores de transcripción específicos que responden a fármacos exógenos. Estos sistemas permiten la integración de cassettes de expresión inducibles dentro de los vectores de suministro de genes. Uno de estos sistemas de activación transcripcional utiliza elementos del operón resistente a la tetraciclina del transposón de la *E. Coli* para crear dos nuevos transactivadores eucarióticos que son controlados negativamente (*tet-off*) o positivamente (*tet-on*) por las tetraciclinas. Estos autores han construido un adenovirus que codifica la TH bajo control de un sistema regulados *tet-off* (AdPGK.tet.hTH1) que ha demostrado controlar los niveles de DA mediante la administración de tetraciclina.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta principalmente al córtex cerebral. Clínicamente, la EA se caracteriza por un deterioro mental progresivo y cambios significativos en la personalidad con una gran variabilidad entre los enfermos. Su patogenia es todavía desconocida aunque se han postulado diversas hipótesis.

Aunque la mayoría de los casos de EA pertenecen a lo que se ha llamado formas tardías o esporádicas, existe también un componente genético. Un total de cuatro genes han sido implicados en la patogénesis de la EA (Suzuki *et al.*, 1994, Haas *et al.*, 1996; Corder *et al.*, 1994):

El gen de la proteína precursora de la beta-amiloide (βA), localizado en el cromosoma 21, lo presentan un pequeño porcentaje de enfermos que manifiestan la enfermedad a partir de los 55 años (Tanzi *et al.*, 1996). Debido a la localización cromosómica de este gen, en el síndrome de Down se da un tipo especial de la EA porque el gen está superexpresado.

Recientemente se han identificado mutaciones en los genes para las presinilinas localizados en el cromosoma 14. Están asociados con formas hereditarias que aparecen antes de los 50 años (Hardy, 1997). Es el caso más frecuente de las formas familiares.

Otra forma hereditaria de aparición tardía ha sido asignada al gen de la apolipoproteína, concretamente la E4, localizado en el cromosoma 19. Sin embargo algunos autores proponen que la mutación en este gen puede ser considerada como un factor de predisposición pero no la causa de la enfermedad.

En cuanto a las formas esporádicas de la EA representan aproximadamente el 85% de los enfermos, en estos casos la enfermedad comienza a partir de los 65 años y no tiene origen familiar. Dado que la edad es el mayor factor de riesgo para la mayoría de los casos de EA, la teoría del estrés oxidativo propone que el aumento de los radicales libres en edades avanzadas podría ser una de las causas de la aparición de la enfermedad (Ames *et al.*, 1993) dado que los radicales libres son el factor más importante en la degeneración de las células (Herman *et al.*, 1976). Esta hipótesis ha sido ampliamente aceptada porque integra y combina varias de las múltiples hipótesis propuestas. Por ejemplo, existe una gran relación entre la teoría beta-amiloide y la teoría del estrés oxidativo. Así, la apoptosis producida por la β A es inhibida por los antioxidantes. A su vez la β A produce la acumulación de agua oxigenada en las neuronas y el proceso oxidativo produce la agregación de β A estableciéndose un círculo vicioso (Dyrks *et al.*, 1992).

Los radicales libres son moléculas que tienen electrones desapareados y poseen una gran reactividad. Son moléculas inestables que buscan una estabilidad aceptando electrones o hidrógeno de otras moléculas. Mediante la fosforilación oxidativa que tienen lugar en las mitocondrias, el oxígeno molecular va a formar agua, pero en las etapas intermedias de este proceso se forman radicales libres. Uno de los com-

puestos que se forma es agua oxigenada que, aunque potencialmente no es un radical libre, en presencia de hierro, va a formar OH \cdot que sí que es un radical libre. Las enzimas superóxido-dismutasa (SOD) y la glutatión-peroxidasa (GPx) favorecen la formación de agua con la consiguiente disminución de formación de radicales libres (Halliwell y Gutteridge, 1989).

El cerebro es mucho más vulnerable al estrés oxidativo que el resto de los tejidos porque depende completamente de la fosforilación oxidativa para la formación de ATP como fuente de energía; además tienen gran cantidad de hierro, pocas enzimas antioxidantes, mucha glucosa y ácidos grasos con gran actividad metabólica.

Por todo ello, la terapia génica basada en enzimas antioxidantes es particularmente atractiva porque no están asociadas con ningún tipo de toxicidad. Los genes que codifican las enzimas superóxido-dismutasa y la glutatión-peroxidasa son genes terapéuticos candidatos y prometedores para el tratamiento de la EA con terapia génica (Barkats *et al.*, 1993, 2000). Barkats *et al.* (2000) han llevado a cabo estudios en los cuales se ha aumentado el potencial antioxidante en células neuronales expuestas a fragmento neurotóxicos β A. La β A neurotoxicidad produce aumento de agua oxigenada y de peroxidación lipídica. Los experimentos se llevaron a cabo en células PC12 y en cultivos primarios de córtex de rata. El modelo consistía en la administración de proteína β A tras lo cual se observa una reducción del 50% de las células después de dos días de tratamiento. Construyeron un adenovirus con el gen GPx bovino que es un adenovirus «antioxidante» y se observó que las células infectadas con este adenovirus tenían mayor actividad y proteína GPx. Tras esta observación se trataron cultivos de células con Ad-GPx dos días antes del tratamiento con β A y los resultados demostraron una mayor supervivencia celular en las células tratadas que en los controles.

En cuanto a la aplicación de la terapia génica en enfermedades psiquiátricas estamos todavía muy lejos de ello dado que aun no conocemos las bases genéticas de estas enfermedades. Por ejemplo en el caso de la esquizofrenia, múltiples genes han sido propuestos como candidatos en la transmisión de esta enfermedad. Otro tanto podríamos decir de la depresión.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Las últimas dos décadas han visto el desarrollo experimental de la terapia génica lo que ha generado grandes esperanzas. El haber llegado al conocimiento del genoma humano completo facilitará la aplicación de la terapia génica en un futuro. La sociedad tienen una gran esperanza en la ciencia, pero la terapia génica es una ciencia nueva y los científicos no deben prometer mas de lo que verdaderamente se puede alcanzar. Para alcanzar el éxito de la terapia génica, las diferentes ramas de la biología deben trabajar juntas. Los genetistas deben seguir investigando los genes implicados en las diferentes enfermedades. Los especialistas en virología y los biólogos moleculares deben desarrollar vectores más eficaces y más seguros que faciliten la transferencia de genes de forma específica en los diferente tejidos y células. Los inmunólogos deben estudiar la prevención de las respuestas inmunitarias no deseadas. Y por último, los clínicos deberán saber aplicar correctamente todo lo anterior.

BIBLIOGRAFÍA

AMES, B. N.; SHIGENAGA, M. K., y HAGEN, T. M.: «Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging». *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1993; 90: 7915-7922.

BARKATS, M.; BILANG-BLEUEL, A.; BUC-CARON, M. H., *et al.*: «Adenovirus in the brain: recent advances of gene therapy for neurodegenerative diseases». *Prog. Neurobiol.*, 1998; 55: 333-341

BARKATS, M.; Millemcamp, S.; Abrioux, P., *et al.*: «Overexpression of glutathione peroxidase increases the resistance of neuronal cells to β A-mediated neurotoxicity». *J. Neurochem.*, 2000; 75: 1438-1446.

BARKATS, M.; BERTHOLET, J. Y.; VENAULT, P., *et al.*: «Hippocampal mossy fiber changes in mice transgenic for the human copper-zinc superoxide dismutase gene. *Neurosci Lett.*, 1993; 160: 24-28.

BEHL, C.; DAVIS, J. B.; LESLEY, R., y SCHUBERT, D.: «Hydrogen peroxide mediates amyloid b protein toxicity». *Cell*, 1994; 77: 817-822.

BEMELMANS, A. P.; HORELLOU, P.; PRADIERM, L., *et al.*: «Brain-derived neurotrophic factor mediated protection of striatal neurons in an excitotoxic rat model of Huntington's disease, as demonstrated by adenoviral gene transfer». *Hum. Gene Ther.*, 1999; 10: 2987-2997.

BUKRINSKY, M. I.: «A nuclear localization signal within HIV-1 matrix protein that governs infection of non-dividing cells». *Nature*, 1993; 365: 666-669.

CARTER, P. J., y SAMULSKI, R. J.: «Adeno-associated viral vectors as gene delivery vehicles». *Int. J. Mol. Med.*, 2000; 6: 17-27.

CORDER, E. H.; SANNIDERS, A. M.; RISCH, N. J., *et al.*: «Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease». *Nature genetics*, 1994; 7: 180-183.

CORTI, O.; SÁNCHEZ-CAPELO, A.; COLIN, P., *et al.*: «Long-term doxycycline-controlled expression of human tyrosine hydroxylase after direct adenovirus-mediated gene transfer to a rat model of Parkinson's disease». *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999; 96: 12120-12125.

DYRKS, T.; DYRKS, E.; HARTMAN, T., *et al.*: «Amyloidogenicity of β A-bearing amyloid protein precursor fragments by

- metal-catalyzed oxidation». *J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 18210-18217.
- FISHER, L. J., y GAGE, F. H.: «Novel therapeutic directions for Parkinson's disease. *Molecular Medicine Today*, 1995; 1: 181-187.
- GALPERN, W. R.; FRIM, D. M.; TATTER, S. B., *et al.*: «Cell mediated-delivery of brainderived neurotrophic factor enhances dopamine levels in an MPP+ rat modal of substantia nigra degeneration». *Cell Transplant*, 1996; 5: 225-232.
- HAAS, C.: «Presenile because of presenilin-the presenilin genes and early onset Alzheimer's disease». *Curr. Opin. Neurol.*, 1996 9: 254-259.
- HALLIWELL, B., y GUTTERIDGE, J. M.: *Free radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1989; 2.^a ed.
- HARDY, J.: «Amyloid, the presenilin and Alzheimer's disease». *Trends Neurosci.*, 1997; 20: 154-159.
- HARMAN, D.; EDDY, D. E., y NOFFSINGER, J.: «Free radical theory of aging inhibition of amyloidosis in mice by antioxidants: possible mechanisms». *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1976; 24: 203-210.
- HORELLOU, P.; VIGNE, E.; CASTEL, M. N., *et al.*: «Direct intracerebral gene transfer of an adenoviral vector expressing tyrosine hydroxylase in a rat modal of Parkinson's disease». *Neuroreport*, 1994; 6: 49-53.
- LE GAL LA SALLE, G.; ROBERT, J. J., y BERRARD, S., *et al.*: «An adenovirus vector for gene transfer into neurons and glia in the brain». *Science*, 1993; 259: 988-990.
- MARTÍNEZ SERRANO, A., y BJORKLUND, A.: «Immortalized neural progenitor cells for CNS gene transfer and repair». *TINS*, 1997; 20: 530-538.
- MULLIGAN, R. C.: «The basic science of gene therapy». *Science*, 1993; 260: 926-932.
- SENUT, M. C.; FISHER, L. J.; RAY, J., y GAGE, F. H.: «Somatic gene therapy in the brain». En: R. G. Landers (ed.), *Methods*

- in Cell Transplantation*. CRC Press and the Mosby Year Book, 1995; pp. 197-214.
- SERGUERA, C.; SARKIS, C.; RIDET, J. L., *et al.*: «Primary adult human astrocytes as an ex vivo vehicle for beta-glucuronidase delivery in the brain». *Mol. Ther.*, 2001; 3: 875-881.
- SUHR, S. T., y GAGE, F. H.: «Gene therapy for neurological disease». *Arch. Neurol.*, 1993; 50: 1252-1268.
- SUZUKI, N.; CHEUNG, T., y CAL, X., *et al.*: «An increase percentage of Long amyloid β protein precursor (β APP717) mutants». *Science*, 1994; 264: 1336-1340.
- TANZI, R. E.; KOVACS, D. M., y KIM, T. W., *et al.*: «Protease inhibitor domain encoded by an amyloid precursor mRNA associated with Alzheimer's disease». *Nature*, 1996; 331: 528-530.
- TEMPLETON, N. S., y LASIC, D. (eds.): *Gene Therapy: Therapeutic Mechanisms and Strategies*. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 2000.

NEUROBIOLOGÍA DE LA EMOCIÓN

J. M.^a VELASCO ULACIA

1. INTRODUCCIÓN

Hasta hace bien poco se ha considerado como áreas diferentes de investigación la emoción y la cognición, tal vez debido a influencias todavía presentes del dualismo cartesiano. Descartes estableció que la razón, una manifestación del alma, era un fenómeno únicamente humano, mientras que las emociones, al ser consideradas una expresión de los procesos corporales, sería un fenómeno compartido con otros animales. Así la razón se opondría y controlaría la emoción o viceversa. Todo ello debió de influir en la conceptualización de la emoción como antagónica de la razón.

Tanto la neurociencia como la ciencia cognitiva han ignorado la emoción hasta hace bien poco. Así, las emociones han permanecido durante todo este tiempo fuera de la ciencia oficial. La razón fundamental probablemente haya sido que las emociones son demasiado subjetivas y, por tanto, su estudio fue considerado como algo irracional.

Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad Complutense. Madrid.

Hoy en día asistimos a una aproximación entre la razón y la emoción. Por ejemplo, Damasio (1996) defiende que los procesos emocionales son necesarios para que se puedan dar ciertos tipos de decisión. Por otra parte, no parece probable que se pueda identificar una estructura o región cerebral que trate exclusivamente de aspectos cognitivos o emocionales, o que no tenga interacción con otros procesos.

Todos estos hechos son consistentes con una creciente evidencia de que cuanto mayor el grado de refinamiento y complejidad organizativa a nivel conductual, mayor el grado de interacción cognitivo-emocional que acontece en el organismo en cuestión.

¿Cómo podríamos definir las emociones? Pueden ser definidas como conjuntos de respuestas fisiológicas específicas, activadas por ciertos sistemas cerebrales cuando el organismo se representa ciertos objetos o situaciones (cambios en su propio organismo, en el contexto circundante, la representación de una persona, objeto o situación).

Aunque la composición precisa y dinámica de las respuestas son conformadas por el desarrollo individual y por el ambiente, la evidencia sugiere que lo básico, sino todo, de las respuestas emocionales está precableado por el genoma como resultado de una larga historia de un fino ajuste evolutivo.

Así, en un sentido amplio, las emociones son parte de un dispositivo bio-regulador con el cual venimos equipados para mantener la vida y nuestra supervivencia. A través de la evolución, los organismos han adquirido los medios para responder a ciertos estímulos, los cuales son potencialmente útiles o peligrosos desde el punto de vista de la supervivencia. El propósito general de las emociones es la producción tanto de una conducta específica en reacción a una situación que la induce, como un cambio en el estado interno con el fin de preparar el organismo para una conducta particular.

Es importante diferenciar que aunque la maquinaria biológica para las emociones está en gran parte preestablecida,

los inductores no son parte de la maquinaria. Hay dos tipos de estímulos capaces de inducir emoción, estímulos naturales, producto del desarrollo y de un fino ajuste evolutivo; y aquellos adquiridos por aprendizaje en un contexto social y cultural, y que van a depender de los primeros para adquirir su significado emocional. Cualquier estímulo neutro puede ser asociado en una determinada situación de aprendizaje, con alguno de los estímulos naturales, constituyendo así un inductor efectivo. Así las emociones se vuelven omnipresentes. Por tanto, la respuesta emocional es el obligado compañero del pensamiento acerca de uno mismo o acerca del contexto que nos rodea.

En conclusión, no es fácil definir qué es una emoción, pero todas comparten algo nuclear. Todas tienen un papel regulador, que conduce de una manera u otra a la creación de circunstancias ventajosas para el organismo que exhibe dicho fenómeno. Los sistemas que producen todos estos fenómenos están precableados por el genoma, pudiendo ser activados todos ellos de forma automática, sin necesidad de consciencia alguna.

2. BASES NEURALES DE LA EMOCIÓN

El estudio de las bases neurales de la emoción tiene una larga historia dentro de las neurociencias. Empezando por los estudios de Kluber y Bucy, los estudios culminaron hacia la mitad del siglo xx con la teoría del sistema límbico. Los estudios más exitosos han sido aquellos que han tratado de estudiar emociones específicas. No se conoce si hay un único sistema general acerca de las emociones en el cerebro, pero si es así probablemente sea identificado a través de los hallazgos de emociones específicas. A continuación vamos a centrarnos sobre las bases neurales del miedo, una emoción que ha sido ampliamente estudiada a nivel neural, fundamentalmente por el grupo de LeDoux. Por tanto, lo

que sigue a continuación, es fundamentalmente un resumen elaborado a partir de los trabajos de LeDoux.

El miedo es una reacción normal ante situaciones de amenaza, siendo una reacción común en la vida diaria. Cuando se convierte en una reacción exagerada puede dar lugar a diferentes cuadros psicopatológicos relacionados todos ellos con trastornos de ansiedad. En la actualidad, se considera que los trastornos de ansiedad suponen cada año, aproximadamente, la mitad de las consultas que atienden los profesionales de la salud mental.

Parece probable que al menos en algunos cuadros de ansiedad estén implicados los sistemas neurales del miedo, por lo que el conocimiento de estos sistemas podría traducirse en una gran ayuda clínica.

Para LeDoux, cuando usamos el término miedo, la tendencia espontánea es a asociarlo con la sensación de miedo. Aunque la sensación subjetiva de miedo es muy importante para nuestras vidas, parece probable que cuando la evolución seleccionó los sistemas neurales del miedo u otros sistemas emocionales, éstos no fueran seleccionados por esa función. Las sensaciones de miedo ocurren cuando un sistema neural más básico (el sistema que evolucionó para detectar y responder al peligro) se activa en un cerebro, que también tiene capacidad para ser consciente de sus propias actividades (LeDoux, 1996).

Todos los animales son capaces de detectar y responder al peligro. Esta capacidad, por tanto, es una consecuencia de los sistemas que evolucionaron para llevar a cabo esa función. La sensación de miedo que se produce cuando este sistema se activa en un cerebro humano (y quizás en otros) es una consecuencia de poseer un sistema adicional que facilita la captación consciente de estos procesos.

La implicación de esta diferencia es importante para la ciencia de la emoción. Es posible que los sistemas básicos para el miedo sean semejantes en muchos animales, al menos en los mamíferos, aunque no se produzca una fuerte

sensación consciente de miedo. Si esto es así, se pueden estudiar las funciones de los sistemas del miedo, con independencia de su contribución a la generación de estados subjetivos de miedo. Así, se podrán estudiar en animales, aunque no esté probado que experimentan sensaciones de miedo.

2.1. *Vías neurales que median el miedo condicionado*

Hay diferentes métodos experimentales para estudiar el miedo y la ansiedad en animales (incluyendo a los humanos), pero tal vez uno de los más simples y más exitosos sea el estudio del miedo condicionado. Mediante esta técnica se puede conseguir que estímulos sin significado adquieran propiedades afectivas, siempre que ocurran en conjunción con sucesos biológicamente significativos.

En un típico experimento de miedo condicionado, el sujeto es expuesto a un tono o a una luz (el estímulo condicionado, CS), seguida de un breve shock (el estímulo incondicionado, US). El condicionamiento ocurre después de unos pocos emparejamientos (si el estímulo es lo suficientemente intenso, a veces una única asociación es suficiente).

Los efectos del condicionamiento pueden ser evaluados directamente midiendo la respuesta defensiva activada por el estímulo condicionado, incluyendo tanto las respuestas de *freezing*, cambios autonómicos o endocrinos. Estas reacciones son innatas, están precableadas y se acoplan al estímulo condicionado a través del proceso de condicionamiento. Estas respuestas representan logros evolutivos, que se expresan de forma involuntaria en presencia de peligro.

La red neural implicada en la generación de miedo condicionado ha sido evidenciada, fundamentalmente, debido al trabajo del grupo de LeDoux. Este autor, a principios de los ochenta, utilizando estímulos auditivos, demostró que lesiones a nivel del mesencéfalo o del tálamo auditivo impedían

el condicionamiento, en cambio las lesiones corticales no tenían efecto alguno. Ello sugería que el CS (estímulo condicionado, estímulo auditivo en este caso) abandonaba la vía auditiva a nivel del tálamo.

Las técnicas de trazadores neuroanatómicos demostraron que el tálamo auditivo proyecta no sólo al córtex auditivo, sino también a la amígdala (LeDoux, 1995). Estudios posteriores demostraron que la interrupción de la comunicación entre tálamo auditivo y la amígdala interfiere el condicionamiento, y que el núcleo lateral de la amígdala es el lugar de entrada crucial para la recepción de los estímulos auditivos.

Aunque el córtex auditivo no es necesario para el condicionamiento, las proyecciones desde el tálamo auditivo a través de la corteza a la amígdala también son capaces de mediar una respuesta de miedo condicionado a un estímulo acústico (condicionamiento conseguido a través de la asociación de un estímulo auditivo y un estímulo incondicionado).

Ello sugiere que la vía tálamo, amígdala y la vía tálamo-corteza-amígdala son equipotenciales en mediar respuestas condicionadas simples. Sin embargo, las áreas corticales auditivas y probablemente las vías córtico-amigdalinas, probablemente sean requeridas para respuestas de condicionamiento diferencial (aquellas en que se presentan dos estímulos auditivos, uno asociado con el US y el otro no), aunque ello no ha sido demostrado.

Las ventajas de este procesamiento en paralelo del miedo podrían ser:

- a) La existencia de una vía subcortical permite a la amígdala detectar rápidamente, estímulos amenazantes en el ambiente.
- b) Esta vía rápida subcortical puede funcionar en el sentido de preparar a la amígdala para la evaluación de la información que posteriormente recibirá a través de las vías corticales. La convergencia de la información

subcortical y cortical sobre las neuronas de la amígdala lateral supone un mecanismo de integración de información.

- c) Modelos computacionales recientes sugieren que la vía subcortical puede funcionar como un interruptor, en el sentido de capacitar al córtex, mediante las conexiones amigdalocorticales, a fijar la atención en el estímulo peligroso que podría darse mientras se está atendiendo otra tarea.

Así como el núcleo lateral es la entrada al sistema amigdalino, el núcleo central constituye la salida del sistema. Lesiones del núcleo central interfieren con la expresión de la respuesta condicionada, la cual puede expresarse a través de diversas modalidades motoras. Es interesante el hecho de que, las lesiones de las áreas a las que proyecta el núcleo central interfieren de forma separada con las diferentes respuestas.

Así, las proyecciones a la sustancia gris central interfieren con el *freezing*; proyecciones al hipotálamo lateral están implicadas en respuestas autonómicas simpáticas, proyecciones al núcleo del lecho de la *stria terminalis* están implicadas en respuestas neuroendocrinas (LeDoux, 1995).

La amígdala está implicada tanto en la adquisición como en la expresión del miedo condicionado. Incluso en condiciones de sobreentrenamiento, lesiones postentrenamiento de la amígdala, interfieren en el miedo condicionado.

En conclusión, las vías neurales, a través de las cuales las respuestas defensivas son condicionadas y expresadas en relación con estímulos auditivos, han sido bien definidas. La amígdala parece desempeñar un papel central en esta circuitería. Esta se localiza entre los sistemas sensoriales que procesan el CS y los sistemas motores que controlan las respuestas condicionadas.

Otro aspecto importante del miedo condicionado es lo concerniente a su extinción. La extinción es el proceso por

el cual la fuerza de una respuesta condicionada va disminuyendo en función de la exposición repetida al CS en ausencia del US. Hay una gran evidencia a favor de que la extinción del miedo condicionado no ocurre de forma pasiva (es decir, la memoria persiste en ausencia de un entrenamiento de extinción explícito).

Cuando la extinción ocurre, esta no se da por un olvido pasivo, sino más bien es un proceso activo, el cual posiblemente implique nuevos aprendizajes. De forma adicional, las reacciones de miedo condicionado son muy difíciles de extinguir y una vez extinguidas pueden volver a aparecer espontáneamente o pueden reinstalarse ante la vivencia de experiencias estresantes.

Debido a que los procesos de miedo condicionado pueden contribuir a desórdenes como fobias, miedo excesivo, ansiedad, pánico, estrés postraumático, etc., es de gran interés clínico comprender cómo son modulados por la extinción los efectos del miedo condicionado.

Las bases neurales de la extinción han sido mucho menos estudiadas que las bases de la adquisición, aunque algunos descubrimientos importantes se han realizado. Por ejemplo, las áreas corticales no son imprescindibles para la adquisición de la defensa condicionada, pero su lesión si interfiere con la extinción. Las lesiones del cortex auditivo o visual no afectan el condicionamiento simple tras la utilización de un CS auditivo o visual. Sin embargo, tales lesiones hacen que la consecución de la extinción se prolongue enormemente o que no se consiga.

En otras palabras, las lesiones corticales puede que desmascaren la existencia de memorias relativamente permanentes. Por tanto, la extinción puede que sea un proceso por el cual el córtex regula la expresión de estas memorias permanentes.

3. IMPLICACIONES DE LAS BASES NEURALES DEL MIEDO PARA LA COMPRESIÓN DEL SISTEMA EMOCIONAL

El conocimiento de los sistemas neurales que subyacen a la emoción puede ayudar a restringir nuestro pensamiento en relación con este tema. Es ampliamente admitido que la amígdala desempeña un papel crucial en la valoración de si un estímulo es peligroso o no. Los *input* anatómicos a la amígdala desde sistemas implicados en el procesamiento estimular definen los tipos de sucesos que pueden ser captados por la amígdala y los tipos de factores cognitivos que pueden ser importantes para esta evaluación.

Por ejemplo, la amígdala recibe *inputs* desde áreas de procesamiento sensorial tanto talámicas como corticales, como mencionaba más arriba. Así, mientras el *input* talámico puede ser útil para producir respuestas rápidas en base a información estimular limitada, el *input* cortical es requerido para distinguir entre estímulos.

La amígdala también recibe *inputs* desde el hipocampo. Estas conexiones establecen el contexto en el que un estímulo emocional va a ser evaluado. Probablemente esto permita a la amígdala responder a un estímulo como amenazador en una situación, pero no en otra. Además dado el papel del hipocampo en la memoria declarativa o explícita, los *inputs* hipocámpales pueden también activar respuestas de miedo por medio de memorias conscientes o explícitas de experiencias pasadas.

Otro tanto podemos decir en sentido contrario. Podemos examinar las proyecciones desde la amígdala a áreas implicadas en procesamiento cognitivos y hacer predicciones acerca de cómo la captación de peligro por la amígdala puede afectar estos procesos.

Aunque la amígdala recibe *inputs* únicamente desde los últimos niveles de procesamiento sensorial, sus proyecciones hacia atrás inervan asimismo niveles anteriores de procesamiento. Estas proyecciones desde la amígdala a áreas

sensoriales de procesamiento pueden permitir la captación por parte de la amígdala de un posible peligro, de tal forma que inflencie la percepción ambiental en curso. La amígdala no proyecta hacia atrás al tálamo, pero las áreas corticales que sí reciben *input* amigdalino, sí proyectan al tálamo, permitiendo así, de forma indirecta, una modulación del procesamiento talámico.

La amígdala también proyecta al hipocampo, permitiendo así que la captación de peligro module a su vez las funciones hipocampales, incluyendo esta modulación, la conducta espacial, el procesamiento contextual así como el almacenamiento o la recuperación de memorias declarativas o explícitas. Todo ello nos sirve para ilustrar cómo una perspectiva neuroanatómica puede ser utilizada para sugerir predicciones acerca de la naturaleza de las interacciones cognitivo-emocionales.

Los estudios acerca de los mecanismos cerebrales de la emoción apuntan a que la amígdala forma parte importante de un sistema de memoria emocional aversiva, mientras que el hipocampo forma parte de un sistema implicado en una forma de memoria cognitiva o declarativa. Aún siendo así, ello no prueba que estos sistemas operen mediante reglas de procesamiento de información diferentes, aunque la posibilidad está abierta.

¿En qué medida afectan todos estos procesos a la salud mental? Desórdenes en la regulación de la respuesta de miedo constituyen un importante aspecto de la psicopatología.

La anatomía de los sistemas que procesan el miedo nos indican que el miedo puede ser activado por muchos y diferentes tipos de funciones de procesamiento de información relacionados con la amígdala. Si por razones genéticas o experienciales, las vías de orden inferior son más eficientes en activar la amígdala que las vías superiores en algunos individuos, sería esperable que estos individuos tengan una capacidad limitada de introspección acerca de la naturaleza de sus reacciones emocionales.

Otro punto a considerar es que las memorias emocionales mediadas por la amígdala parecen indelebles. Es decir, las memorias persisten incluso después que la conducta emocional se ha extinguido. Así, la extinción parece implicar una inhibición cortical de memorias indelebles mediadas por la amígdala. No constituye un proceso de borrar una memoria emocional. El papel de la terapia puede ser permitir que el córtex establezca sinapsis más efectivas y eficientes con la amígdala.

Por último, en relación con la amnesia infantil y la inaccesibilidad para las memorias de los traumas tempranos, Jacobs y Nadel (1985) apuntaron la sugerencia de que nuestra incapacidad para recordar experiencias tempranas puede ser debido a que el hipocampo no está suficientemente maduro para permitirnos formar una memoria declarativa o consciente hasta los dos o tres años de vida, hecho que ha encontrado un cierto apoyo experimental.

Al mismo tiempo, se sabe que traumas tempranos pueden tener una duradera influencia sobre estados conductuales y mentales, lo que sugiere que el sistema que codifica estas memorias traumáticas inconscientes está presente y activo.

Para terminar, los circuitos descritos en modo alguno suponen todos los sistemas implicados en las funciones emocionales. El procesamiento en las vías descritas es influenciado a su vez por otros sistemas, los cuales contribuyen a modular dicho procesamiento. Diversos sistemas corporales son fuente potencial de *feedback* al cerebro durante los estados de activación emocional, como el sistema nervioso autónomo, el sistema endocrino, los nervios sensoriales procedentes de piel, músculos y vísceras, por ejemplo.

Damasio (1996) ha sugerido la hipótesis del marcador somático, la cual establece que el marcador funciona como una señal de alarma automática que nos previene de consecuencias futuras. Estos marcadores somáticos son considerados como un caso especial de sentimientos generados a par-

PSICOPATOLOGÍA Y DAÑO CEREBRAL

A. FRAILE MARTÍN*

INTRODUCCIÓN

El daño cerebral constituye una fuente innegable de psicopatología (1-3) como, sin duda, afirmarán todos aquellos psiquiatras que hayan tenido contacto con estos pacientes. Sin embargo, este problema, cada día más frecuente, apenas ocupa lugar en los tratados de psiquiatría y en la formación en esta especialidad. El conflicto, aún no superado, entre «orgánico» y «funcional» provoca que los pacientes cuya psicopatología es secundaria a un daño cerebral no siempre sean atendidos correctamente en los servicios de salud mental, porque aunque es cierto que presentan síndromes psiquiátricos más o menos reconocibles, estos son calificados de «orgánicos» y remitidos a otros profesionales (neurología, neurocirugía) que carecen de la formación necesaria para hacer frente a las alteraciones psicopatológicas.

En las últimas décadas ha quedado patente una terrible paradoja: la atención sanitaria inmediata a los pacientes con

tir de emociones secundarias. El elemento decisivo es el tipo de estado somático y de sentimiento que se produce en un individuo concreto, en un punto determinado de su historia, en una situación dada. Según Damasio, estos marcadores somáticos se adquieren con la experiencia, bajo el control de un sistema de preferencia interno y bajo la influencia de una serie de circunstancias externas.

Podemos pensar en ellos como un sistema de calificación automática de predicciones, que contribuyen probablemente a aumentar la precisión y eficiencia del proceso de decisión.

La amígdala está implicada de forma importante en todos estos procesos, por todo ello, es considerada como un mediador entre el contexto y los procesos mentales, por un lado, y entre los procesos mentales y las respuestas emocionales, por otro.

BIBLIOGRAFÍA

- DAMASIO, A.: *El error de Descartes*. Barcelona: Critica, 1996.
 LEDOUX, J. E.: «Emotion: Clues from the brain». *Annu. Rev. Psychol.*, 1995; 46: 209-235.
 LEDOUX, J. E.: *The emotional brain*. Nueva York: Simon & Schuster, 1996.
 JACOBS, W. J., y NADEL, L.: «Stress-induced recovery of fears and phobias». *Psychol. Rev.*, 1985; 99: 561-565.

* Unidad de Daño Cerebral. Hospital Beata M.^a Ana. Madrid.

daño cerebral (traslado al hospital, UCI, neurocirugía...) se ha desarrollado de tal forma que la supervivencia ha aumentado espectacularmente, de tal modo que sobreviven pacientes con lesiones muy graves. Sin embargo, esta atención en las primeras semanas y meses no ha sido complementada con una acción similar en las siguientes etapas. El resultado es que muchos pacientes con alteraciones graves sobreviven a la fase aguda gracias a los recursos destinados a este fin, para encontrarse posteriormente con que apenas existen centros dedicados a la atención posterior. Así pues, si tenemos en cuenta que las causas más frecuente de daño cerebral grave son los traumatismos craneoencefálicos (en adelante, TCE) provocados por accidentes de tráfico y que estos pacientes son jóvenes, tenemos una población creciente que padece lesiones cerebrales graves con muy pocos recursos para atenderlos el resto de su vida.

La psiquiatría no reconoce en su justa medida la importancia de los fenómenos psicopatológicos en esta población. Resulta llamativo que todos los estudios realizados sobre el pronóstico a largo plazo de los pacientes con daño cerebral (habitualmente desde el campo de la neuropsicología y la rehabilitación) coincidan en señalar que la evolución no está condicionada por los problemas físicos ni por los déficits cognitivos, sino que son las llamadas «alteraciones emocionales» (4) las responsables del pronóstico en todas sus vertientes (personal, familiar, laboral y social). Este término, tan frecuentemente utilizado por los profesionales del daño cerebral, no significa otra cosa que psicopatología y, por tanto, debería ser la psiquiatría quien se ocupe de su estudio y tratamiento. Además, el estudio de la psicopatología en el daño cerebral puede contribuir a un mejor conocimiento de las bases biológicas de los trastornos psiquiátricos.

Este texto no pretende ser un compendio exhaustivo de toda la psicopatología que pueden presentar los pacientes con daño cerebral, sino más bien una reflexión personal, hecha desde la práctica clínica, de los fenómenos psicopatoló-

gicos más frecuentes en esta población con casos clínicos ilustrativos. De acuerdo con mi experiencia clínica, la psicopatología que se describe a continuación es la que presentan pacientes adultos con daño cerebral adquirido, grave, de etiología traumática y vascular. Quedan fuera de este texto aspectos tan importantes como el tema de la personalidad y la conciencia de los déficits, el primero por entender que está compuesto de factores que sí se abordan a lo largo de los párrafos que siguen y el segundo porque ha sido objeto de un exhaustivo estudio por parte de otras disciplinas. Por el mismo motivo, tampoco se detalla aquí la psicopatología de la conciencia, la atención, la memoria ni el lenguaje. Las alteraciones de la sensopercepción quedan fuera de este texto por su escasa frecuencia en los pacientes con daño cerebral.

PSICOPATOLOGÍA DEL PENSAMIENTO

Este grupo de fenómenos psicopatológicos, tan íntimamente unidos a los trastornos del lenguaje, está ampliamente representado en los pacientes con daño cerebral. En lo que sigue a continuación se han obviado los trastornos puros del lenguaje (por no ser patrimonio exclusivo del psiquiatra) excepto cuando subyacen o explican la psicopatología.

1. *Trastornos del curso del pensamiento*

Muchos pacientes con daño cerebral presentan lo que clásicamente se llama «pobreza del pensamiento»: pocas ideas, escaso discurso espontáneo, dificultades de abstracción y un pensamiento muy concreto y literal. En casos graves llegan a la alogia, es decir, a la pérdida completa de las asociaciones normales que también se observa en la esqui-

zofrenia. El grado más extremo de la pobreza de pensamiento corresponde a una apariencia externa de mutismo; el paciente no tiene ningún discurso espontáneo, ni siquiera expresa necesidades básicas, apenas contesta a las preguntas (con monosílabos o movimientos de cabeza) y no emplea otras formas de comunicación no verbal. Es importante no confundirlo con la afasia grave en la que el sujeto intenta comunicarse de alguna manera. En mi opinión, aparte de los casos en que los déficits cognitivos son tan graves como para justificar la ausencia de lenguaje y prácticamente de pensamiento (estado de mínima conciencia), el mutismo procede de la apatía: el paciente no tiene ganas ni de pensar ni de comunicarse.

Los trastornos del lenguaje presentes en el daño cerebral originan fenómenos psicopatológicos. La disnomia, tan frecuente en estos pacientes (incluso en casos leves), se traduce en un discurso vago, lleno de perífrasis, que aparentemente resulta circunstancial. Las parafasias pueden tomarse erróneamente por neologismos. En otros muchos casos el discurso es sobreinclusivo, incluso tangencial, motivado por dificultades para generar pensamientos complejos y ordenarlos. En pacientes con síndrome frontal (la *moria* clásica) a menudo se encuentra un discurso taquilálico y saltón pero con asociaciones laxas y pobre en contenido.

En pacientes con daño cerebral no es frecuente observar la incoherencia y disgregación típicas de la esquizofrenia. Son mucho más comunes los cuadros descritos anteriormente, que se distribuyen a lo largo de un *continuum* donde en un extremo estaría el mutismo y en el otro la verborrea fácil e insustancial del paciente mórico.

2. Trastornos del contenido del pensamiento

El delirio no es frecuente (ni sinónimo) en pacientes con daño cerebral. En la fase inicial de la amnesia postraumática

(5), que equivale en clínica a un síndrome confusional, pueden aparecer ideas delirantes, generalmente con las mismas características que en otros estados confusionales: mal sistematizados, de temática variable, actuados por el paciente y acompañados de alteraciones en el nivel de consciencia y la atención. Generalmente ceden al resolverse esta fase y el recuerdo posterior que tiene el paciente es, en muchos casos, nulo, y, en otros, fragmentado y desordenado. A veces aparecen ideas sobrevaloradas de forma secundaria, basadas en lo sucedido en esta fase, de modo que el paciente sostiene «que lo ataron a una máquina para hacer experimentos». Suelen corregirse con la información oportuna, si bien en algunos casos pueden ser muy persistentes.

Cuando los déficits cognitivos son tan importantes como para cumplir el diagnóstico de *demenia postraumática* pueden aparecer ideas delirantes, generalmente mal estructuradas, pobres en contenido y difíciles de explorar. El grave trastorno de memoria que las acompaña protege al individuo: se les olvida al poco tiempo (aunque reaparezcan poco después), es posible hacer que se interesen por otra cosa rápidamente y su escasa persistencia hace que no se acompañen necesariamente de los trastornos de conducta típicos de la patología delirante.

El pronóstico se ensombrece cuando aparecen ideas delirantes en ausencia de confusión o demencia. La evolución queda entonces condicionada al trastorno psicótico, independiente del daño cerebral que presuntamente lo causó. Las temáticas son variadas (la celotipia es una de las más frecuentes) y en ocasiones el punto de partida no es una idea delirante primaria (Jaspers) sino una ausencia de reconocimiento motivada por la amnesia retrógrada: el sujeto no reconoce determinado objeto como propio (objeto adquirido dentro del período de amnesia retrógrada) y elabora un sistema delirante basado en el supuesto origen (falso) de ese objeto. Otras veces aparece una idea delirante primaria, no comprensible por la biografía del sujeto ni por factor desen-

cadenante alguno. Los cuadros clínicos resultantes se pueden catalogar sindrónicamente como trastornos delirantes crónicos y cuadros psicóticos fenomenológicamente indistinguibles de la esquizofrenia. Cuando aparecen en personas jóvenes, típicamente unos años después del daño cerebral, siempre se plantea la duda de su relación con éste. ¿Habrían aparecido sin el daño cerebral? En algunos casos esta pregunta puede responderse de forma afirmativa, aún con reservas: antecedentes familiares, personalidad premórbida... En la mayoría de los casos, sin embargo, siempre queda la duda de si el daño cerebral constituye la causa directa del trastorno psicótico, supone un desencadenante para un cerebro ya vulnerable antes de la lesión, sólo es un factor contribuyente o bien los dos procesos no están relacionados. Este debate queda patente en la ley española que regula las indemnizaciones por accidente de circulación (6), que otorga cierto número de puntos a cada cuadro clínico secundario a la lesión (trastorno de memoria, demencia postraumática, síndrome de Moria...); en el apartado de psicosis postraumáticas, se reseña que «difícilmente pueden ser consideradas como secuelas».

Otros trastornos del contenido del pensamiento menos graves que aparecen en pacientes con daño cerebral son ideas obsesivoides, que en mi experiencia se sitúan a mitad de camino entre la idea fija y la idea obsesiva (7). Al igual que las ideas fijas, son preocupaciones reales del sujeto que no las vive en principio como extrañas. Pero comparten con las obsesivas su frecuencia, el hecho de que el individuo llega a verlas como intrusas, la lucha ineficaz generalmente y la invalidez que provocan: conducen al paciente a un continuo pensamiento circular acerca de esa idea, sin que puedan pensar en otra cosa, causando importante malestar. En los casos en los que he pautado tratamiento psicofarmacológico (antidepresivos serotoninérgicos en dosis medias) ha sido sorprendente la respuesta al mismo, con una importante mejoría en cuestión de días, sin que haya sido necesario

emplear las dosis preconizadas para el trastorno obsesivo-compulsivo ni esperar las semanas de latencia habituales. Aunque no existe ningún estudio controlado, me inclino a pensar que no se trata de un efecto placebo: muchos de los pacientes que mejoraron presentaban trastornos de memoria tan importantes como para no recordar a los profesionales, ni el despacho, en las visitas de seguimiento, manifestaban estar «mejor» y algunos tenían una idea vaga de que tomaban «alguna pastilla».

Los pacientes con daño cerebral también presentan con cierta frecuencia rituales obsesivos que no llegan a alcanzar la categoría de compulsiones (muy similares a los que aparecen en sujetos normales y no provocan patología), siendo las más frecuentes los de orden y comprobación, que resultan llamativos por su ausencia antes de la lesión. En general, son rituales poco elaborados y simples, vividos de forma egosintónica, que no ocupan mucho tiempo ni provocan malestar. Uno de los que he encontrado con mayor frecuencia es el ritual de hacer la cama (y no permitir que otra persona lo haga por él), muy sorprendente en varones jóvenes con escaso apego a las tareas domésticas.

PSICOPATOLOGÍA DE LA AFECTIVIDAD

Este campo ha demostrado ser muy fértil en el daño cerebral en cuanto al número de hallazgos (8). Desde la clásica descripción de cuadros depresivos en los accidentes cerebro-vasculares (de localización izquierda y anterior) hasta la moria de los síndromes frontales, pasando por la alta prevalencia de depresión en daño cerebral de otras etiologías como la enfermedad de Parkinson (9), es evidente que el afecto se altera en presencia de lesiones cerebrales.

El *contacto afectivo* y la *resonancia* están frecuentemente alterados en estos pacientes, tanto que a veces recuerdan

el afecto embotado de la esquizofrenia. En los casos más severos de apatía es imposible contactar afectivamente con el sujeto, que permanece impassible ante todo y ante todos, con una indiferencia total. En el extremo opuesto de la línea estarían los pacientes móricos, con una resonancia afectiva exagerada y un contacto superficialmente normal. Entre estos dos puntos se sitúan la mayoría de los pacientes, generalmente con un contacto restringido, escasa capacidad de empatía y muchas dificultades para captar el estado emocional del interlocutor y variar el suyo concomitantemente, sin que se pueda responsabilizar a la aprosodia como causa en todos los casos. Este déficit de contacto afectivo contribuye sin duda en la génesis de dos rasgos de personalidad que se describen frecuentemente en los pacientes con daño cerebral: infantilismo y egocentrismo

El afecto depresivo o *hipotimia* también se observa a menudo en el daño cerebral (10). En los casos de daño cerebral leve se presenta como una reacción adaptativa a la lesión y puede entenderse como similar a las que aparecen en la población general: se acompaña de cogniciones depresivas, síntomas neurovegetativos y demás características de la depresión. En muchos casos, no obstante, el paciente presenta un ánimo decaído, sin cortejo vegetativo o con síntomas inversos (hipersomnias en vez de insomnio, por ejemplo), escasa ansiedad, labilidad emocional y menos esfuerzo en la rehabilitación de lo esperable. Esta pobreza de síntomas, junto con las dificultades de expresión del lenguaje que muchos enfermos presentan, hace que el diagnóstico de depresión pueda ser muy complicado. En los *ictus* de localización izquierda, en los que la depresión es muy frecuente, puede ser correcto pautar un tratamiento antidepresivo sólo con unas pocas observaciones clínicas (desmotivación, llanto, empeoramiento de la actividad), ya que la afasia acompañante, motora, sensitiva o mixta no permite realizar una anamnesis completa y los fármacos a menudo mejoran el cuadro.

Los cuadros de ánimo aparentemente muy decaído, inhibición psicomotriz importante, pobreza de pensamiento y escasez de actividades deben suscitar la sospecha de síndrome apático más que depresión (11). El diagnóstico diferencial puede ser muy difícil en ocasiones, especialmente si presentan afasia, y está indicado intentar tratamiento psicofarmacológico con antidepresivos aún en ausencia de un diagnóstico firme.

Desde un punto de vista evolutivo, la aparición de ánimo hipotímico en un paciente hasta entonces indiferente, o incluso hipertímico, suele significar que está empezando a tomar conciencia de sus déficits, por lo que no siempre debe considerarse como un factor negativo para el pronóstico. Se puede utilizar en beneficio del paciente haciendo que se implique más en la rehabilitación, ya que es más consciente de sus problemas. En mi opinión, no debe tratarse con antidepresivos a menos que se transforme en una auténtica depresión, es decir, el ánimo decaído se acompañe del resto de síntomas característicos.

El estado de ánimo opuesto al depresivo, el *hipertímico*, tampoco es infrecuente en pacientes con daño cerebral, especialmente severo. Forma parte del síndrome frontal (*moria*). A diferencia del que se encuentra en la manía, este afecto hipertímico resulta vacío de contenido, a menudo se acompaña de un matiz pueril y de alteraciones de conducta más o menos graves producto de la desinhibición: chistes fáciles, comentarios infantiles, conducta desinhibida sin un propósito claro. Faltan las ideas de grandeza propias de la manía y la energía excesiva de ésta. Al igual que sucedía con la depresión, en el daño cerebral se observa todo el espectro de gravedad: desde el cuadro muy leve, que sólo se pone de manifiesto en el ambiente familiar, hasta el más grave, con trastornos de conducta que precisan ingreso psiquiátrico.

La *labilidad emocional* merece un párrafo aparte. Aunque los autores discrepan sobre el término más adecuado,

proponiendo «emocionalidad» e «incontinencia emocional» para intentar distinguir entre la alteración del sentimiento y de la expresión, en la práctica ambos están tan ligados que resulta casi imposible discernir entre ambos, por lo que en este texto se emplea sólo el término de labilidad, que resulta conocido y es ampliamente utilizado por la psiquiatría en otros grupos de pacientes. En mi experiencia, esta alteración es muy frecuente en los pacientes con daño cerebral y no sólo en aquellos casos de etiología vascular. Los pacientes (y sus familiares) refieren que están «más sensibles», que lloran y rien por cosas que antes de la lesión no les causaban ninguna emoción en particular. En muchos casos, les avergüenza porque representa una pérdida de control y se convierte en una fuente más de malestar y aislamiento social. Es importante que los familiares entiendan que el paciente no es capaz de controlarlo, y que si ríe ante un suceso triste no es porque se alegre realmente de ello. Es importante reconocer este problema porque se puede tratar farmacológicamente con éxito en la mayoría de los casos (12).

La *ansiedad* también aparece con cierta frecuencia en los pacientes con daño cerebral. En algunos casos se trata de una ansiedad flotante, sin un motivo claro, prácticamente continua, que no se acompaña de síntomas somáticos. En otros se trata de auténticas fobias, con sintomatología ansiosa que aparece sólo en presencia del estímulo desencadenante, que a menudo resulta ser el caminar tras varios meses en silla de ruedas. Esta fobia a caerse parte de algunos elementos con base real (inestabilidad postural, apraxia de la marcha, alteraciones del sistema vestibular), pero se magnifican hasta el punto de convertirse en una auténtica fobia; es muy importante realizar un tratamiento adecuado y precoz para no complicar las posibilidades de independencia del paciente.

Un cuadro clínico descrito a menudo en relación con el daño cerebral, la *reacción catastrófica* representa un episodio agudo de ansiedad extrema a menudo provocado por

un desencadenante que aparentemente no reviste mucha importancia, pero que suele actuar como «la gota que colma el vaso» en un paciente que estaba negando sus problemas. Requiere un manejo cuidadoso para no convertirse en una huida y que el paciente pueda implicarse en su rehabilitación.

Uno de los problemas que con más frecuencia presentan los pacientes con daño cerebral es la *irritabilidad*. Aparece tanto en casos leves como en los graves y se traduce en mayor carga para los familiares. El paciente exige que sus demandas sean satisfechas inmediatamente, no tolera la más mínima demora y cualquier comentario provoca su enojo; la convivencia se ve muy dificultada. A menudo sólo se pone de manifiesto en el medio familiar, ocultándose así a los profesionales a no ser que pregunten específicamente por ello o provoquen al paciente. Es importante detectar este problema y tratarlo (con antidepresivos serotoninérgicos y pautas conductuales) para aligerar la carga familiar.

TRADUCCIÓN PSICOPATOLÓGICA DE LAS ALTERACIONES DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

Las funciones ejecutivas (iniciativa, planificación, flexibilidad, inhibición y toma de decisiones) es el término utilizado por la neuropsicología para englobar una serie de facultades imprescindibles para poder completar con total independencia actividades diarias más o menos complejas. Están localizadas en los lóbulos frontales, por lo que no es de extrañar que se alteren con mucha frecuencia en el daño cerebral de diverso origen: por una parte, los lóbulos frontales son muy accesibles a los traumatismos; por otra, establecen tal número de conexiones con otros sistemas (tálamo, ganglios basales) que una lesión en estas estructuras también provoca las mismas alteraciones. La descripción clásica de los dos grandes subtipos de síndrome frontal, el órbito-

frontal o pseudopsicopático (moria) y el dorso-lateral o pseudodeprimido (apático) no debe hacernos olvidar que la separación entre los dos tiene fundamentalmente una intención pedagógica, y que en la práctica clínica es frecuente encontrar manifestaciones de los dos síndromes en el mismo individuo. Un dato clínico muy importante, que pertenece a la exploración neurológica y a menudo se olvida, es la presencia de anosmia: por la estrecha relación anatómica entre el nervio olfatorio y la zona órbito-frontal siempre debemos preguntar por síntomas frontales cuando el individuo refiera que no puede oler (o diferenciar los sabores).

Las funciones ejecutivas no deben ser consideradas como facultades superiores (patrimonio exclusivo de la neuropsicología) que sólo entran en juego en las actividades más complejas, sino que participan en infinidad de tareas que realizamos a diario de forma aparentemente «automática», sin reflexionar sobre ellas. Por ejemplo, una tarea cotidiana como comprar el pan requiere de todas las funciones ejecutivas. En primer lugar, iniciativa (querer hacerlo); después hay que planificar (vestirse, coger las llaves y dinero, salir de casa, camino hasta la tienda). La flexibilidad también es importante (la panadería habitual está cerrada, no tienen el pan que más nos gusta). Si los dos primeros pasos se llevan a cabo correctamente pero son las cinco de la madrugada será necesario inhibir nuestra primera intención (las tiendas están cerradas). La toma de decisiones también hace referencia también a la reflexión sobre lo sucedido y las posibles consecuencias para el futuro (el pan estaba duro, esa tienda cierra muy pronto). Así pues, las funciones ejecutivas participan en infinidad de actividades y su alteración no sólo implica dificultades para tareas complejas, sino que genera abundante psicopatologías (5).

En primer lugar consideremos la alteración de la iniciativa o síndrome apático, uno de los problemas más graves a los que se enfrenta el psiquiatra que atiende a pacientes con daño cerebral (13, 14). Hay que establecer el diagnóstico di-

ferencial con la apatía como síntoma acompañante en otros cuadros. La falta de motivación, el no querer hacer nada, supone un gran obstáculo en el camino de la rehabilitación. En los casos más leves, la apatía sólo es para ciertas actividades, generalmente las que más esfuerzo suponen al paciente (a menudo, tareas de corte intelectual). En los más graves la apatía es universal, incluso para actividades tan básicas como la alimentación o el aseo. El paciente permanece en la cama todo el tiempo, los familiares refieren que prácticamente hay que empujarlo para que se haga cualquier cosa, su única iniciativa es irse a dormir o tumbarse en el sofá. En la entrevista llama la atención la inhibición psicomotriz y la indiferencia afectiva, así como la parquedad del discurso. Es esencial obtener información de otras personas, porque el paciente puede engañarnos en la entrevista poniendo mil excusas (la favorita en los tiempos actuales es «estoy viendo la televisión», que explica porqué pasan tantas horas tumbados en el sofá) y negando la evidencia. Los registros de actividad también son útiles para poner de manifiesto al paciente su problema. El manejo es muy complicado: las estrategias farmacológicas (psicoestimulantes y agonistas dopaminérgicos) no son siempre eficaces y las terapias de corte conductual (sistema de puntos y recompensas) pueden toparse con la indiferencia y la ausencia absoluta de deseos.

El siguiente problema, el déficit de planificación, se traduce lógicamente en *impulsividad*. El individuo no reflexiona antes de actuar ni se plantea las distintas fases de la acción. El resultado es una conducta irreflexiva, puesta de manifiesto tanto en actividades de la vida diaria (por ejemplo, no puede cocinar porque confunde los pasos necesarios) como en su conducta social. Representa uno de los componentes del síndrome frontal órbito-frontal clásico: unido a la desinhibición, la despreocupación por los sentimientos de los otros y la ausencia de juicio social hace que el individuo actúe según su necesidad en ese momento, sin

adecuar su conducta a los estímulos del entorno. Más que provocar malestar al individuo, es fuente de innumerables problemas para los que le rodean, incluso enfrentamientos con la ley («pseudopsicopático»). A diferencia de los delincuentes profesionales, los delitos suelen ser de escasa importancia y el riesgo desproporcionado al botín.

La alteración de la flexibilidad también se corresponde con un fenómeno psicopatológico, la *rigidez cognitiva*. El individuo es incapaz de generar alternativas tanto en la entrevista clínica como en su vida habitual. A la hora de realizar cualquier actividad está adherido a una idea y se queda bloqueado si no puede hacerlo del modo que había pensado. Por ejemplo, exige que la comida esté en la mesa a una hora determinada, siempre la misma, sin admitir demoras ni adelantos de un minuto. Las relaciones personales y sociales están también marcadas por la rigidez, así que a menudo el individuo termina aislándose. Estos sujetos funcionan mejor en la rutina más absoluta, sin posibilidad de sorpresas: hay que tener en cuenta este dato a la hora de plantear una actividad laboral.

El déficit en la inhibición de respuesta supone naturalmente la *desinhibición* (15). En ocasiones aparece únicamente una desinhibición verbal leve, puesta de manifiesto porque el paciente emplea palabras malsonantes con más frecuencia que antes de la lesión (o con otras personas). Más grave resulta la desinhibición conductual, que abarca un amplio espectro: desde conductas apropiadas en determinados contextos que resultan inadecuadas en otros (por ejemplo, tumbarse en la sala de espera) pero que no provocan grandes problemas hasta desinhibición grave (conductas socialmente inaceptables) que obliga al ingreso psiquiátrico. Unida a la irritabilidad y al déficit de planificación, la desinhibición puede ser causa de conductas agresivas. Está también ligada a la alteración del juicio social, esa capacidad tan compleja que se adquiere a lo largo de la infancia y la adolescencia y que supone modificar nuestro registro (verbal,

conductual) en función de los estímulos del entorno. El resultado es una conducta «infantil» (porque los niños aún no han adquirido esta función), que no ocasiona problemas en el hogar pero sí fuera de ese contexto protegido. Si tenemos en cuenta que a menudo concurren en el mismo paciente irritabilidad, impulsividad, desinhibición, nula conciencia de enfermedad, escasa tolerancia a la frustración y déficit de juicio social, el cuadro clínico resultante es de un sujeto atento sólo a sus deseos más instantáneos, que no tolera demoras y actúa según los mismos, sin tener en cuenta las repercusiones de su conducta ni los intentos de su familia por corregirla. Este cuadro, como otros secundarios al déficit de funciones ejecutivas, motiva una profunda incapacidad personal, social y laboral, aunque no se acompañe de otros trastornos cognitivos.

COMENTARIOS FINALES

Si nuestro objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente con daño cerebral y está ampliamente demostrado que es la psicopatología («alteraciones emocionales») el factor que más influye sobre ésta, la primera función del psiquiatra será describir los fenómenos que observa en estos individuos. A continuación deberá compararlo con lo que se conoce y, por último, intentar determinar qué alteraciones son susceptibles de tratamiento psicofarmacológico y con qué fármaco. De este proceso, común a todas las ciencias, pueden derivarse aportaciones útiles para población sin daño cerebral: recordemos que el valor terapéutico de los antiepilépticos en el trastorno bipolar fue descubierto gracias a su utilización en trastornos cerebrales (16). Muchas de las alteraciones psicopatológicas descritas aquí se encuentran ampliamente representadas en la población general, incluso como rasgos normales que no generan patología. Resulta tentadora la posibilidad de establecer conexiones entre de-

terminadas patologías o rasgos normales y zonas o circuitos cerebrales basándonos en el resultado de su lesión.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico n.º 1

Varón de 45 años sin antecedentes de interés, que sufrió una parada cardiorrespiratoria a raíz de infarto agudo de miocardio. Diagnosticado de encefalopatía postanóxica, no presentaba alteraciones físicas. Tenía importantes déficits cognitivos: trastorno mnésico grave, tanto de la memoria anterógrada como la retrógrada y alteraciones de las funciones ejecutivas, especialmente iniciativa, planificación y flexibilidad. A los pocos días de salir del coma comenzó con un delirio celotípico, acusando a su esposa de tener numerosos amantes, incluido amigos íntimos que iban a visitarle: «¿Vienen a verme a mí o a tí?». Sus pruebas consistían en que el reloj, los útiles de aseo y la ropa que se ponía no eran suyos (no los reconocía), por lo que concluía que debían ser «de alguno de tus amantes que se lo ha dejado». Presentaba asimismo una marcada incapacidad para estimar el tiempo requerido para una tarea de modo que, si su esposa iba a la compra, cuando volvía aseguraba que «había estado con otro porque había tardado mucho». También deliraba con las piezas dentarias postizas: insistía en que las que llevaba no eran suyas, que se las habían cambiado en el hospital. Junto al cuadro delirante presentaba una rigidez cognitiva extrema (sólo había una manera de hacer las cosas) y apatía para muchas actividades (ducharse, lavarse los dientes, actividades intelectuales). Su conciencia de enfermedad era prácticamente nula, repetía que estaba trabajando, no reconocía ningún problema de memoria ni de otra cosa. Su estado de ánimo era básicamente indiferente, excepto cuando se abordaba la temática delirante. A pesar de todo el cuadro y de

que estaba muy irritable, no tenía trastornos de conducta importantes, tan sólo agresividad verbal. La convivencia familiar estaba muy alterada como resultado de todas estas alteraciones: acusaciones continuas, discusiones, nula implicación en la vida familiar, negativa continua a casi todas las actividades conjuntas.

Caso n.º 2

Mujer de 55 años, sin antecedentes de interés, que sufrió un accidente cerebrovascular en el territorio de la arteria cerebral media izquierda. El cuadro clínico consistía en hemiparesia derecha y afasia grave, fundamentalmente expresiva. Apenas decía algún monosílabo de forma estereotipada. Aunque sus familiares no apreciaban cambios, la logopeda que trabajaba con ella refería que la paciente estaba progresivamente peor de ánimo, con pocas ganas de colaborar en las sesiones de rehabilitación, frustrándose y llorando por pequeños fallos, que vivía como grandes fracasos personales. Su aspecto era de tristeza y desinterés. En la entrevista admitía que su ánimo había decaído y que lloraba a menudo, incluso por desencadenantes nimios. Se pautó tratamiento con un ISRS y en unas semanas se pudo advertir una gran mejoría: participaba con entusiasmo en las sesiones de logopedia, intentaba comunicarse con otros pacientes y familiares (y se hacía entender a pesar de la afasia tan grave que presentaba) y se mostraba serena y feliz.

Caso n.º 3

Varón de 30 años sin antecedentes de interés ni rasgos de personalidad desadaptativos, que sufrió un traumatismo craneoencefálico grave a raíz de accidente de tráfico. Como secuelas físicas cabe destacar la presencia de anosmia. A los

dos años del accidente, el cuadro clínico se caracterizaba por desinhibición, conducta pueril y socialmente inadecuada, falta de iniciativa y de capacidad de planificación, junto con un afecto expansivo pero vacío de contenido, irritabilidad, escasa tolerancia a la frustración y nula conciencia de sus déficits. Los déficits neuropsicológicos más notables eran reducción de la memoria anterógrada, disminución marcada del razonamiento lógico y deductivo y, como era de esperar, alteración de las funciones ejecutivas, cuya traducción psicopatológica resulta muy clara en este caso. Tomaba pocas iniciativas, era incapaz de realizar planes mínimamente complejos, su falta de flexibilidad era tal que insistía en tomarse una copa todas las noches (porque antes del accidente se tomaba tres, ahora reducía la cantidad). Gracias a la anosmia, sus familiares sustituían la ginebra por agua y jamás se apercibió del engaño. La desinhibición era fundamentalmente verbal, poco grave, se ponía de manifiesto en empleo continuo de palabras malsonantes y en la familiaridad con la que trataba a todo el mundo. Su conducta resultaba globalmente pueril y fija, prácticamente siempre se comportaba igual, independientemente del contexto social.

BIBLIOGRAFÍA

1. LISHMAN, W. A.: *Organic Psychiatry. The Psychological Consequences of Cerebral Disorder*. Oxford: Blackwell Science, 1998.
2. DEB, S.; LYONS, I.; KOUTZOUKIS, C.; ALI, I., y MC CARTHY, G.: «Rafe of psychiatric illness 1 year after traumatic brain injury». *Am. J. Psychiatry*, 1999; 156 (3): 374-378.
3. HIBBARD, M. R.; UYSAL, S.; KEPLER, K.; BOGDANY, J., y SILVER, J.: «Axis I psychopathology in individuals with traumatic brain injury». *J. Head Trauma Rehabil.*, 1998; 13 (4): 24-39.

4. KOSKINEN, S.: «Quality of life 10 years after a very severe traumatic brain injury (TBI): the perspective of the injured and the closest relative». *Brain Inj.*, 1998; 12 (8): 631-648.
5. PELEGRÍN VALERO, C., y GÓMEZ-HERNÁNDEZ, R.: «Trastornos neuropsiquiátricos en los TCE graves». En: C. Pelegrín, J. M. Muñoz Céspedes y J. L. Quemada (eds.), *Neuropsiquiatria del daño cerebral traumático. Aspectos clínicos y terapéuticos*. Barcelona: Prous Science, 1997.
6. Ordenación y Supervisión de los Seguros Privados. Ley 30/95 de 8 de noviembre. *BOE* n.º 268 del 9 de noviembre de 1995.
7. VALLEJO, J.: «Trastornos obsesivos». En: J. Vallejo Ruiloba (ed.), *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*. Barcelona: Masson, 1998; 4.ª ed., cap. 28.
8. ROBINSON, R. G., y TRAVELLA, J. I.: «Neuropsychiatry of Mood Disorders». En: B. S. Fogel, R. B. Schiffer y S. M. Rao (eds.), *Neuropsychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; cap. 13.
9. CUMMINGS, J. L.: «Depression and Parkinson's Disease». *Am. J. Psychiatry*, 1992; 149: 443-454.
10. ROSENTHAL, M.; CHRISTENSEN, B., y ROSS, T. P.: «Depression following traumatic brain injury». *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1998; 79 (1): 90-103.
11. ANDERSSON, S.; KROGSTAD, J. M., y FINSET, A.: «Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity». *Psychol. Med.*, 1999; 29 (2): 447-456.
12. NAHAS, Z.; ARLINGHAUS, K. A.; KOTRLA, K. J.; CLEARMAN, R. R., y GEORGE, M. S.: «Rapid response of emotional incontinence to selective serotonin reuptake inhibitors». *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 1998; 10 (4): 453-455.
13. ANDERSSON, S.; GUNDERSEN, P. M., y FINSET, A.: «Emotional activation during therapeutic interaction in traumatic brain injury: Effect of apathy, self-awareness and implications for rehabilitation». *Brain Inj.*, 1999; 13 (6): 393-404.

14. KANT, R.; DUFFY, J. D., y PIVOVARNIK, A.: «Prevalence of apathy following head injury». *Brain Inj.* 1998; 12 (1): 87-92.
15. STARLSTEOM, S. E., y ROBINSON, R. G.: «Mechanism of disinhibition after brain injury». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1997; 185 (2): 108-114.
16. ARANA, G. W., y ROSENBAUM, J. F.: *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 4.^a ed., cap. 4.

NEUROIMAGEN FUNCIONAL Y PSIQUIATRÍA

T. ORTIZ, A. FERNÁNDEZ, F. MAESTÚ, C. AMO

1. INTRODUCCIÓN

La evolución de la psiquiatría en el diagnóstico de los trastornos mentales cuenta en la actualidad con la utilización de técnicas de neuroimagen, y aunque son todavía pocos los datos científicos que justifiquen dichas técnicas dentro de los protocolos de diagnóstico clínico psiquiátrico, no cabe la menor duda que el uso de las mismas conseguirá en los próximos años un avance importante en el diagnóstico y conocimiento de muchos de los trastornos mentales que en la actualidad permanecen todavía sin resolver.

Entre las técnicas de neuroimagen que contribuirán a este progreso se encuentra la magnetoencefalografía (MEG), capaz de mostrar una imagen funcional de la actividad cerebral, en estado de reposo o sometido a algún tipo de actividad sensorial, emocional o cognitiva, desde el inicio del proceso hasta el final del mismo y captando no solamente la actividad subyacente cortical sino también la de otras áreas o estructuras subcorticales implicadas en la misma.

* Centro de Magnetoencefalografía. Universidad Complutense. Madrid.

Creemos que uno de los grandes avances en la medicina actual ha venido determinado por los avances tecnológicos que han permitido ver en imágenes alteraciones que anteriormente era imposible delimitar o ni siquiera concebir, y dentro de estos avances la neuroimagen funcional será de los mayores que se van a producir en el estudio y en el diagnóstico de las enfermedades mentales.

Sin embargo, hasta la actualidad, la imagen que ha sido de gran utilidad en muchas patologías médicas, incluídas las patologías cerebrales, todavía se queda corta cuando queremos investigar patologías cerebrales en las que las funciones superiores del hombre se encuentran alteradas como son los trastornos mentales. Para este fin, la imagen estática se queda un tanto escasa a la hora de valorar determinadas interpretaciones de las mismas y sobre todo a la hora de posibilitar un diagnóstico diferencial acertado.

La MEG es una buena herramienta para poder evaluar y crear imágenes funcionales de la actividad cerebral de este tipo de pacientes, lo que permitirá al psiquiatra integrar las aportaciones de la neuroimagen estructural con las que aporta la neuroimagen funcional, como es el caso de la MEG que integra dentro de la imagen estructural la imagen funcional.

Este nuevo enfoque de estudio del cerebro dará lugar a concepciones del mismo diferentes a las que hoy en día manejamos, lo que nos llevará a entender nuestro cerebro desde un enfoque más temporal que estructural en el entendimiento de los trastornos mentales.

Existen diferentes aspectos dentro del campo de la neurociencia que podrían justificar un nuevo enfoque en el estudio científico de los trastornos mentales, de hecho existen autores que consideran la hipótesis de una perspectiva temporal y no estructural de los trastornos mentales. Diferentes autores ya se han pronunciado en lo que podríamos denominar *mind-brain continuun* o «cerebro continuo» (Llinás y Paré, 1996) que permitirá un enfoque conceptual del mismo.

En esta misma línea podríamos hablar de la actividad cognitiva y sus trastornos como alteraciones patrones temporales específicos; si bien es, verdad que actualmente las neurociencias se inclinan por un modelo de plasticidad neuronal de grandes poblaciones neuronales en los procesos de aprendizaje; existen otros autores que, basándose en los estudios iniciales de lesiones y en resultados de la electrofisiología, sostienen que el aprendizaje no es el resultado del establecimiento o facilitación de determinadas conexiones sinápticas específicas, puesto que respuestas de neuronas corticales individuales a estímulos sensoriales son muy variables, y que muchas de las neuronas corticales no son específicas dado que podían ser excitadas por una amplia gama de estímulos, sino más bien el resultado de fenómenos emergentes, que no se relacionaban con neuronas o sinapsis individuales, sino que representan una actividad eléctrica que de alguna manera está sincronizada por todo el cerebro, sugiriéndose que el aprendizaje se basaría en el establecimiento de patrones temporales de actividad conjunta.

A la vista de este nuevo enfoque podríamos entender la actividad del cerebro en base a un proceso temporal en el que existe un tiempo de actividad neuronal y un tiempo de reposo, similar a lo que podemos entender por una partitura musical en la que son tan importante las notas musicales como los silencios y tiempos entre las mismas. Aventurándonos más en esta hipótesis probablemente estos tiempos de reposo neuronal sean los que determinan nuevos patrones de actividad cerebral.

La MEG será en un futuro próximo una técnica que nos ayude a entender mucho mejor cual es la participación específica y diferenciada de nuestro cerebro tanto en los procesos cognitivos como en los trastornos mentales, bien sea desde un enfoque temporal de los mismos bien desde un proceso distribuido de la actividad cerebral, tal y como propone la neurociencia actual o bien en una conjunción de ambos procesos.

2. QUÉ ES LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

La magnetoencefalografía (MEG) es una técnica no invasiva de registro de la actividad funcional del cerebro, mediante la captación de campos magnéticos, que permite investigar las relaciones entre las estructuras cerebrales y sus funciones. La posibilidad de dichos registros viene determinada por la actividad postsináptica neuronal y por la activación sincrónica de millones de neuronas, lo que genera una actividad cerebral uniforme, diferenciada y localizada, capaz de ser registrada mediante campos magnéticos extracerebrales y ser analizada mediante la MEG (Fig. 1).

La capacidad de la MEG, tanto en análisis como en organización de la información recibida, es tan grande que permite valorar en milisegundos la actividad cerebral y organizar mapas funcionales cerebrales con delimitación de la

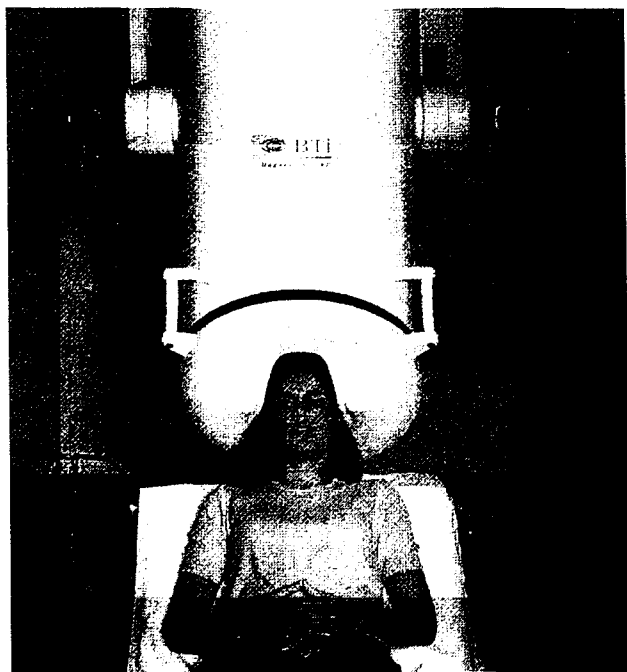


Fig. 1. Magnetoencefalógrafo Magnes 2500 WH de 148 sensores (Centro de Magnetoencefalografía de la UCM).

estructura cerebral en espacio de pequeños centímetros, e incluso, cerebral capaces de ser organizados y representados temporal y especialmente.

Evidentemente existen otras técnicas que también permiten valorar la estructura o actividad cerebral tanto temporal como espacialmente; sin embargo, existen diferencias importantes entre ellas que avalan la MEG como una de las más completas en el estudio e investigación cerebral. Entre las diferentes técnicas de estudio de la actividad cerebral que podemos comparar con la MEG tenemos las siguientes:

1. Técnicas que miden o valoran la estructura cerebral: la resonancia magnética nuclear (RMN) provee información sobre la anatomía cerebral y tienen una gran resolución espacial, mientras que la MEG nos da información sobre los procesos funcionales de dichas estructuras con menor resolución espacial pero con mayor resolución temporal. Dos avances importantes en la RMN, como son la RMN funcional y la espectroscopía por RMN, tratan de acercarse al estudio neurofuncional en tiempo real con imágenes de gran resolución espacial de la actividad cerebral cada 2-3 segundos. Aunque estos tiempos están lejos del tiempo real en que se mueve la MEG son técnicas de gran desarrollo en la investigación cerebral.
2. Técnicas que miden o estudian el metabolismo cerebral: la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) proveen información sobre diferentes cambios vasculares y metabólicos subyacentes a la actividad neuronal, y no directamente la propia actividad neuronal. Tienen una gran resolución espacial; sin embargo, la resolución temporal es muy limitada y lejos del tiempo real de los procesos funcionales.
3. Técnicas que estudian o miden procesos bioeléctricos como la electroencefalografía (EEG), que tiene una re-

solución temporal cercana a la MEG, mientras que la resolución espacial es muy limitada.

Metodológicamente es una muy buena técnica de investigación puesto que permite: una gran versatilidad en diferentes diseños metodológicos, dado que se pueden repetir diferentes estudios en un mismo sujeto, estudiar grupos de sujetos y comparar resultados, estudiar variables dependientes complejas (pensamiento, atención, procesos emocionales, funciones cognitivas en general, etc.) con un gran rigor científico, permite una gran versatilidad en la capacidad de manejo e integración de los datos provenientes de la RMN.

3. EN QUÉ SE BASA LA MEG

La MEG se basa en la activación neuronal que genera campos magnéticos, que resultan fundamentalmente de la sumación temporal y espacial de la actividad postsináptica generada sobre las dendritas apicales de las células piramidales (Okada, 1983) (Fig. 2).

Mientras las señales medidas por el EEG reflejan la actividad extracelular y están sujetas a una atenuación y distorsión considerables conforme traspasan capas de tejido que

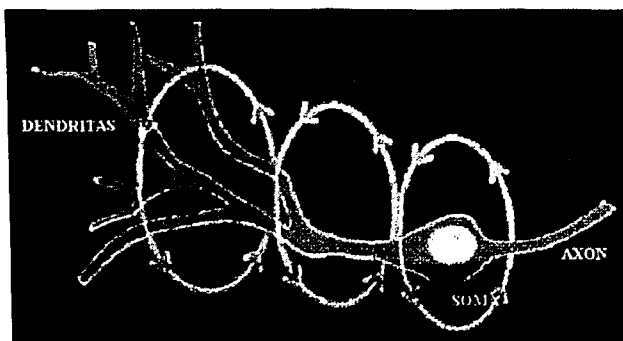


Fig. 2. Representación del campo magnético generado en una dendrita apical piramidal.

presentan distinta conductividad, hasta alcanzar los puntos de registro en el cuero cabelludo, lo que dificulta la localización del origen de las señales de EEG, las señales medidas por la MEG detectan campos magnéticos que surgen fundamentalmente de las corrientes intracelulares. Los tejidos en el cuero cabelludo y el cráneo son esencialmente «transparentes» a estos campos magnéticos, lo cual posibilita a esta técnica una localización más precisa de los orígenes anatómicos de la actividad neuronal espontánea o inducida (Levine, 1990) (Fig. 3).

Los patrones de activación neuronal se distribuyen a lo largo de distintas áreas del cerebro de forma diferencial en base a las distintas funciones que el cerebro realiza, la MEG es capaz de registrar e identificar los orígenes del proceso neurofuncional y extraer información sobre su funcionamiento y, ante todo, obtener una imagen precisa de su localización. Este proceso puede conseguirse cuando un conjunto

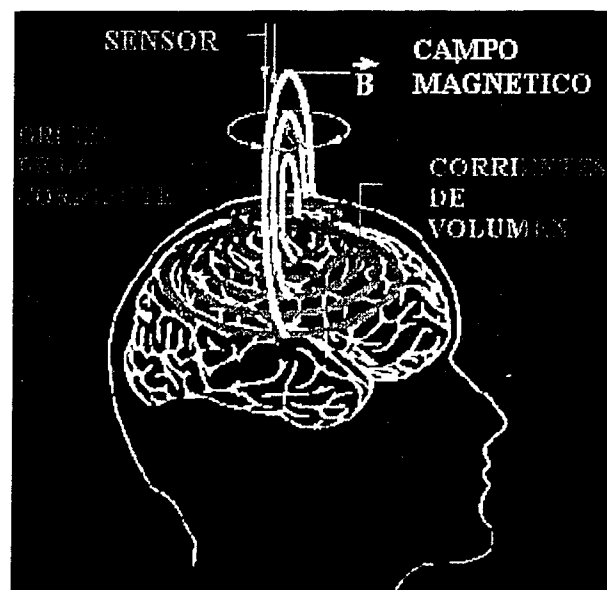


Fig. 3. Representación del registro del campo magnético mediante el sensor magnético.

de células que se activa al unísono crean una corriente que tiene una dirección particular, desde las dendritas a los terminales axónicos. Si las células de ese conjunto tienen una orientación aproximadamente paralela (como ocurre con las que forman las capas corticales), todo el conjunto se comporta como cualquier dipolo de corriente físico. Esta es la razón fundamental por la que aparece la MEG, con la que podemos registrar la distribución en superficie craneal de tipo de energía eletromagnética que surge de la activación cerebral (o corriente de origen), esto es, el flujo magnético o, lo que es igual, los campos magnéticos.

En resumen, podríamos concluir que la MEG se basa en la actividad postsináptica generada por las dendritas apicales de las neuronas piramidales cuya participación desde el punto de vista neurofisiológico la podemos encontrar en los *potenciales postsinápticos* que son potenciales con una cinética lenta, duran entre 10 y más de 100 ms, originan la *actividad neuromagnética de baja frecuencia* (entre 10 y 100 Hz) a pesar de tener una magnitud diez veces menor que los potenciales de acción.

4. APLICACIONES EN PSIQUIATRÍA

Aunque todavía no podemos contar con gran número de investigaciones clínicas que permitan valorar la eficacia de esta técnica en la psiquiatría, cada vez existen más datos que nos confirman la eficacia de la misma, como técnica complementaria, en diagnósticos clínicos de la *praxis* médica (ver el volumen dedicado específicamente a la *Magnetoencefalografía en el Journal of Clinical Neurophysiology*, 2000; 17 [2]) y en especial dentro del campo de la psiquiatría (Ortiz y col., 1999).

Entre las distintas patologías psiquiátricas en las que la MEG puede tener una gran eficacia diagnóstica nos encontramos con los distintos tipos de epilepsia en los que la MEG

está demostrando su capacidad en la localización del complejo lesivo epileptógeno. Dentro del campo de la epilepsia pediátrica, los estudios que comparan el EEG con la MEG indican que ésta última realiza registros más precisos (Chuang, 1995).

En patologías con deterioro cerebral, como la enfermedad de Alzheimer, y en aquellas en las que dicho deterioro no es tan evidente en las pruebas de neuroimagen, tales como las demencias depresivas o las pseudodemencias. En este tipo de patología se encuentra una «Actividad Magnética Anormal de Baja Frecuencia» (ALFMA, Abnormal Low Frequency Magnetic Activity) en determinadas regiones cerebrales susceptibles de ser la base de determinadas funciones cognitivas (por ejemplo, áreas temporales mesiales, con mayor predominio en zonas izquierdas en la enfermedad de Alzheimer). También se encuentran con la MEG un retraso importante en la M100 del potencial evocado auditivo áreas temporales bilaterales con una mayor afectación en el hemisferio izquierdo en pacientes con EA (Pekkonen y cols. 1999). No obstante, los estudios que han obtenido datos más concluyentes y prometedores son los realizados para analizar la actividad ALFMA en estos pacientes. La actividad ALFMA es la contrapartida magnetoencefalográfica de los ritmos lentos que aparecen en el EEG, en particular de las frecuencias de 14 Hz y 4-6 Hz (correspondientes a los ritmos δ y θ respectivamente). Estos ritmos aparecen generalmente de forma difusa sobre el registro electroencefalográfico, mientras que la MEG localiza esta actividad de forma muy precisa, ofreciendo una clara localización neuroanatómica de la disfunción neuronal mediante un registro de actividad puramente espontánea. Los datos ALFMA en la demencia son tremendamente prometedores, ya que han demostrado disfunciones focales precisamente en aquellas estructuras que se ven alteradas en los estadios más tempranos del inicio de la enfermedad. Por ejemplo, la mayoría de los estudios han demostrado actividades ALFMA muy claramente focalizadas

en los lóbulos temporales. Además es muy importante apreciar que el avance de la enfermedad implica una distribución más difusa de esta actividad, lo que haría más difícil su localización, pero en los estadios iniciales es perfectamente posible localizar el ALFMA en estructuras tan críticas para la EA como las regiones hipocámpicas y parahipocámpicas (Ribary y cols., 1988; Reite y cols., 1996; Baumann y cols., 1992).

Continuando con nuestra línea de investigación establecida en los últimos años, los estudios realizados en el Centro MEG de la Universidad Complutense permiten establecer una serie de conclusiones claras. En primer lugar, Fernández y cols. (2001) analizaron la presencia de actividad magnética de baja frecuencia (bandas Delta y Theta) asociada con el proceso degenerativo de la enfermedad. Esta presencia se asocia con procesos patológicos cerebrales tanto neurodegenerativos como vasculares o tumorales. Los resultados demuestran que el grupo de enfermos de Alzheimer mostraba un incremento significativo de estas frecuencias en la corteza temporo-parietal, con una mayor preponderancia en el hemisferio izquierdo que permitía discriminar ambos grupos (Fig. 4). Además estos valores de actividad de baja frecuencia se encuentran asociados con el estado cognitivo y funcional de los pacientes. La actividad delta temporo-parietal permite predecir las puntuaciones en escalas como el MMSE o el CAMCOG, y por tanto el estatus mental de los pacientes. Más aún, la actividad delta en la corteza parietal derecha permite predecir el estatus funcional debido a su estrecha relación con el estadio del FAST.

Por otro lado, en un reciente estudio de memoria con magnetoencefalografía (Maestú y cols., 2001), realizado también en el Centro de Magneoencefalografía Dr. Pérez Modrego de la Universidad Complutense, se demostró que los sujetos controles presentaban un aumento del número de dipolos sobre regiones parieto-temporales del hemisferio izquierdo frente a los pacientes con enfermedad de Alzheimer



Fig. 4. Representación gráfica de dipolos (círculos) de actividad magnética de baja frecuencia (bandas Delta y Theta) en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

probable, en los que además de la disminución de dipolos existe una localización errónea puesto que estos se sitúan principalmente en las áreas frontales (Fig. 5). Este perfil de activación predice la ejecución en pruebas cognitivas como el minimental, CAMCOG y pruebas funcionales de la vida diaria. De esta forma a menor número de dipolos está asociado a un menor puntuación en las pruebas cognitivas, demostrando el valor diagnóstico de esta prueba de neuroimagen funcional.

Para finalizar, queremos destacar que la MEG mediante su fusión con las imágenes de RNM nos informa sobre los puntos exactos de origen de la actividad neural funcional en tiempo real permitirá acercarnos tanto en los procesos funcionales como en la organización cerebral de los mismos.

— Los estudios con MEG en la esquizofrenia se han basado en el análisis de los campos evocados auditivos (CEA). En estos trabajos, donde se analizan las fases tempranas del procesamiento auditivo de la informa-



Fig. 5. Representación gráfica de dipolos (círculos) de actividad magnética durante una tarea de memoria de trabajo en un sujeto normal (figura de la izquierda) y en un paciente con enfermedad de Alzheimer (figura de la derecha).

ción, se apreciaron alteraciones del componente P50m en pacientes esquizofrénicos, mostrando diferencias interhemisféricas con latencias más cortas tras la estimulación del oído derecho que en la estimulación del oído izquierdo (Pekkonen y col, 1999). Otro componente de aparición temprana es la negatividad de atenuación o *mismatch negativity* (MMN). Los pacientes con esquizofrenia demostraron una alteración en la aparición de este componente respecto a los sujetos controles, en consonancia con las teorías que sugieren una alteración del procesamiento auditivo de la información temprana a nivel del córtex auditivo primario. Las alteraciones en la aparición de este componente probablemente representan la veloz desaparición de la memoria sensorial ecoica que distorsiona el procesamiento sensorial primario en pacientes masculinos con esquizofrenia (Kreitschmann-Andermahr y col, 1999). Respecto a la M100 se ha encontrado una simetría hemisférica en pacientes esquizofrénicos. Esta deficiencia en la asimetría de los pacientes esquizofrénicos ha sido constatada por varios autores (Rockstroh y col, 1998), pero apreciándose que la actividad

sobre el hemisferio izquierdo en los pacientes con esquizofrenia se encontraba en regiones más anteriores del lóbulo temporal en comparación con los controles (Tiilonen y col, 1998).

- Otras muchas patologías psiquiátricas, cuyos resultados se verán en los próximos años, están siendo actualmente estudiadas a través de la MEG.
- Por último, los estudios relacionados con funciones cognitivas y alteraciones de las mismas, como dislexia, déficit de atención, lenguaje, percepción, memoria, que están siendo investigados con la MEG (Roberts y col., 2000, Simos y col., Salmelin y col., 2000) serán de gran utilidad para el estudio diferencial con patologías psiquiátricas

BIBLIOGRAFÍA

- BAUMANN, S. B.; PAPANICOLAU, A. C., y LEVIN, H. S.: «Auditory steady state responses in subjects with early Alzheimers disease». En: M. Hoke, S. M. Erne y Y. C. Okada (eds.), *Biomagnetism: Clinical Applications*. Amsterdam, Elsevier, 1992.
- CHUANG, S. H.; OTSUBO, H.; HWANG, P.; ORRISON, W. W. Jr., y LEWINE, J. D.: «Pediatric magnetic source imaging». *Neuroimaging*, 1995; 5 (2): 289-303.
- FERNÁNDEZ, A.; MAESTÚ, F.; AMO, C.; GIL, P.; FEHR, T.; WIENBRUCH, C.; ROCKSTROH, B.; ELBERT, T., y ORTIZ, T.: «Focal tempero-parietal slow activity in Alzheimer's disease revealed by magnetoencephalography». *Biol. Psychiatr.* (en prensa).
- KREITSCHMANN-ANDERMAHR, I.; RUSBURG, T.; MEIR, T., *et al.*: «Impaired sensory processing in mole patients with schizophrenia: a magnetoencephalographyc study of auditory mistmach detection». *Schizoph. Res.*, 1999; 35 (2): 121-129.

- LEWINE, J. D.: «Neuromagnetic techniques for the noninvasive analysis of brain function». En: S. E. Freeman, E. Fukushima y E. R. Greene (eds.), *Noninvasive techniques in Biology and Medicine*, San Francisco: San Francisco Press, 1990.
- LLINÁS, R., y PARÉ, D.: «The brain as a closed system modulated by the senses». En: R. Llinas y P. S. Churchland (eds.), *The mind-brain continuum*. Cambridge: The MIT Press, 1996.
- MAESTÚ, F.; FERNÁNDEZ, A.; SIMOS, P. G.; GIL, P.; AMO, A.; RODRÍGUEZ, R.; ARRAZOLA, J., y ORTIZ, T.: «Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer's disease». *Neuroreport* (en prensa).
- OKADA, Y.: «Neurogenesis of evoked magnetic fields». En: S. J. Williamson, G. L. Romani, L. Kaufman y I. Modena (eds.), *Biomagnetism: An Interdisciplinary Approach*. Nueva York: Plenum Press, 1983.
- ORTIZ, T.; FERNÁNDEZ, A.; MAESTÚ, F.; MARTÍNEZ-CASTILLO, E., y LÓPEZ-IBOR, J. J.: «Aplicaciones de la magnetoencefalografía en el estudio de la esquizofrenia». *Actas Españolas de Psiquiatría*, 1999; 27 (4): 259-263.
- PEKKONEN, E.; JAASKELAINEN, I. P.; HIATANEN, M.; HUOTILAINEN, M.; NAATANEN, R.; ILMONIEMI, R. J., y ERKINJUNTTI, T.: «Impaired preconscious auditory processing and cognitive functions in Alzheimer's disease». *Clinical Neurophysiology*, 1999; 110, 1942-1947.
- PEKKONEN, E.; HUOTILAINEN, M., y KATILA, H., *et al.*: «Altered parallel auditory processing in schizophrenia patients». *Schizophr. Bull.*, 1999; 25 (3): 601-607.
- REITE, M.; TEALE, P.; SHEEDER, J.; ROJAS, D., y SIMON, J.: «Neuropsychiatric applications of MEG. Visualization of information processing in the human brain». *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1996; 47: 363-379.
- RIBARY, U.; LLINAS, R., y KLUGER, A.: «Neuropathological dynamic of magnetic, auditory, steady state responses in

Alzheimer's disease». En: S. J. Williamson, M. Hoke y G. Stoinik (eds.), *Advances in Biomagnetism*. Nueva York: Plenum, 1989.

- ROBERTS, T.; FERRARI, P.; STUFFLEBEAM, S. M., y POEPPPEL, D.: «Latency of the auditory evoked neuromagnetic field components: stimulus dependence and insights toward perception». *J. Clin. Neurophysiol.*, 2000; 17 (2): 114-129.
- SIMOS, P. G.; PAPANICOLAOU, A. C.; BREIER, J. I.; FLETCHER, J. M.; WHELESS, W.; MAGGIO, W. W.; GORMLEY, W.; CONSTANTINOU, J. E. C., y KRAMER, L.: «Insights into brain function and neural plasticity using magnetic source imaging». *J. Clin. Neurophysiol.*, 2000; 17 (2): 130-142.
- SAMELIN, R.; HELENIUS, P., y SERVICE, E.: «Neurophysiology of fluent and impaired reading: a magnetoencephalographic approach». *J. Clin. Neurophysiol.*, 2000; 17 (2): 163-174.
- ROCKSTROH, B.; CLEMANTZ, B. A., y PANTEV, C. *et al.*: «Fallare of dominant left-hemispheric activation to right-ear stimulation in schizophrenia». *Neuroreport*, 1998; 9 (17): 3819-3822.
- TIHONEN, J.; KATILA, H.; PEKKONEN, E., *et al.*: «Reversal of cerebral asymmetry in schizophrenia measured with magnetoencephalography». *Schizophr. Res.*, 1998; 30 (3): 209-219.

II

MESA REDONDA: AGRESIVIDAD Y VIOLENCIA

Moderador: Dr. J. L. GRAÑA GÓMEZ
Prof. Titular de la Universidad Complutense
Dpto. de Personalidad, Evaluación y Psicología Clínica

EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO AGRESIVO Y VIOLENTO

J. M. ANDREU RODRÍGUEZ*

INTRODUCCIÓN

La agresión puede estudiarse desde multitud de disciplinas científicas, y cada una de ellas con sus propios métodos de investigación. Estudios sobre el comportamiento agresivo pueden encontrarse en revistas cuyos principales campos de interés científico incluyen anatomía, antropología, bioquímica, biología, ecología, electroencefalografía, endocrinología, etología, medicina general, genética, neurología, sociología, psicología, educación y zoología; así como también disciplinas que lindan con diversas áreas del conocimiento: endocrinología clínica, terapéutica experimental, neuroendocrinología, neurofarmacología, neurofisiología, neuropsiquiatría, psicología fisiológica, zoología fisiológica, farmacología fisiológica, medicina psicosomática y psicología social, entre otras. Tal y como señalan Ramírez y Fernández-Rañada (1) en su estudio participa toda una extensa gama de disciplinas

* Departamento de Personalidad, Evaluación y Psicología Clínica. Universidad Complutense de Madrid y CES San Pablo-CEU.

científicas, cada una con sus propios métodos de análisis del comportamiento agresivo.

Dada la naturaleza tan diversa de la agresión y de la extensa lista de disciplinas relacionadas con ella es necesario hacer especial hincapié en su transdisciplinariedad. Esta amplia perspectiva permitirá, junto a los diversos enfoques experimentales, estudios conceptuales, revisiones integradoras y un análisis cohesivo de la conducta agresiva

En este sentido, si queremos medir o evaluar la agresión surgen varios problemas en cualquiera de las estrategias metodológicas que podamos utilizar para su medición. El primero de ellos es que la observación directa de la agresión en humanos es, prácticamente, irrealizable, a no ser en contexto de laboratorio o en contextos específicos en los que se pueda observar cómo está se produce espontáneamente en determinados sujetos. Si bien este tipo de investigaciones son de elevada dificultad y coste, además de plantear no pocos problemas éticos y deontológicos. Sin embargo, sí podemos observar diferentes conductas agresivas en animales no humanos en condiciones estrictas de laboratorio pero, a su vez, empiezan a surgir los problemas de generalización o validez externa y ecológica de dichas observaciones. A esto se debe añadir cómo, de qué manera o a través de qué tarea experimental podemos conseguir que los sujetos manifiesten conductas agresivas. Y además de conseguir que las manifiesten, no debemos olvidar bajo ningún contexto que la producción de agresiones entre los sujetos experimentales no vulneren los criterios éticos de investigación, tanto en humanos como en animales.

Teniendo presentes los problemas técnicos, metodológicos y éticos que plantea la medición de la agresión, se revisan aquellas técnicas de medida que se han utilizado con más profusión en su estudio. Se debe tener en cuenta que cada una de ellas tiene su utilidad y validez específica en determinados contextos de investigación, pero no en otros. Además, estas técnicas deben entenderse fundamentalmen-

te como estrategias que los investigadores han ido utilizando para medir y evaluar la agresividad de los sujetos intentando salvar las dificultades intrínsecas que conlleva su estudio.

Entre las diferentes técnicas que se cuentan para la evaluación de la agresividad destaca la aplicación de escalas y cuestionarios que puede realizarse tanto a nivel de autoinforme, estimación que el propio sujeto hace de sí mismo, como a terceros, padres, maestros u otras personas que tienen algún tipo de relación con el agresor, siempre que el tipo de información requerida sea importante de cara a obtener la apreciación de la agresión con una mayor fidelidad que la proporcionada por el autoinforme.

Si bien los tests, escalas y cuestionarios que se han diseñado a lo largo de los años han sido bastante numerosos, a continuación sólo se expondrán aquellos instrumentos que hallan sido validados en muestras españolas y que, por lo tanto, puedan ser utilizados en nuestro país de cara a la evaluación de la agresión con suficientes garantías de fiabilidad y validez psicométrica. Para su exposición se tendrá en cuenta si han sido diseñados específicamente para medir agresión (instrumentos directos), o si indirectamente el test, escala o cuestionario, además de medir otras serie de conductas, incluye una escala relacionada con la agresividad (instrumentos indirectos).

Aunque el Inventario de Hostilidad de Buss-Durkee (BDHI) (2) es una de las medidas de autoinforme más usadas a nivel internacional, y a pesar de existir suficiente evidencia empírica acerca de su validez de constructo, Buss y Perry (3) construyeron uno nuevo denominado *Cuestionario de Agresión* (Aggression Questionnaire —AQ—). El motivo principal fue el hecho de que las subescalas del BDHI fueron construidas *a priori* y, consecuentemente, los ítems fueron asignados a cada una de las escalas en función de su aparente validez. Este nuevo instrumento de medida está, en parte, basado en el propio BDHI. Para cumplir con los cri-

terios psicométricos actuales, las escalas del AQ fueron establecidas a través de técnicas estadísticas sofisticadas, entre ellas, el análisis factorial tanto exploratorio como confirmatorio.

Respecto a las implicaciones de la agresión como comportamiento que puede incidir negativamente en los sujetos está demostrado, por un lado, que aquellos individuos que exhiben altos niveles de agresividad y hostilidad presentan un mayor riesgo de padecer trastornos coronarios. Por otro, la agresión en niños es predictiva de futuros desórdenes conductuales en la adolescencia, así como de posteriores comportamientos criminales en adultos. Además, no se debe olvidar que la conducta agresiva constituye uno de los caballos de batalla para su tratamiento eficaz en la psiquiatría actual. Desafortunadamente, llegar a ser víctima de un ataque violento constituye un serio riesgo profesional en trabajadores y personal psiquiátrico. Sin embargo, reducir los riesgos que este colectivo presenta ante los posibles ataques agresivos de algunos de los pacientes requiere herramienta de evaluación que puedan predecir el comportamiento agresivo. Asimismo, tal tipo de medidas podría ser de ayuda a la hora de identificar individuos o grupos que puedan beneficiarse de algún tipo o de tratamiento en el manejo de la ira y la agresión. Varios estudios han señalado la efectividad de las técnicas conductuales aplicadas a prisioneros y a pacientes psiquiátricos (4, 5), así como a pacientes con problemas coronarios que presentan un patrón de conducta tipo A, disminuyendo tanto la tasa de morbilidad de estos pacientes con problemas cardíacos como la mortalidad en pacientes con historial previo de trastornos cardiovasculares (6).

La versión original del AQ esta compuesta por 29 ítems que, en general, hacen relación a conductas y sentimientos agresivos. Estos 29 ítems están codificados en una escala tipo Likert de cinco puntos (1: completamente falso para mí; 2: bastante falso para mí; 3: ni verdadero ni falso para mí; 4: bastante verdadero para mí; 5: completamente verdadero pa-

ra mí) y se estructuran en cuatro subescalas denominadas *agresividad física*, compuesta por nueve ítems; *agresividad verbal*, compuesta por siete ítems, y, finalmente, *hostilidad*, compuesta por ocho ítems. Buss y Perry (3) determinaron las cuatro subescalas a través de análisis factorial exploratorio en una primera muestra de estudiantes; replicando dicha estructura factorial en una segunda muestra de sujetos a través del análisis factorial confirmatorio y añadiendo, de esta forma, mayor validez de constructo a la estructura tetradiimensional determinada en la primera muestra de estudio.

Respecto a los coeficientes de fiabilidad encontrados en el estudio original, éstos fueron ampliamente satisfactorios: desde 0,72 para la escala de agresión verbal, hasta 0,85 para la escala de la agresión física. Por otra parte, la fiabilidad test-retest a las nueve semanas de la primera aplicación fue desde 0,20 para la escala de agresión verbal hasta 0,45 para la física.

ADAPTACIÓN PSICOMÉTRICA DEL CUESTIONARIO DE AGRESIÓN

La muestra definitiva de estudio para la adaptación psicométrica de este cuestionario estuvo compuesta por 1.382 sujetos. El 49% de ellos fueron varones (692 sujetos), mientras que el 50,1% mujeres (690 sujetos). La edad media de ambos grupos fue de 18,77 (desviación típica = 2,97); estando el rango de edad comprendido entre los 15 y los 25 años. En relación al nivel educativo de los sujetos, el 52,2% (721 sujetos) eran universitarios, el 20,9% (289) de bachillerato, el 18% (249 sujetos) de formación profesional I, y, finalmente, el 8,9% (123 sujetos) de formación profesional II. Todos los centros educativos seleccionados pertenecen a la Comunidad de Madrid. Los sujetos que participaron en la investigación fueron voluntarios, asegurándose plenamente el anonimato de sus respuestas.

Para la adaptación se siguieron las fases que se desglosan a continuación:

1. Traducción al español del cuestionario original: la traducción al español del Cuestionario de Agresión se realizó a través de un equipo de investigadores con reconocida experiencia en el estudio de la agresión y con amplios conocimientos de inglés.
2. Estudio pre-piloto: se utilizaron 60 estudiantes pertenecientes a diferentes centros educativos de enseñanza universitaria, secundaria y de formación profesional de la Comunidad de Madrid con el objeto de analizar cualitativamente el test. El objetivo principal de esta fase fue detectar ítems con mal funcionamiento, distracciones inadecuadas y dificultades de comprensión debidas a una mala redacción de los ítems.
3. Estudio experimental: el tests se aplicó a una muestra de 1.382 sujetos pertenecientes a distintos centros educativos con el objeto de obtener una muestra suficientemente representativa para determinar con las suficientes garantías psicométricas la fiabilidad y validez del instrumento. Los sujetos fueron seleccionados de diferentes centros educativos de la Comunidad de Madrid en función de las posibilidades de colaboración con los respectivos centros. El muestreo se realizó tomando cada aula como unidad muestral, de tal forma que, una vez numeradas, se seleccionaba cada una de ellas de forma aleatoria hasta llegar a obtener, de esta forma, una muestra suficientemente representativa para analizar la presente adaptación. Una vez rechazados aquellos cuestionarios con datos defectuosos, contestados al azar o con una baja consistencia de respuesta (detectados a través de cuatro ítems con contenido similar que se introdujeron *ex-profeso* en la batería de tests) se eliminaba el cuestionario si éste presentaba algún ítem contestado de forma inversa).

CONCLUSIONES

La fiabilidad de las cuatro subescalas que componen el *Cuestionario de Agresión* fueron diferencialmente satisfactorias. Se estimó el grado de fiabilidad en relación a la exactitud o precisión con la que las correspondientes subescalas estiman el nivel de agresividad física, verbal, ira y hostilidad de los sujetos. La escala de agresión física presentó una mayor precisión, consistencia interna u homogeneidad en su medida, alcanzando un coeficiente alpha de 0,86. El resto de las escalas presentaron unos índices de consistencia interna menos satisfactorios y, por tanto, deben ser objeto de mejora a través de futuras revisiones del test. La escala de la ira presentó un coeficiente alpha de 0,77, la escala de agresión verbal obtuvo 0,68 y la honestidad de 0,72. Estas dos últimas escalas, por tanto, presentaron una consistencia interna insuficiente como para poderlas calificar de *suficientemente* fiables en la medición de estos tipos de emociones asociadas a la agresión. Sin embargo, dado el escaso número de ítems que ambas presentan, la fiabilidad obtenida puede considerarse suficiente a efectos de la estimación o medición experimental de dichos constructos con el objeto de estudiar su relación con otros tipos de variables asociadas al comportamiento agresivo.

Respecto a la validez de constructo que presentan estas escalas, el análisis factorial confirmatorio, realizado a través de un modelo tetradimensional de ecuaciones estructurales, confirmó que, con ciertas reservas, este cuestionario es válido para medir la agresión física y verbal, la ira y la hostilidad en sujetos españoles. Aunque, tres ítems deben ser reelaborados en esta muestra dada su baja correspondencia con el modelo planteado, se puede afirmar que es un instrumento con fuerte validez de constructo. Se confirman, por tanto, los resultados obtenidos por otros autores en las diferentes muestras en las que se adaptó este cuestionario (7), así como el estudio original llevado a cabo por Buss y Perry

Para la adaptación se siguieron las fases que se desglosan a continuación:

1. Traducción al español del cuestionario original: la traducción al español del Cuestionario de Agresión se realizó a través de un equipo de investigadores con reconocida experiencia en el estudio de la agresión y con amplios conocimientos de inglés.
2. Estudio pre-piloto: se utilizaron 60 estudiantes pertenecientes a diferentes centros educativos de enseñanza universitaria, secundaria y de formación profesional de la Comunidad de Madrid con el objeto de analizar cualitativamente el test. El objetivo principal de esta fase fue detectar ítems con mal funcionamiento, distracciones inadecuadas y dificultades de comprensión debidas a una mala redacción de los ítems.
3. Estudio experimental: el tests se aplicó a una muestra de 1.382 sujetos pertenecientes a distintos centros educativos con el objeto de obtener una muestra suficientemente representativa para determinar con las suficientes garantías psicométricas la fiabilidad y validez del instrumento. Los sujetos fueron seleccionados de diferentes centros educativos de la Comunidad de Madrid en función de las posibilidades de colaboración con los respectivos centros. El muestreo se realizó tomando cada aula como unidad muestral, de tal forma que, una vez numeradas, se seleccionaba cada una de ellas de forma aleatoria hasta llegar a obtener, de esta forma, una muestra suficientemente representativa para analizar la presente adaptación. Una vez rechazados aquellos cuestionarios con datos defectuosos, contestados al azar o con una baja consistencia de respuesta (detectados a través de cuatro ítems con contenido similar que se introdujeron *ex-profeso* en la batería de tests) se eliminaba el cuestionario si éste presentaba algún ítem contestado de forma inversa).

CONCLUSIONES

La fiabilidad de las cuatro subescalas que componen el *Cuestionario de Agresión* fueron diferencialmente satisfactorias. Se estimó el grado de fiabilidad en relación a la exactitud o precisión con la que las correspondientes subescalas estiman el nivel de agresividad física, verbal, ira y hostilidad de los sujetos. La escala de agresión física presentó una mayor precisión, consistencia interna u homogeneidad en su medida, alcanzando un coeficiente alpha de 0,86. El resto de las escalas presentaron unos índices de consistencia interna menos satisfactorios y, por tanto, deben ser objeto de mejora a través de futuras revisiones del test. La escala de la ira presentó un coeficiente alpha de 0,77, la escala de agresión verbal obtuvo 0,68 y la honestidad de 0,72. Estas dos últimas escalas, por tanto, presentaron una consistencia interna insuficiente como para poderlas calificar de *suficientemente* fiables en la medición de estos tipos de emociones asociadas a la agresión. Sin embargo, dado el escaso número de ítems que ambas presentan, la fiabilidad obtenida puede considerarse suficiente a efectos de la estimación o medición experimental de dichos constructos con el objeto de estudiar su relación con otros tipos de variables asociadas al comportamiento agresivo.

Respecto a la validez de constructo que presentan estas escalas, el análisis factorial confirmatorio, realizado a través de un modelo tetradimensional de ecuaciones estructurales, confirmó que, con ciertas reservas, este cuestionario es válido para medir la agresión física y verbal, la ira y la hostilidad en sujetos españoles. Aunque, tres ítems deben ser reelaborados en esta muestra dada su baja correspondencia con el modelo planteado, se puede afirmar que es un instrumento con fuerte validez de constructo. Se confirman, por tanto, los resultados obtenidos por otros autores en las diferentes muestras en las que se adaptó este cuestionario (7), así como el estudio original llevado a cabo por Buss y Perry

(3), confirmado que el Cuestionario de Agresión es una medida válida de la agresividad, ira y hostilidad de los sujetos.

El Cuestionario de Agresión, por tanto, resuelve los problemas de constructo presentado por su predecesor, el Inventario de Hostilidad de Buss y Durkee (2), en cuanto a la inconsistencia de algunas de sus escalas y tal y como los autores afirman, presenta suficiente evidencia empírica como para apoyar su validez de constructo evaluando diferentes tipos de agresión (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. RAMÍREZ, J. M., y FERNÁNDEZ RAÑADA, A.: *De la agresión a la guerra nuclear*. Oviedo: Nobel, 1997.
2. BUSS, A. H., y DURKEE, A.: «An inventory for assessing different kinds of hostility». *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1957; 21: 143-349.
3. BUSS, A. H., y PERRY, M.: «The aggression questionnaire». *Journal of Personality and Social Psychology*, 1992; 63: 452-459.
4. HARRIS, G. T., y RICE, M. E.: «Risk appraisal and management of violent behavior». *Psychiatric Services*, 1997; 48: 1168-1176.
5. MCDUGALL, C., y BODDIS, S.: «Discrimination between anger and aggression: implications for treatment». *Issues in Criminological and Legal Psychology*, 1991; 2, 101-106.
6. FRIEDMAN, M.; THORESEN, C. E.; GILL, J. J.; ULMER, D.; POWELL, L. H.; PRICE, V. A., y DIXON, T.: «Alteration of type A behavior and its effect on cardiac recurrences in post myocardial infarction patients: Summary results of the recurrent coronary prevention project». *American Health Journal*, 1986; 112: 653-665.
7. ARCHER, J.; KILPATRICK, G., y BRANWELL, R.: «Comparison of two aggression inventories». *Aggressive Behavior*, 1995; 21: 371-380.

EL MISTERIO DE LA PSICOPATÍA. ALGUNAS PREGUNTAS Y RESPUESTAS

V. GARRIDO GENOVÉS*

La psicopatía, ante el lector interesado, es siempre una fuente de interrogantes interesantes que mueven a una reflexión profunda sobre diferentes aspectos del ser humano y el actuar antisocial. Pero igualmente resulta para el estudioso, a pesar de los innegables avances en la ciencia de la conducta y neurociencias (véase Raine y Sanmartín, 2000). En dos obras mías anteriores (Garrido, 1993, 2000) planteé las cuestiones más candentes, los desafíos que la figura del psicópata arrojaba a la sociedad, tanto en el contexto de la definición y consideración jurídica, como en el terreno más amplio de la prevención.

En este texto he intentado sintetizar, de modo sencillo, algunas de las respuestas que pienso que son más certeras para intentar responder a los diferentes «misterios» de la psicopatía. Hay, en efecto, muchos «¿por qué...?» o «¿de qué modo...?» suceden las decisiones y conductas de los psicópatas (véase una revisión histórica en Prins, 2001). Pero también debemos preguntarnos algunos «por qué» acerca de la

* Profesor Titular de la Universidad de Valencia.

actuación de las diferentes administraciones públicas, muchas veces insensibles ante el subrimiento y el dolor que causan en la sociedad.

A continuación figuran esas preguntas y respuestas. Por supuesto, no he podido ser exhaustivo, pero he intentado ser todo lo claro que he podido.

¿QUÉ ES, EN POCAS PALABRAS, UN PSICÓPATA?

En esencia, el trastorno de la psicopatía supone que el sujeto que la padece en su grado más elevado es incapaz de mantener una relación plenamente humana con los demás. Es decir, considera al otro como un medio para sus fines, no como alguien que posee derechos y dignidad que debemos respetar. El psicópata no ha perdido el contacto con la realidad, a diferencia de un *psicótico* —un esquizofrénico, por ejemplo. Sin embargo, el mundo afectivo nunca ha llegado a integrarse con su razonamiento, lo que ha producido tres consecuencias muy graves. En primer lugar, ha crecido sin desarrollar la capacidad de preocuparse por los demás, ya que esto requiere comprender e integrar las emociones. El psicópata sólo se interesa por sus necesidades, lo que le hace el sujeto egocéntrico por excelencia. En segundo lugar, su falta extrema de empatía le hace el agente ideal de los actos más crueles y despiadados, ya que al no considerar al otro como «ser dotado de derechos», difícilmente le puede alterar, infligir dolor o prejuicio alguno. En tercer lugar, aunque su razonamiento no muestra síntomas de delirios o alucinaciones, resulta difícil aseverar que «piensa correctamente». Muchas veces su reflexión teórica acerca de algo es correcta, pero fracasa plenamente cuando se trata de pasar a la acción. *Lo que falla en el psicópata es el actuar prudente, «con sentido»; no existe un pensamiento que haya aprendido —a través de las experiencias emocionales— a guiarse por el mundo complejo de las relaciones humanas.* A ello contri-

buye, sin duda alguna, su gran impulsividad y su sentimiento de superioridad en relación con el resto de los mortales. El pensamiento de los psicópatas se rige por la máxima de satisfacer las necesidades personales, generalmente las de control y poder. Y en la persecución de esos fines es muy habitual que diga y haga cosas que nos parezcan absurdas y gratuitas. Estas cosas pueden ser actos criminales o bien abandonar un trabajo y pasar una semana intoxicado por el alcohol, quitar el dinero a la única persona que le apoya, o despilfarrar una cuantiosa herencia en un año.

¿SE PUEDE DECIR, ENTONCES, QUE EL PSICÓPATA ES UN «ENFERMO»?

Se trata, desde luego, de un trastorno gravísimo, porque incapacita al que lo posee para vivir una vida mínimamente satisfactoria, pero no lo es en el sentido de que el sujeto «no sabe lo que hace». El psicópata diferencia entre lo correcto y lo incorrecto, sólo que no le importa lo más mínimo. Un código ético supone que nos obligamos a respetar determinadas convicciones porque creemos que ello nos hace mejores personas y ayuda a la sociedad a progresar. Pero el psicópata no ha asumido ninguna ética; no se siente preocupado por más moral que la que él dicta, ¡y ésta puede variar a su capricho!

¿CUÁNTOS TIPOS HAY DE PSICÓPATAS?

Básicamente existen dos categorías: *el psicópata marginal* y *el psicópata integrado*. El marginal se corresponde con el delincuente multirreincidente, en el que encontramos las características habituales de los delincuentes que están en prisión. Nacen en ambientes sociales desestructurados, cometen delitos a una edad temprana, fracasan en la escuela,

abusan del alcohol y de las drogas. Es decir, posee una carrera delictiva intensa y prolongada. En general constituye el delincuente común más peligroso por el número y violencia de sus delitos. Se trata del psicópata más fácil de detectar, ya que suele ser un viejo conocido de los policías, los tribunales y las prisiones. Anglés, López Maíllo, Larios y otros ilustres criminales se incluyen en esta categoría.

La otra categoría, la del psicópata integrado, supone una amenaza mucho más formidable que la anterior, ya que en este caso la gente que le rodea desconoce su enfermedad. *Aquí cobra pleno sentido la metáfora del psicópata como un camaleón.*

Dentro de esta categoría existen, a su vez, otras dos subcategorías. En primer lugar, está el psicópata que es un delincuente, que viola las leyes, pero esconde esa condición porque lleva una vida aparentemente normal. Son asesinos en serie o violadores que trabajan ocho horas, policías que dirigen redes de prostitución, hombres que golpean brutalmente a sus esposas e hijos, industriales y banqueros que llevan a la ruina a muchas familias mientras se codean con políticos y gente de la farándula, respetables líderes de sectas que abusan sexualmente y explotan a sus seguidores. El caso de Joaquín Ferrándiz, asesino en serie de Castellón, es el ejemplo más reciente de este grupo.

La otra subcategoría del psicópata integrado la comprenden aquellos individuos que, sin llegar técnicamente a delinquir, se convierten en fuente de amargura y desesperación de los que les tratan, ya sean familiares o compañeros de trabajo. Aquí podemos hablar de esposos que traicionan y humillan a sus mujeres, de los hijos que con su comportamiento extravagante y desviado hacen peligrar la cordura de sus padres, de nuestros colegas en el trabajo que se aprovechan de nuestro esfuerzo en su propio beneficio... En todo caso, es importante señalar que cuanto mayor sea la intensidad del trastorno psicopático en esas personas, mayor probabilidad habrá que participen en actos violentos o antisociales

(engaños, robos, fraudes), pasando a engrosar la categoría de psicópata delincuente.

Finalmente, no deberíamos olvidar a los políticos y criminales de guerra: estadistas y altos mandos de organizaciones militares o policíacas, capaces de ser fuente de una destrucción masiva de vidas. Los ejemplos más recientes son Milosevic y Sadam Husein.

¿POR QUÉ SE EMPLEA LA FIGURA DEL CAMALEÓN COMO UNA METÁFORA DEL PSICÓPATA?

Una de las características esenciales de este trastorno en su capacidad de seducir, de engañar y manipular a los otros, lo cual lo realizan con la desfachatez que se arroga alguien que se cree superior a los demás. Si bien los psicópatas que son delincuentes marginales suelen tener más dificultad en engañar a las personas, debido a que viven instalados en un mundo de crimen y abandono, los psicópatas integrados tienen en su capacidad de adaptarse a la situación más conveniente una de sus armas más letales. De este modo fingen que aman a sus mujeres, que se preocupan por sus hijos, que son leales compañeros de trabajo, que son sinceros militantes de una ideología, que son políticos responsables, etc. Pero no se trata sino de argucias para abusar, para vivir de modo parásito, para lograr poder y dominio.

Esta misma capacidad de ocultar su auténtica personalidad resulta muy valiosa en el caso de los psicópatas integrados que son agresores sistemáticos que asesinan o violan, y también para hombres de negocios o profesionales que dedican parte de su tiempo oculto a defraudar, estafar o abusar delictivamente de los demás. Nadie diría que «han sido capaces de cometer un hecho así», cuando el asunto sale a la luz pública.

Finalmente, la metáfora del camaleón resulta particularmente apropiada para quienes hacen, literalmente, del dis-

fraz y de la impostura su *modus vivendi*, como son los líderes espirituales de sectas o pseudo-religiones, quienes roban, extorsionan, secuestran y matan a docenas o centenares de personas bajo el manto de su «divinidad» y sus promesas de la salvación eterna.

Una variante de este disfraz es el político mesiánico que logra la supremacía del poder y se convierte en el inductor de tragedias colectivas y genocidios.

¿CUÁL ES LA EXTENSIÓN DE LA PSICOPATÍA?

Es prácticamente imposible de saber, ya que nadie puede calcular el número de «psicópatas integrados» que existen en la sociedad. Por otra parte, incluso dentro de la profesión médica y psicológica, la psicopatía no es del todo comprendida, y muchas veces resulta mal diagnosticada. Sin embargo, se han hecho algunas investigaciones que pueden arrojar información valiosa. Así, un estudio epidemiológico realizado en cinco grandes ciudades de Estados Unidos y que cubrió una muestra de 15.000 personas, reveló que un 2,5% de los entrevistados tenían este trastorno. Su frecuencia se destaca más cuando sabemos que la prevalencia para la esquizofrenia fue del 1,5%. Extrapolado a España, eso supondría unas 800.000 personas, sin contar las internadas en prisión. Aquí se estima que unos 8.000 a 10.000 delincuentes pueden mostrar este trastorno.

¿CUÁL ES EL ORIGEN DE LA PSICOPATÍA?

La psicopatía es un trastorno con una base genética (probablemente un funcionamiento anómalo del sistema nervioso, en particular del cerebro, que afectaría a los lóbulos prefrontales), pero lo que sabemos ahora nos induce a creer que el ambiente tiene un gran papel como activador del es-

tilo de vida antisocial del sujeto con este trastorno. Me explico brevemente. La psicopatía posee dos dimensiones o componentes. La primera incluye *aspectos de personalidad en sentido estricto* tales como capacidad de fascinar, valoración grandiosa del yo, capacidad de manipular y engañar, crueldad y falta de remordimientos, y escasa o nula vinculación emocional con los otros. La segunda abarca *los comportamientos antisociales y agresivos*, responsables de una vida ansiosa por vivir estímulos continuados y situaciones límite, el abuso del alcohol y las drogas, el rechazo de obligaciones familiares y profesionales y la conducta violenta y delictiva.

Actualmente creemos que una parte importante de esta capacidad destructiva, implicada en ambos componentes pero especialmente en el segundo o estilo de vida antisocial, puede prevenirse o al menos limitarse si las condiciones ambientales en las que vive un niño con predisposición a este trastorno son las adecuadas.

EN DIFERENTES TEXTOS SE RELACIONA VARIAS VECES LA PSICOPATÍA CON EL MAL, Y SE AFIRMA QUE ÉSTE ES «UNA METÁFORA DEL MAL», O BIEN ENCARNA «EL MAL ABSOLUTO». ¿SE TRATA DE UNA LICENCIA RETÓRICA O HAY ALGO DE VERDAD EN ELLO?

Obviamente, no puedo pretender aquí hacer un discurso filosófico del mal, pero hemos de comprender que el psicópata representa al sujeto más preparado para arruinar nuestras vidas y socavar nuestra confianza en las instituciones sociales. Su presencia en las diferentes áreas de la jerarquía social (justicia, policía, finanzas, política) hace un enorme daño, porque las corrompe y al daño que causa al ciudadano se suma el agravio a la vida en sociedad y a sus acuerdos que constituye toda democracia.

Por otra parte, su amenaza es muy superior a la del hombre que sufre de una locura, o a la que representa el mero arribista. El primero se detecta mucho más fácilmente, y el segundo dejará de medrar cuando se vea en riesgo cierto de perder. El psicópata, sin embargo, es capaz de adaptarse muy bien al tipo de público que le observa —especialmente si ha recibido una buena educación—, y no siempre le intimida aquello que detendría a otras personas por miedo a perderlo. Por ejemplo, Andy Warhol se expuso a ser asesinado antes que dejar de humillar a sus amantes; Husein declaró una guerra a pesar de que no tenía ninguna posibilidad de ganar y que ponía en grave riesgo su continuidad en el poder... En España, un médico continuó sacando fotos de sus pacientes desnudas a pesar de que luego se publicaban y la gente sin duda iba a averiguar su afición oculta. Luis Roldán —del que no puedo decir que sea un psicópata, pero sí que realizó comportamientos claramente psicopáticos— siguió con sus manejos y vida desordenada hasta que todo fue *vox populi*, sin que tuviera ningún plan realista para salir indemne de todo el asunto.

Finalmente, como otras manifestaciones del mal, la psicopatía es tanto una fuente de miedo y ansiedad como un objeto de envidia. En ocasiones nos sentimos fascinados, a medio camino entre la curiosidad y la repulsión, por crímenes especialmente crueles y extraños. Es el lado morboso que se vincula con la atracción hacia actos que tememos y nos estremecen. Pero ese miedo y curiosidad puede también asociarse a un cierto sentimiento de atracción por aquello que está prohibido y rechazado socialmente. Y aquí surge el lado del psicópata que ha fascinado a intelectuales como Baudelaire o Goethe: la rebelión, el desafío, el erigirse uno mismo como juez de todas las cosas, sin reconocer ley humana o divina a la que respetar.

¿ES LA PSICOPATÍA UN FENÓMENO NUEVO, VINCULADO AL ANONIMATO Y DESHUMANIZACIÓN DE LAS GRANDES CIUDADES?

Es verdad que los psicópatas actúan sobre todo en las grandes ciudades, pero en modo alguno es un fenómeno nuevo. Se cree que personajes como Gilles de Rais o Nerón podrían encajar en ese diagnóstico, y hoy parece probable que episodios tenidos en épocas anteriores como manifestaciones de brujería o de vampirismo fueran en realidad productos de asesinos en serie. Por otra parte, Shakespeare describió algunos retratos dramáticos que son manifestaciones muy cercanas al trastorno que nos ocupa, como son Lady Macbeth y Yago. Finalmente, la investigación revela que no puede, en modo alguno, considerarse una enfermedad de la sociedad occidental. Además de la información que resulta de los casos universalmente publicitados, en los que asesinatos en serie o asesinatos múltiples causan docenas de víctimas en Pakistán, Rusia, México o Uganda, sabemos que países como Korea, Hong Kong y Nueva Zelanda tienen tasas parecidas a las de Estados Unidos.

¿QUÉ PUEDE HACER LA SOCIEDAD PARA PROTEGERSE DE LOS PSICOPATAS?

En concreto, la sociedad puede combatir la psicopatía en el siglo XXI de cuatro maneras diferentes.

En primer lugar, introduciendo en los centros correccionales para menores y adultos programas para identificar y tratar a los psicópatas. Es cierto que ahora no hay tratamientos generalmente eficaces, pero la investigación también señala los beneficios de una identificación temprana y los aspectos positivos de ciertas estrategias novedosas. En España esto no se hace en absoluto.

En segundo lugar, la biografía de muchos psicópatas revela que en su infancia han sufrido abusos y malos tratos. No cabe duda de que actuar con decisión en el ámbito de la violencia doméstica ayudaría a disminuir la intensidad de la psicopatía en aquellos niños predispuestos; en efecto, no da lo mismo crecer en una casa donde uno mismo y su madre son objetos de humillaciones y violencia, que en un hogar donde se percibe afecto y comunicación positivos.

En tercer lugar —y en relación con el punto anterior— resulta crucial intervenir preventivamente en aquellos lugares que sabemos que son una fuente de transmisión intergeneracional de la psicopatía. Hay barrios enteros que nutren de delincuentes a la sociedad, y existen próximas condiciones sociales (por ejemplo, el desafío de la inmigración en España y otros países) que pueden servir para desarraigar a mucha gente y provocar estallidos de violencia, individuales o colectivos. La mayor parte de los psicópatas marginales procederán de esas zonas. Es mucho lo que puede hacer una política social decidida en este asunto.

En cuarto lugar, dado que existen comportamientos psicopáticos que se aprenden, sin necesidad de que haya una predisposición hacia ella, la sociedad tiene una enorme responsabilidad a la hora de ordenar sus prioridades, sus principios y sus valores. De modo concreto, esto supone definir las líneas de actuación de importantes instituciones sociales. Así, los responsables de educación han de concretar qué tienen que aprender los alumnos; los responsables de los medios masivos de comunicación han de saber si valoran más los beneficios económicos o los efectos que causan sus programas en los niños y jóvenes; los críticos e intelectuales han de cuestionarse en qué medida no están rindiendo culto a la psicopatía como forma artística: la justicia y los gobiernos han de hacer autocrítica con objeto de averiguar si sus decisiones suponen por dejadez o ignorancia un respaldo al delincuente o al criminal de guerra.

LOS PADRES, ¿TIENEN ENTONCES UN PAPEL DESTACADO EN LA PREVENCIÓN DE LA PSICOPATÍA?

Una sociedad que fomenta el individualismo y la competitividad, el desmoronamiento de una vida participativa e integrada entre familias y vecinos, produce un caldo de cultivo en el que el psicópata tiene más probabilidades de extraer su faceta más manipuladora y destructiva. Los padres han de ser actores esenciales en este orden de cosas. Si enseñan a sus hijos que por encima de todo está el triunfo personal, sin que las relaciones humanas sean importantes en sí mismas, muchos más niños mostrarán comportamientos psicopáticos.

¿LOS ARTISTAS E INTELLECTUALES TIENEN PARTE DE CULPA EN PROPAGAR LOS IDEALES PSICOPÁTICOS COMO DESEABLES EN ESTA SOCIEDAD? O, CONTRARIAMENTE, ¿NO ES UN DEBER DE LAS PERSONAS SITUADAS A LA VANGUARDIA DE LA FILOSOFÍA Y DEL ARTE EL MANTENER A LA SOCIEDAD EN UN CONTINUO PROCESO DE REFLEXIÓN SOBRE LOS VALORES, Y PROPONER NUEVAS VÍAS DE ANÁLISIS Y DE EXPRESIÓN DE LOS IMPULSOS HUMANOS?

Por supuesto, creo que el arte y el pensamiento no deben ser encorsetados por leyes que supongan una censura gratuita y abusiva. Sin embargo, ya que la democracia descansa en el consenso que busca el bien común, debemos preguntarnos si la élite cultural no debe de reflexionar sobre los valores que contribuye a diseminar en la sociedad, especialmente entre la juventud. En una obra del año 2000, *El psicópata*, menciono dos ejemplos relevantes, uno relativo a la literatura (el Marqués de Sade) y otro relativo al cine (Quentin Tarantino y «Pulp Fiction»). Ambos autores contribuyen al desarrollo de la psicopatía en la sociedad, y por

ello son perjudiciales para la educación de las nuevas generaciones. Quizá debamos tolerarlos por coherencia con nuestros principios políticos, pero nada nos obliga a glorificarlos, e incluyo aquí toda la literatura y todo el cine que se inspiran en estos modelos.

SIN EMBARGO, LAS DECISIONES SOCIALES SON MUY COMPLEJAS; HAY MUCHOS FACTORES EN JUEGO. ¿NO SERÁ EXCESIVO PEDIR A LOS POLITICOS QUE PIENSEN EN EL TRASTORNO DE LA PSICOPATÍA A LA HORA DE TOMAR SUS DECISIONES?

A pesar de ello, creo que *es vital no fomentar la psicopatía para construir una sociedad más justa y solidaria*. Porque la psicopatía es el trastorno que menos se ve, pero que resulta más destructivo. E incluso si el medio social no basta para crear psicópatas puros (ya que se requiere una base biológica), sin embargo he planteado con insistencia que la sociedad puede fomentar comportamientos psicopáticos o generar personalidades con claras tendencias psicopáticas. No concibo algo más amenazante para nuestra convivencia. Milosevic es el ejemplo más reciente del terrible dolor que puede producir un psicópata con poder sobre millones de vidas y muertes.

El poder político y judicial tienen una clara responsabilidad, porque muchas de sus decisiones pueden crear las condiciones para que los psicópatas actúen con impunidad. El caso del pederasta y asesino belga Marc Dutroux —actualmente en juicio— fue posible porque hubo una connivencia de muchas instituciones estatales con su quehacer criminal. Y el caso más reciente del asesinato masivo y sistemático de más de mil personas por los líderes de la secta de la Restauración de los Diez Mandamientos de Uganda, prueba igualmente que la dejadez —y quien sabe si el soborno— del gobierno permitió primero que se inscribiera a la secta como

una ONG, y luego que no se investigara a pesar de que había indicios importantes de actividades ilegales.

En síntesis, hay una pregunta sencilla de hacer que puede ayudarnos a comprender si una decisión en la esfera social o política sirve para fomentar o —contrariamente— para inhibir la psicopatía: ¿Esta decisión hará que la gente tenga más oportunidades para preocuparse por el bienestar de los otros, o causará un mayor ensimismamiento? O bien, en un sentido más sociológico: ¿Esta decisión hará que las personas tengan la necesidad de colaborar positivamente, o fomentará más su aislamiento?

A nuestro modo de ver, es vital hacer un análisis muy fino de todas las implicaciones de estas decisiones, y no sólo a corto plazo.

¿QUÉ HACE ESPAÑA EN RELACIÓN CON ESTE PROBLEMA?

Justo es decirlo. España hace muy poco para prevenir o tratar la psicopatía. Es verdad que ahora disponemos de unos servicios sociales modernos que dan respuesta a muchas situaciones de marginación. Pero nuestros resortes para actuar de modo eficaz con niños y adolescentes que muestran indicios relevantes de un comportamiento psicopático son muy escasos. Sencillamente, los servicios sociales y pedagógicos no pueden hacer otra cosa que remitir estos casos a los departamentos de psiquiatría infantil, los cuales habitualmente proporcionan alguna medicación y poco más. El hecho cierto es que los jóvenes psicópatas asaltarán las aulas y los barrios con su comportamiento irresponsable, hedónico y agresivo, produciendo la desesperación de profesores, vecinos y de aquellos padres que no hayan alentado ese modo de ser en sus hijos.

Una parte de esos chicos ingresarán en el sistema de justicia juvenil, y luego serán adultos multirreincidentes. Otros, quizás protegidos por los recursos económicos de sus fami-

liares lograrán pasar la adolescencia sin ser capturados por el sistema de justicia, o al menos sin delitos graves, y pasarán a formar parte del grupo de personas «psicópatas no delincuentes», que ayudan sobremanera a que la vida de los demás tenga altas dosis de amargura.

Cuando los psicópatas pasan a ser clientes de un centro penitenciario las cosas no son mucho mejor. En primer lugar, su diagnóstico ocurre raras veces y es hecho de modo poco fiable. Generalmente sólo se explora cuando han cometido crímenes espectaculares o cuando ha habido una previa petición del juez. En segundo lugar, una vez se ha dispuesto de esta información es poco lo que se hace con ella. Las cárceles empiezan siquiera ahora a ser sensibles a los delincuentes violentos como grupo. En España nunca ha habido programas especiales para delincuentes violentos, con la excepción iniciática de los últimos años acaecida principalmente en Cataluña y sólo en relación a los delincuentes sexuales.

Pero la cuestión surge enseguida: ¿Cómo pedir programas especiales para internos de alto riesgo cuando vivimos una época donde la prioridad está en que las penas se cumplan sin que se viole ningún derecho del preso pero sin que se crea en la función positiva de los programas de intervención?

Se nos dirá que «los psicópatas no tienen cura», y ciertamente la investigación todavía no ha demostrado que los programas sean eficaces. Pero este punto todavía es prematuro para ser aplicado en España, ya que aquí aún no separamos a los internos según su grado de psicopatía, porque —como hemos señalado anteriormente— en muchas ocasiones ni siquiera se explora esta posibilidad. No estoy refiriéndome en este punto a asesinos seriales; pero es obvio que la predicción y concesión de libertades condicionales y de terceros grados debería acudir de modo rutinario —entre otros factores— al examen de la personalidad psicopática del sujeto evaluado.

En resumen, la psicopatía se constituye en la actualidad como una de las materias olvidadas del sistema de justicia español, tanto en su detección y diagnóstico como en su tratamiento. Y ello es grave, porque su amenaza se hace sentir periódicamente en nuestra sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

- GARRIDO, V. (dir.): *Psicópata*. Valencia: Tirant Lo Blanch, 1993.
- GARRIDO, V.: *El psicópata. Un camaleón en la sociedad actual*. Alzira, Val.: Algar, 2000.
- PRINS, H.: «W(h)ither psychopathic disorder?». *Psychology, Crime and the Law*, 2001; 7: 89-104.
- RAINE, A., y SAN MARTÍN, J. (dirs.): *Violencia y psicopatía*. Barcelona: Ariel, 2000.

EVALUACIÓN PSICOLÓGICA DE LA VÍCTIMA: AVANCES EN VICTIMOLOGÍA GENERAL Y FORENSE

E. ESBEC*

1. VICTIMOLOGÍA GENERAL. CONCEPTO Y ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El enfoque victimológico de la criminología, psiquiatría y psicología es relativamente reciente, surgiendo a mediados del siglo pasado, a raíz del análisis de la llamada «pareja penal» y del estudio de las víctimas de las conflagraciones bélicas.

No el asesino, sino su víctima es culpable (*Nicht der Mörder der ermordete ist schuldig*). Esta frase célebre de Werfel, pronunciada en 1920, condensa y predice de alguna manera el cambio paradigmático que se disponía a experimentar la criminología como ciencia a partir de la segunda mitad del siglo xx; agotada tal vez en la búsqueda infructuosa de marcadores de la criminalidad en la figura individualizada del delincuente, va a centrar en la interacción con la víctima, la explicación de la criminogénesis

* Doctor en Psicología, psicólogo. Médico forense del Juzgado de Primera Instancia 65 (internamientos e incapacidades) de Madrid. Especialista en Psicología de la Clínica médico forense de Madrid. Profesor de la Fundación Universitaria San Pablo CEU.

El interés por la víctima del delito es muy reciente. Se cuenta con trabajos marginales y contribuciones precursoras en la escuela positiva italiana y en la obra de De Greeff, pero existe consenso prácticamente general en homenajear a las figuras de H. Von Heting y B. Mendelsohn como padres de una nueva disciplina: la *victimología*. Ambos, en esencia, vienen a señalar que la criminogénesis depende de una compleja relación entre víctima y victimario, figuras que no ocupan posiciones antinómicas sino que interaccionan, sus «roles» respectivos se imbrican e incluso pueden llegar a confundirse (pareja penal). Desde entonces se entendió que la víctima puede favorecer, facilitar, provocar... su propia victimización y proliferaron diversas tipologías víctimales (Mendelshon, Fattah, Joutsen, Neuman, etc) (1).

Por su parte, la psiquiatría y la psicología, especialmente las norteamericanas, después de las dos grandes conflagraciones mundiales y de la guerra de Vietnam, van a prestar un marcado interés a las secuelas psíquicas apreciables en los supervivientes, los trastornos mentales generados o precipitados por situaciones de intenso e inesperado estrés y por la sistematización de un trastorno mental específico en sujetos victimizados. No obstante, con el tiempo, los estudios sobre víctimas de hechos delictivos han proliferado y así, en el primer simposio de victimología (Jerusalén, 1973) se definió la nueva disciplina como «el estudio científico de las víctimas, especialmente las víctimas del delito».

Aunque el concepto de víctima es uno de los más antiguos de la historia de la humanidad, ligado de una forma inseparable a la idea y práctica del sacrificio y a pesar de que la noción de víctima se encuentra en todas las culturas (las principales religiones son fundamentalmente sacrificatorias), durante décadas, el único protagonista de la «escena criminológica» fue el criminal, con sus condicionamientos biológicos, psicológicos y socioculturales. Su figura resultando atractiva, misteriosa y amenazante sigue generando sentimientos ambivalentes de rechazo-admiración y, frecuente-

mente, morbo. Por el contrario, la víctima del hecho delictivo, en general todas las víctimas, no inspiran más que lástima. Son los débiles en la lucha por la supervivencia y poseen el «rol de perdedor» que no fascina —y lo peor, no ha interesado— a casi nadie

El olvido de la víctima por parte de la psicopatología forense también fue absoluto hasta la década de los ochenta.

Por su parte, el derecho penal se ha interesado más por la inimputabilidad del delincuente que por sus víctimas. El derecho procesal, con el fin de hacer posible una justicia objetiva, desapasionada, ha procurado distanciar delincuente y víctima... y la política criminal ha prescindido tradicionalmente de la víctima, como si no tuviera nada que aportar. Subsiste el temor —no siempre fundado— de que una política criminal espoleada por las víctimas sería una política criminal pasional, emocional, desmedidamente rigurosa, mediatizada por peligrosos mecanismos psicosociales (2).

Los legisladores se centraron mucho, a partir de los años setenta (Nueva Zelanda y Estados Unidos) y ochenta (Europa), en los sistemas de reparación del daño y ayudas a las víctimas. El problema de la compensación a las víctimas del delito es tan antiguo como la propia historia del hombre. Ya el código de Hammurabi recogió el «Talión», pena que consiste en hacer sufrir al delincuente un daño igual al que causó. El principio del Talión era fundamental en el derecho Mesopotámico pero también fue aceptado por la Ley Hebrea (Ex 21, 24-25; lev 24, 20), el Código de Manú en la India, en Atenas y Roma (Ley de las XII Tablas), pasando posteriormente a los pueblos bárbaros por lo que pueden encontrarse múltiples ejemplos —entre nosotros— en el Fuero Juzgo de los Reyes Godos. En estos códigos antiguos, se establecía un rango de victimidad, de manera que según fuese la categoría de la víctima aplicaba «el talión» o la reparación económica del daño. Progresivamente, y en evitación de venganzas desmesuradas, el Estado fue neutralizando a la víctima mediante la acción penal pública, es decir, monopo-

lizando la reacción penal y encontrando en la compensación económica y ayudas una fórmula aceptable de reparación del daño, muy apreciado por las víctimas.

Sin embargo, aún en la práctica recientísima, la ayuda a las víctimas seguía siendo una realidad plenamente insatisfactoria¹. España, presentaba un considerable retraso con respecto a los demás países de la Unión Europea. Hasta la publicación de la Ley 35/95 de ayuda a las víctimas de delitos violentos y contra la libertad sexual, sólo se encontraba en vigor el Real Decreto de 28 de octubre de 1988 sobre indemnización a las víctimas del terrorismo. Peticiones expresas del Defensor del Pueblo (1990), Consejo General del Poder Judicial (Reunión de la Comisión de estudios e informes de 15 de enero de 1991), Fiscal General del Estado (Memoria del año 1991) que consideró claramente insatisfactoria la situación de las víctimas del delito en España, condujeron a la entrada en el Congreso de los Diputados de un Proyecto de Ley de indemnización a las víctimas de delitos dolosos (1990) y en septiembre de 1991 a una Proposición de Ley del grupo popular en el Congreso (BOCG, 4 de noviembre de 1991) sobre derechos que asisten a las víctimas de delitos violentos (1, 3).

¹ Constituyen hitos destacados, la Primera Conferencia Internacional sobre la indemnización a las víctimas de actos violentos celebrada en Los Ángeles (ONU, 1968); el XI Congreso Internacional de Derecho Penal en Bucarest (1974); los diferentes Simposios de Victimología (Jerusalem, 1973; Boston, 1976; Münster, 1979; Kioto, 1982; Jerusalem, 1988), los Institutos Internacionales en Victimología (Bellagio, 1975; Bellagio, 1982; Lisboa, 1984), el Convenio 116 sobre Indemnización a las víctimas de delitos violentos (Consejo de Europa, 24-11-1983) y la Resolución 40/34 Sobre los Principios Fundamentales de Justicia para las víctimas de delitos y del abuso de poder (ONU, 1985). En general, todos estos documentos instaban a los diferentes gobiernos a tomar medidas para la satisfacción de las víctimas del delito y que cuando la indemnización procedente del delincuente fuese imposible de exigir o se considerase insuficiente, los Estados deberían asumir solidariamente la reparación económica del daño (1).

La Ley 35/95, de 11 de diciembre, estableció un sistema de ayudas públicas a las víctimas de delitos violentos y delitos contra la libertad sexual cometidos en el territorio nacional. La Ley 35/95 (art. 15) obliga a jueces y magistrados, miembros de la carrera fiscal y funcionarios públicos que intervengan por la razón de sus cargos en la investigación de los hechos, a informar a las presuntas víctimas sobre la posibilidad de solicitar las ayudas recogidas en la Ley comentada y sobre los detalles del proceso. Exige a las autoridades policiales y otros funcionarios públicos a informar a las víctimas sobre el curso de las investigaciones y, muy especialmente, a tratar a la víctima con sumo respeto a su situación personal, a sus derechos y a su dignidad. Además hace alusión a una serie de importantes conceptos periciales y victimológicos.

2. CONCEPTOS BÁSICOS EN VICTIMOLOGÍA FORENSE

Para la ONU (1985; resolución 40/34) «se ha de entender por víctimas las personas que individual o colectivamente hayan sufrido daños, inclusive lesiones físicas o mentales; sufrimiento emocional, pérdida financiera o menoscabo substancial de sus derechos fundamentales como consecuencia de acciones u omisiones que violen la legislación penal vigente en los estados miembros, incluida la que proscribe el abuso de poder. En la expresión víctima se incluye además, en su caso, a los familiares o personas a su cargo que tengan relación inmediata con la víctima directa y a las personas que hayan sufrido daños al intervenir para asistir a la víctima en peligro o para prevenir su victimización».

El concepto de daño psíquico es relativamente reciente. Puede definirse como *«la consecuencia traumática de un acontecimiento que es vivenciado como un ataque que sobrepasa la tolerancia del sujeto, que se instaura en el ámbito inconsciente por su grado de intensidad y la incapacidad del*

sujeto de responder a él, por la desorganización de sus mecanismos defensivos, derivando en trastornos de características patológicas, que se mantienen por un tiempo indeterminado, que pueden o no ser remisibles... Si nos remitimos al concepto dinámico, podemos señalar que se caracteriza por una aflujo de excitaciones excesivo, en relación con la tolerancia del sujeto y su capacidad de controlar y elaborar psíquicamente dichas excitaciones».

La lesión psíquica se equiparó a la lesión física en la reforma parcial del Código Penal de 1989. El vigente Código Penal (1995) se refiere (art. 147) a quien *por cualquier medio o procedimiento causare a otro una lesión que menoscabe su integridad corporal o su salud física o mental*. El concepto más reciente, acorde con el anterior, se encuentra en la Ley 35/95 de 11 de diciembre, que define la *lesión grave* como aquella *que menoscabé la integridad corporal o la salud física o mental y que incapaciten con carácter temporal o permanente a la persona que las hubiera sufrido... habrán de tener entidad suficiente como para que, conforme a la legislación de la Seguridad Social, tuviera lugar una declaración de invalidez permanente en cualquiera de sus grados o una situación de incapacidad temporal superior a seis meses. No se considerará incapacidad permanente, aquella que no suponga un grado de minusvalía de, al menos, el 33%.*

Actualmente —a efectos legales—, «*lesión*» es sinónimo de menoscabo. Este déficit debe ser entendido como afectación de la salud, disminución de actividad y participación, siguiendo las recientes directrices de la OMS (Clasificación Internacional del Funcionamiento, Discapacidad y Salud, CIF, 2001), es decir, disminución de oportunidades, de roles desempeñados, dificultades para desempeñar un puesto de trabajo, relacionarse en familia o sociedad (4).

Las lesiones psíquicas más frecuentes son los cuadros mixtos ansiosodepresivos, el trastorno por estrés postraumático (TEPT), el trastorno por estrés agudo, los trastornos adaptativos mixtos y la desestabilización de los trastornos de

la personalidad de base. El *daño psíquico* se da en el ámbito inconsciente y conduce con frecuencia a la reestructuración de la personalidad, mientras que el llamado *daño moral* tiene que ver más con una actitud consciente del sujeto e implica una percepción personal más de perjuicio, que de sufrimiento (5, 6).

La «*secuela*» se refiere a la discapacidad o minusvalía permanente, no susceptible de mejoría en un período de tiempo razonable ni con tratamiento (o bien que el tratamiento implique serios riesgos). El Código Penal habla de quien ocasionare a otro una «grave enfermedad somática o psíquica» (art. 149). El *parte o informe de sanidad* debe señalar con absoluta claridad el tiempo de «curación» (estabilización lesional), la presencia de secuelas psíquicas definitivas (frecuentemente transformación permanente de la personalidad²) y si es posible la cuantificación baremada de éstas:

² C.I.E. 10 F 62.0. transformación permanente de personalidad tras una experiencia catastrófica. Las transformaciones permanentes de la personalidad pueden aparecer tras una experiencia de estrés catastrófico. El estrés debe ser tan extremo que no se requiere tomar en cuenta la vulnerabilidad personal para explicar el profundo efecto sobre la personalidad. Un trastorno de estrés postraumático (F43.1) puede preceder a este tipo de transformación de la personalidad; estos casos, pueden ser considerados como estados crónicos o como secuelas irreversibles de aquel trastorno.

Las transformaciones de la personalidad deben ser duraderas y manifestar rasgos inflexibles y no adaptativos que lleven a un deterioro de las relaciones interpersonales y de la actividad social u ocupacional. En muchos casos la transformación de la personalidad deberá ser confirmada por información de un tercero. El diagnóstico se basa en la presencia de rasgos no previamente observados y desadaptativos. Esta transformación de la personalidad debe estar presente por lo menos durante dos años, dado que no puede ser atribuible a un trastorno de la personalidad preexistente, o a la acentuación de un rasgo de personalidad o a un trastorno mental distinto del trastorno por estrés postraumático. Esta transformación se refiere a las disposiciones más integradoras de la personalidad (estilo de vida, visión del mundo, sistema de creencias, valores), que se ilustran adecuadamente en el modelo de la personalidad de Royce & Powell (7) (Fig. 1).

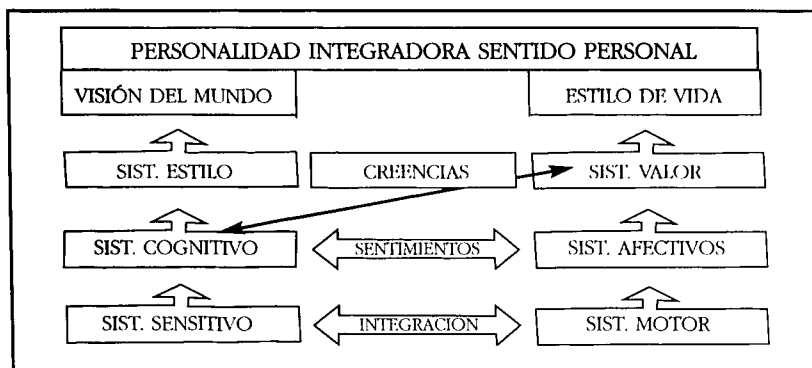


Fig. 1. Modelo jerárquico de Royce & Powell modificado y simplificado. Las transformaciones de la personalidad tras experiencias delictivas modifican los sistemas superiores y más integradores, como el estilo de vida, el sistema de creencias, la visión el mundo, etc. (7).

- *Lesión psíquica*: «el que por cualquier medio o procedimiento causare a otro una lesión que menoscabe su integridad corporal o su salud física o mental». (CP, 147).
- *Secuela psíquica*: «...el que provocare una grave enfermedad somática o psíquica» (CP, 149).

El establecimiento de la «*relación de causalidad*» entre el hecho (accidente laboral, accidente de tráfico, agresión, etc.) y la lesión (discapacidad) psíquica resulta esencial y así lo advierte repetidamente el Reglamento que desarrolla la Ley 35/95 y la llamada Ley del Seguro 30/95. La relación de causalidad puede apreciarse con claridad como directa, pero en otras ocasiones existen causas múltiples, o las causas resultan dudosas. La presencia frecuente de concausas, hace difícil establecer, más aún en psicopatología, una clara, unívoca y directa relación causal.

3. INVESTIGACIONES Y TRABAJOS RECIENTES SOBRE PSICOPATOLOGÍA POSTRAUMÁTICA

La mayor parte de las investigaciones sigue centrándose en la sintomatología postraumática y depresiva en víctimas, sobre todo en lo que se refiere al trastorno por estrés postraumático (TEPT).

Sigue despertando interés, asimismo, todo aquello que rodea a los factores de riesgo de victimización, especialmente en víctimas de agresión sexual (8-17).

Es profusa la literatura sobre los *factores de vulnerabilidad*³ que influyen en el desarrollo de dicha sintomatología postraumática (18-23). En nuestra investigación (3), las repercusiones psicológicas de las víctimas fueron evaluadas mediante los autoinformes GHQ-28 de Goldberg & Hillier (1979), validado para población española y la escala de Impacto del suceso de Horowitz *et al.* (1979). Factores sociodemográficos moderadores de vulnerabilidad (edad, sexo,

³ Las ciencias de la salud actualmente están centradas más en el factor terreno o vulnerabilidad que en el síntoma o la etiopatogenia, como señala Millon (Fig. 2). La víctima vulnerable es uno de los apartados más importantes de la victimidad y, en general, de las diferencias individuales. Los modelos interactivos de los eventos de la vida, la vulnerabilidad de la personalidad y los recursos sociales (Moos, Emmons, Landerman *et al.*; Vitalino *et al.*; Ursano, Fullerton & McCaughey, etc.) sin duda explican por qué ante hechos similares unas personas presentan un afrontamiento adaptativo y, sin embargo, otras quedan intensamente traumatizadas. En general, predicen trastornos adaptativos en la victimización (ver esta revisión en Esbec, 1994a, 1997, 2000), la inestabilidad emocional y puntuaciones altas en la escala de *Neuroticismo* [N] del EPI y EPQ (Eysenck); bajo nivel de inteligencia, nivel educacional bajo e historia de dificultades escolares; el *locus* de control externo (apreciación de poca contingencia entre sus acciones y los acontecimientos del entorno); pobre nivel de recursos sociales, especialmente apoyo o soporte social, estado civil, papeles o roles sociales, sistema de redes sociales o —en general— habilidad social, concurrencia de otros sucesos vitales próximos al hecho victimizante principal (estrés acumulativo), estilo atribucional y otros aspectos biográficos.

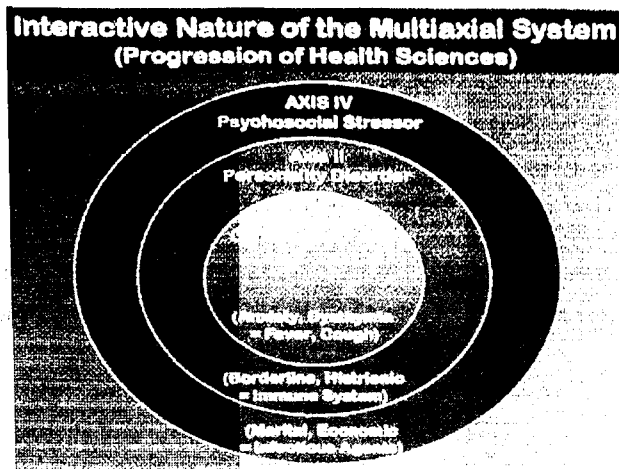


Fig. 2. Tomada de Millon T (33). La evaluación psicológica y las ciencias médicas han seguido cursos similares. En un principio centradas en el síntoma (eje I); después en los factores exógenos (eje IV) y en la actualidad, preferentemente en la disposición o vulnerabilidad del sujeto (eje II). Bajo esta perspectiva, el estudio de la personalidad como variable moduladora ante vivencias estresantes (por ejemplo, un hecho delictivo) resulta esencial para establecer adecuadamente la relación de causalidad. Algunos rasgos (introversión, neuroticismo, impulsividad) y especialmente los trastornos de la personalidad constituyen importantes factores de vulnerabilidad, que deben ser tenidos en cuenta por el evaluador o el terapeuta ya que acentúan y perpetúan (cronificación, resistencia al tratamiento) los trastornos adaptativos, de ansiedad o del estado de ánimo reactivos, en víctimas.

estado civil, convivencia, nivel de escolarización, situación laboral, nivel económico) han sido evaluados junto a la gravedad de las lesiones y tipo de evento (accidente, agresión física, agresión sexual). Los resultados de los análisis de varianza (ANOVA KRUSKAL-WALLIS) permiten afirmar que en la muestra objeto de estudio, los factores moderadores han influido significativamente en el desarrollo de sintomatología postraumática, que ha sido descrita, junto a ciertos elementos de riesgo, para la victimización. La mujer víctima de agresión sexual presenta mayor nivel de sintomatología si se encuentra en paro laboral, carece de apoyos y si vive con su cónyuge. No se pudo probar la hipótesis de que el nivel de

sufrimiento emocional sea superior en la víctima sexual que en las demás víctimas.

La gravedad de las lesiones somáticas no tuvo ninguna influencia significativa en este estudio.

Diversas líneas de investigación se centran en la metodología de evaluación de las víctimas (24-26) lo que lleva a intentos de validar y analizar las propiedades psicométricas de distintas escalas, como la versión francesa de 28 ítems del *Self-Rated Dissociative experiences Scale* (DES) (22), el *Distressing Events Questionnaire* (DEQ) (27), *Escala de Gravedad de los Síntomas* (28), el *Davidson Trauma Scale* (DTS) (29, 30), y el Cuestionario de salud general (GHQ-28) de Goldberg & Hillier, validado en España por Lobo y cols., como medida de *screening* para la detección de sintomatología por personal no profesional (31).

Un foco central de las diversas investigaciones sobre el tema, sigue siendo el problema de la *victimización secundaria* en un amplio sentido de la palabra. Por ejemplo, destaca el gran número de investigaciones con respecto a las actitudes sociales frente al fenómeno de la agresión sexual y cómo éstas pueden contribuir no sólo a perpetuar la comisión de este tipo de delitos sino a dificultar la recuperación de las propias víctimas. Estudios —como el de Pino y Meier (32)— ponen de manifiesto que las víctimas en general se muestran reticentes a denunciar los hechos cuando éstos no encajan en lo que sería una situación estereotípica de agresión sexual; los únicos factores que parecen incrementar la probabilidad de denuncia son la existencia de lesiones físicas (generalmente graves) y el uso de algún tipo de arma por parte del agresor (34).

De las actitudes anteriormente mencionadas destaca la atribución de culpa hacia la víctima por parte de la sociedad. Culpar a la víctima por haber sido agredida es una forma de victimización secundaria en la que las éstas pueden sentir culpa o vergüenza por el *feedback* negativo que reciben sobre su conducta (35). Factores como la apariencia física (36,

37), relevancia personal y/o profesional (37, 38), credibilidad que se atribuye a la víctima (1) así como actitudes y creencias sobre la sexualidad, igualdad de la mujer y tolerancia a la violencia (39-41) forman parte de lo que se denomina «mitos sociales» sobre la victimización (42-45). En el caso de víctimas de agresión sexual parecen existir diferencias significativas entre sexos en la aceptación de estos mitos, siendo en general los hombres los que más tienden a culpar a la víctima (46-50). Sin embargo, en líneas generales, la aceptación de la violencia contra la mujer y la no creencia en la igualdad entre sexos suelen ser buenos predictores de la aceptación de estos mitos (34). En las actitudes sociales ante este fenómeno influyen también otros factores como la creencia en un mundo justo (51-54), la identificación con la víctima (55-56), percepción de vulnerabilidad (52-57) y las actitudes y estilos educativos parentales (57).

Se ha prestado también gran atención en los últimos años a la interacción de la víctima con el sistema legal y profesionales de la salud (58-60) enfatizando una necesidad de mejora en el trato personalizado de este tipo de víctimas, así como modernización y desarrollo de los centros de asistencia comunitarios (61-67).

4. VALORACIÓN DEL TESTIMONIO EN MENORES VÍCTIMAS DE ABUSO SEXUAL. CRÍTICAS AL CBCA

Durante los últimos años han proliferado las pruebas psicológicas para la valoración de la credibilidad del testimonio mediante criterios de calidad. Esto puede deberse a la creencia bastante generalizada de que los niños no son testigos fiables, que fabulan y mienten con facilidad, especialmente cuando están inmersos en un grave conflicto de lealtades, por ejemplo un proceso de separación de los padres.

El análisis basado en criterios (CBCA) es un método sistemático de la credibilidad para analizar el contenido de una

declaración. El método de los criterios de calidad (o realidad) parte de la premisa (hipótesis de Undeutsch) de que el testimonio honesto tiene mayor calidad, es decir está menos estructurado, posee mayor número de detalles sobre la ofensa y detalles superfluos, asociaciones externas relacionadas y que presenta mayor número de representaciones afectivas que el testimonio inventado (68).

Sin embargo, su eficacia es limitada y el método está siendo severamente criticado, especialmente cuando se utiliza como prueba ante los tribunales de justicia para cuestionar la credibilidad de un menor. En efecto, existen algunos problemas metodológicos aún sin resolver:

1. Sistema de puntuación: actualmente no existen reglas de decisión formalizadas para combinar los criterios de contenido o para determinar puntuaciones clave para diferenciar entre declaraciones sinceras o engañosas en base a la cantidad o fuerza de los criterios de contenido existentes. Se aprecian discrepancias entre los diversos autores respecto al número de criterios que han de estar presentes para considerar un testimonio como creíble y elevada variabilidad en sistema de puntuación (criterio presente/ausente).
2. Importancia relativa de cada uno de los criterios: se da el problema de determinar los pesos apropiados a diferentes criterios de realidad como predictores de la veracidad de las declaraciones (poder discriminativo de cada criterio).
3. Influencia de la edad: estudios muestran que la edad en el momento de la entrevista correlacionaba significativamente con algunos criterios y con la puntuación total del CBCA. Varios criterios pueden no cumplirse en el caso de niños muy pequeños. Se han encontrado relaciones significativas entre la edad de los niños y la puntuación en el CBCA. Este tipo de resultados advierte de la necesidad de ser cautelosos en la utili-

zación de este sistema de valoración dentro del contexto forense.

De estos estudios se deduce que criterios como la *adecuación contextual*, *descripción de interacciones*, *reproducción de conversaciones*, *admisión de falta de memoria* y *los detalles característicos del incidente* son criterios del CBCA que guardan relación con la edad de los niños (69).

4. Empleo inadecuado del método: Berliner y Conte opinan que los indicadores se deben considerar como parte de un conjunto clínico global y no de un modo aislado (69). En efecto, la ausencia de criterios no constituye necesariamente una prueba de que el niño esté mintiendo: falta de habilidades verbales necesarias, timidez generalizada o provocada por las circunstancias de la entrevista... pueden ser condicionantes determinantes. Como advierte Raskin y Steller, a mayor sofisticación cognitiva del niño y mayor simpleza del relato, mayor será la dificultad en discriminar una alegación verdadera de otra falsa (70).

Cabe afirmar que el CBCA es más eficaz detectando declaraciones verdaderas que falsas y, por tanto, constituye un medio para evaluar la credibilidad de las declaraciones, no para detectar la mentira.

5. El CBCA puede ser manipulado: alegaciones de niños sugestionables son en la mayoría de los casos muy ricas en calidad de contenido. No hay evidencia que el CBCA pueda ser útil para evaluar la credibilidad en caso de que no se mienta deliberadamente por sugestionabilidad del niño y/o memoria deficiente. La validez de las alegaciones (credibilidad específica) se refiere al hecho de que un testimonio particular sea una *narración subjetivamente cierta* de un incidente o una historia inventada. Esto y sólo esto es el tema para el que CBCA puede considerarse una técnica eficiente (71).

6. Muchos son los autores que, dudando de la adecuación del apoyo empírico, no recomiendan —aún— su uso ante los tribunales (69). La técnica constituye un instrumento experimental en proceso de desarrollo y refinamiento, por lo que, excepto como procedimiento heurístico, podría ser prematuro su uso en un contexto judicial.

En estudios experimentales se trabaja con amplias muestras, por lo que podría ponerse en duda que esté justificada la aplicación de los criterios a declaraciones individuales en las que existe una alta probabilidad de ser colocados en un extremo de la distribución, con el riesgo de cometer *falsos positivos* o *falsos negativos* de graves consecuencias (72). Los estudios con validez ecológica son escasos y hay quien opina que el método sólo debe utilizarse con fines de investigación.

En todo caso, pensamos que es un método ilustrativo, superior a la simple impresión clínica del entrevistador, si bien es necesario recordar que el perito sólo deberá pronunciarse en términos de calidad de contenido, nunca de veracidad de testimonio.

5. VIOLENCIA DOMÉSTICA

Verdaderamente, la violencia doméstica constituye un problema social, especialmente respecto al maltrato de la compañera sentimental, menores y ancianos a cargo del agente maltratador. El Gobierno aprobó en mayo del 2001 el II Plan contra la Violencia Doméstica, que contó con un presupuesto de 13.072 millones de pesetas y cuyas medidas más urgentes se centraron en la protección de las víctimas.

El delito de violencia doméstica (artículo 153 del Código Penal) reformado por L.O. 14/99 castiga al que «habitualmente ejerza *violencia física* o *psíquica* sobre quien sea o

haya sido su cónyuge o sobre persona que esté o haya estado ligada a él de forma estable por análoga relación de afectividad, o sobre los hijos propios o del cónyuge o conviviente, pupilos, ascendientes o incapaces que con él convivan o que se hallen sujetos a la potestad, tutela, curatela, acogimiento o guarda de hecho de uno u otro, será castigado con la pena de prisión de seis meses a tres años, sin perjuicio de las penas que pudieran corresponder a los delitos o faltas en que se hubieran concretado los actos de violencia física o psíquica». Para apreciar la *habitualidad* a que se refiere el párrafo anterior, se atenderá al número de actos de violencia que resulten acreditados, así como a la proximidad temporal de los mismos, con independencia de que dicha violencia se haya ejercido sobre la misma o diferentes víctimas de las comprendidas en este artículo.

5.1. Violencia contra la mujer

Ni que decir tiene la enorme importancia de esta realidad social, como queda ilustrado en las estadísticas:

- 42 muertes y más de 20.000 denuncias en 1999.
- 12,4% sufren maltrato (Instituto de la Mujer, 2000).
- Más de 1,8 millones de mujeres españolas sufren malos tratos y conductas vejatorias habituales en sus hogares.
- Dos terceras partes de las mujeres encuestadas reconocen haber sido víctimas de vejaciones y violencia doméstica pero ni siquiera son conscientes de su condición de maltratadas. La asumen como algo consustancial a su papel de esposas o madres (encuesta telefónica Ministerio de Asuntos Sociales sobre una muestra de 20.000 mujeres).

Las mujeres víctimas de malos tratos pueden tener cualquier edad y pertenecer a todo tipo de estrato socio-cultural.

Dependen afectiva y económicamente de sus compañeros, son poco asertivas y presentan una pobre autoestima. A la entrevista se presentan temerosas y sobresaltadas, sobrevalorando el rol masculino (Tabla I). El compañero sentimental, por el contrario, interrumpe continuamente, controla a los miembros de la familia y observa una actitud sexista (Tabla II).

En la mayor parte de los casos los episodios de malos tratos comienzan en los inicios del matrimonio, e incluso durante el noviazgo. En este sentido, la presencia de algún tipo de agresión psicológica en los primeros meses de relación es un claro predictor de futuros episodios de maltrato físico. Una vez que ha surgido el primer episodio de violencia, y a pesar de las muestras de arrepentimiento del maltratador (ciclo de Walker), la probabilidad de nuevos episodios —y por motivos cada vez más insignificantes— es mucho mayor. Rotas las inhibiciones relacionadas con el respeto a la otra persona, la utilización de la violencia como estrategia de control de la conducta se hace cada vez más frecuente. El sufrimiento de la mujer, lejos de constituirse en un revul-

TABLA I
Signos de sospecha (en la mujer)

-
- No suelen tomar la palabra o les cuesta mucho hacerlo.
 - Permanecen silenciosas si el marido está presente.
 - Cuando se explican solicitan aprobación de su pareja.
 - Se presenta a sí misma como «anulada», dice que es incapaz, incompetente, se desvaloriza constantemente.
 - Ha sido víctima o testigo de violencia familiar.
 - Se muestra agresiva contra quien le plantea preguntas.
 - Se sobresalta al oír ruidos. Vigila con miedo alrededor.
 - Defiende el rol femenino desde la vertiente más tradicional y estereotipada.
 - Sobrevalora el rol masculino y su importancia.
 - Presenta problemas de salud recurrentes.
-

TABLA II
Signos de sospecha (en el agresor)

-
- Controla y limita los temas abordados.
 - Responde en lugar de su mujer a las preguntas.
 - Interrumpe a su mujer para rectificar o precisar.
 - Envía a su mujer mensajes incitándola a callarse.
 - Pone al interlocutor como testigo de la incapacidad de ella.
 - Controla las actividades de los miembros de la familia.
 - Defiende una concepción rígida de los distintos roles.
 - Preconiza una educación rígida, incluyendo castigos.
 - Ha vivido una infancia difícil, víctima o testigo de violencia.
 - Celoso y posesivo.
 - Tiene dificultades para expresar sus sentimientos.
 - Insiste en acompañar a su esposa a las entrevistas.
-

sivo del maltrato y en suscitar una empatía afectiva o, al menos, un nivel de compasión, se constituye en un estímulo discriminativo para la agresión. La conducta violenta en el hogar es resultado de un estado emocional intenso —la ira—, que interactúa con unas actitudes de hostilidad, un repertorio de conductas pobre (déficit de habilidades de comunicación y de solución de problemas) y unos factores precipitantes (situaciones de estrés, consumo abusivo de alcohol, celos, etc.), así como de la percepción de vulnerabilidad de la víctima (73).

Es curioso que los protocolos propuestos por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, con el asesoramiento del Ministerio de Justicia y el de Trabajo-Asuntos Sociales (2000), presten prioritaria atención a las lesiones somáticas relegando la lesión psíquica a un segundo plano, cuando muchas veces la mujer es maltratada específicamente mediante el menosprecio a sus potencialidades, y una actitud despectiva o vejatoria. En este sentido, el índice de abuso de la esposa (Hudson & McIntosh) puede ser muy útil

para cuantificar el maltrato y discriminar el abuso físico del psicológico (5).

5.2. *Maltrato del anciano*

Hasta hace poco el problema de abuso a la tercera edad no había sido reconocido como un problema extendido, y hoy sigue siendo uno de los menos estudiados en lo que respecta a la violencia familiar, hecho que se refleja en el escaso volumen de literatura existente sobre este tema.

La esperanza de vida se ha duplicado en este siglo. Actualmente viven en el mundo 580 millones de mayores de 60 y en el 2020 la cifra llegará a 1.000 (*La Nación*, 24 de abril del 2001). El número de personas que requerirán asistencia en los próximos años también se incrementará debido a la asociación positiva entre envejecimiento y discapacidad psíquica o física. Frecuentemente son los familiares de los ancianos (cónyuge o hijos mayores) quienes se ocupan del cuidado de éstos. Muchos ancianos viven solos y sólo una minoría de personas mayores de 65 años (aproximadamente un 5%) viven permanentemente en una residencia.

No es sorprendente que aquellos que están en mayor riesgo de sufrir abuso, maltrato o incluso negligencia sean aquellos ancianos «especialmente vulnerables», generalmente mayores de 75 años que padecen alguna discapacidad física y/o psíquica. De esta forma, los perpetradores de este tipo de violencia familiar suelen ser aquellos familiares involucrados en el cuidado del anciano y que perciben este hecho como una carga estresante.

Hoy en día existe un consenso general sobre lo que constituye abuso y negligencia a la tercera edad: violencia física (todo tipo), sexual, psicológica (trato degradante, humillante, despectivo), negligencia (incumplimiento deliberado de las obligaciones de cuidado al anciano, como por ejemplo el abandono o la negativa deliberada de proporcionar

alimentos u otros servicios relacionados con la salud) y abuso económico (explotación impropia y/o utilización de fondos u otros recursos sin el consentimiento del anciano). En algunos casos incluso el síndrome de Münchhausen por poderes ha sido descrito como una forma de maltrato a los ancianos en una forma similar a la descrita para niños cuyos cuidadores continuamente inventan historias clínicas y alegan diversos síntomas falsos.

El maltrato rara vez se limita a un solo episodio o a una sola categoría de abuso o negligencia y abandono. La evidencia señala que generalmente las relaciones abusivas se prolongan en el tiempo. La vulnerabilidad del anciano se agrava por la dependencia, aislamiento, indefensión y por un posible estado precario de salud física o mental.

Un punto de vista interesante es el de la transmisión intergeneracional de la violencia (Cicirelli). Según este autor, la disposición a ayudar que manifiestan los descendientes directos del anciano están en función del apego que tengan con éste. De esta forma, el compromiso de ayuda de los hijos para ayudar a los padres en un futuro está en función del nivel de apego en el presente. El apego se considera también un factor de protección contra los sentimientos negativos (frustración, amargura, resentimiento, ira...) de forma que los comportamientos de ayuda y dependencia aumentan como resultado del conflicto entre el padre anciano y el hijo adulto. Los sentimientos negativos disminuyen cuando los sentimientos de apego del hijo adulto son fuertes.

Se ha sugerido que cuando un hijo adulto está involucrado en un conflicto con un progenitor anciano, o alguien que esté experimentando sentimientos negativos intensos, puede responder de las siguientes maneras:

1. Seguir prestando los cuidados necesarios y soportar un gran estrés así como sentimientos muy negativos hasta que la situación le supere y desemboque en un comportamiento abusivo o el abandono del anciano.

2. Evitar la situación completamente, lo que resultaría un abandono emocional y físico.
3. Proporcionar cuidados al anciano hasta que surja un conflicto o sentimientos negativos y abandonando entonces; en éste caso se darían episodios esporádicos de maltrato.
4. Reconocer que hay un problema y adoptar un papel activo para resolver el conflicto y continuar con el proceso de atención y cuidado al anciano debido a los estrechos lazos que unen a ambos.

Aunque esta teoría baraja conceptos relativamente nuevos en el campo del maltrato al anciano, se ha obtenido apoyo empírico indirecto de estudios sobre la naturaleza de la relación entre cuidado y estrés, y se ha sugerido que la mayoría de los cuidadores siguen ejerciendo sus cuidados afrontando toda adversidad debido a la presencia de estrechos lazos emocionales (73).

5.3. *Maltrato infantil*

El interés por el maltrato de los niños tiene una historia relativamente reciente que, aunque ya denunciado en 1726 por el forense Zachias, no saltó a la luz pública hasta que en 1962 Kempe, Silverman y Steele publicaron *The battered child syndrome* (5, 74). Sirva como ejemplo que hasta la reforma parcial y urgente del Código Penal español, en junio de 1983, se justificaba el maltrato físico que los padres infligieren a sus hijos excediéndose en su corrección.

Estos casos observan un efecto iceberg (son muy pocos los que se denuncian) y en su etiopatogenia interviene una multiplicidad de factores llegando a hablarse de un sustrato familiar para la violencia. Son factores de riesgo los conflictos de familia (desplazamiento del conflicto al menor), las familias monoparentales, el efecto espejo (es decir, que el

maltratador fue a su vez maltratado durante la infancia), los niños discapacitados que rompen las expectativas de los padres, niños hiperactivos, disociales o desafiantes y los trastornos mentales de los padres.

Es trascendental para el psicólogo clínico o forense, tanto como para todo aquel que se aproxime a la materia, conocer y reconocer los signos de sospecha de maltrato infantil (Tabla III). El niño maltratado normalmente acude a los servicios de salud días después de sufridas las supuestas accidentales lesiones; suele estar cohibido y triste. Los padres afirmarían que se trata de un niño travieso y desobediente, y pueden relatar una historia poco verosímil o incompatible con los datos clínicos. Son lesiones sospechosas de abuso y maltrato las heridas, erosiones, contusiones situadas en zonas normalmente cubiertas por el vestido; si las lesiones son múltiples y si tal multiplicidad lesiva puede atribuirse a datas o estadios evolutivos diversos. Resultan sospechosas las lesiones simétricas (en ambos brazos, piernas, etc.) sobre todo si se trata de equimosis (moratones), digitadas (que reproducen las yemas de los dedos), las quemaduras redondeadas nítidas (por cigarrillo) y las alopecias traumáticas.

Debe tenerse presente la posibilidad de maltrato sutil. Por ejemplo, hemos conocido muertes de niños a causa de

TABLA III
Signos de sospecha de maltrato físico infantil

-
- Toda lesión no explicada en niños menores de 4 años.
 - Múltiples visitas médicas. Intervalo lesión consulta.
 - Multiplicidad (aspecto equimótico) y datas diversas.
 - Lesiones figuradas.
 - Lesiones en zonas típicas no expuestas.
 - Simetría de las lesiones.
 - Hospitalismo inverso.
 - Maltrato sutil.
-

deshidratación grave por confinamiento y llanto continuado; muertes por congelación; muertes por insolación y golpe de calor; maltrato químico; etc. Niños ciegos o con graves secuelas neurológicas por rotura de las venas puente que unen la duramadre al cerebro son consecuencia de prácticas bastante comunes como el zarandeo o el tirón de oreja con zigzaguo; cualquier movimiento brusco de la cabeza, en la que ésta, proporcionalmente muy grande, se mueve como la punta de un látigo.

Tampoco deben olvidarse los signos de abandono (dermatitis en pañal, suciedad, pediculosis, etc.).

Psicológicamente el niño aparece triste y decaído, apático, asustado y puede presentar un retraso psicomotor. Su rendimiento en la escuela es bajo y puede haber desarrollado ya una respuesta de retraimiento o en otros casos antisocial. La retirada del niño del ambiente familiar y su ingreso durante algunos días en un centro asistencial modifican radicalmente la situación (*hospitalismo inverso*).

Desde el punto de vista psicológico no debemos olvidar que también se maltrata a un niño cuando se le impide desarrollar sus potencialidades, se le menosprecia o cercenan sus inquietudes.

Las secuelas a medio o largo plazo que van a presentar los niños victimizados física o psicológicamente pueden ser múltiples y de enorme trascendencia. Se ha descrito retraso mental con bajo coeficiente intelectual, especialmente verbal, en las pruebas de Wechsler; retraso en la adquisición del lenguaje y fracaso escolar; actitud negativa a las actitudes de grupo, timidez, retraimiento y problemas sociales adaptativos; angustia o ansiedad, depresión e ideación suicida; cuadros psicóticos; trastorno de identidad múltiple; trastorno límite, antisocial u otro de personalidad; alcoholismo y otras toxicomanías; fracaso no orgánico del crecimiento; trastornos psicosomáticos; agresividad, irritabilidad, hostilidad y crisis de cólera (5). Una de las secuelas más dramáticas, a largo o medio plazo, va a ser la frecuente criminalización de la víc-

tima. Los niños maltratados serán en el futuro pacientes psiquiátricos o criminales violentos.

5.4. *Maltrato y alienación parental*

Desarrollado en el Informe Iceberg (Pincel), presentado por un grupo de Padres para Comisión Mixta Congreso Senado (25 de junio de 2001) y presentado en la última reunión de la Sociedad Española de Psiquiatría forense celebrada en Burgos (diciembre, 2001), en el que se denuncian los siguientes hechos (75):

- Cerca de 400 niños al día presencian el divorcio de sus padres y son, normalmente, alejados de su padre.
- No hay ningún estudio riguroso en España que permita conocer las causas ni el alcance de la violencia doméstica.
- La realidad que se conoce en otros países apunta a que hay niveles similares de violencia de pareja independientemente del sexo.
- Existe un enorme foco de violencia doméstica que está muy desatendido (aproximadamente 1.314.000 disoluciones matrimoniales desde 1980, más de la mitad contenciosas).
- Los estudios efectuados hasta la fecha presentan una óptica sexista (foco sobre la mujer, ignorando al hombre), errores o insuficiencias metodológicas (forma de administrar los cuestionarios, entrevistas CATI asistidas por ordenador, tipo de preguntas empleadas que no tienen la significación que se les pretende adjudicar...), error en el valor que se le da a algunos estudios, cuya información se malinterpreta y sobrevalora sin motivos objetivos. Así, la macroencuesta sobre la violencia contra las mujeres (Ministerio de Asuntos Sociales) presenta —según el informe— un enfoque ex-

clusivo hacia la mujer como víctima, y sólo menciona al hombre en tanto que agresor. El Euro-barómetro de la Comisión Europea sólo analiza la violencia doméstica contra las mujeres, es un mero estudio de opinión, que no aborda lo que de verdad está sucediendo, sino lo que cree la gente, y lo hace de una forma vaga y tangencial, siendo las preguntas tautológicas y obvias, cuya respuesta es perfectamente previsible sin necesidad de 16.200 encuestas.

- Error en el valor concedido a algunos estudios. En general, las encuestas del CIS y de los institutos de sondeo de opinión sólo pueden obtener opiniones, no realidades. Los institutos de estadística (como el INE) ofrecen macro-datos cuantitativos (número de denuncias, número de hospitalizaciones...) que sólo pueden ser considerados indicativos, pero no realidades.
- Subjetividad al difundir y usar datos de algunos estudios: sólo se presta atención a los que demuestran «la tesis que interesa» sobrevalorando su importancia, mientras se oculta o se minimiza el valor de los datos que desmienten otras posiciones.
- La desinformación y la presión popular instigada desde la publicidad puede alterar la ecuanimidad de las instituciones encargadas de velar por el estado de derecho... Por ejemplo, en el informe de enero 2001 del CGPJ, desvirtuación del principio de presunción de inocencia (STS 25 abril, 24 junio y 7 julio 2000) «basta el testimonio de la víctima, aunque no haya otros testigos del hecho... Para fundamentar una condena...»
- Diferentes investigaciones rigurosas muestran datos bien diferentes a los publicados en nuestro país (Tabla IV).
- Crítica al concepto de violencia de género. El informe *child abuse and neglect* elaborado por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de USA (1996)

TABLA IV
Algunos estudios citados en el Informe Píncel

Informe Fiebert

- Las mujeres son más propensas a expresar violencia física que los hombres, y son en mayor proporción las iniciadoras de la violencia.
- El 29% de las mujeres reconocen haber agredido a su pareja en los últimos cinco años.

Women Offenders

- Por el Departamento de Justicia de USA (1999). Es una recopilación de estudios oficiales que se analizan en relación con la agresividad femenina.
- Las mujeres son responsable del 14% de todas las agresiones detectadas.

Informe Dunedin

- Estudio longitudinal en Nueva Zelanda (*tracking* 21 años) en una muestra agregada de 1.020 individuos de ambos sexos al 50%.
- El 27% de las mujeres y el 34% de los hombres analizados refieren haber sufrido malos tratos físicos de su pareja. El 37% de las mujeres y el 22% de los hombres han declarado haber infligido malos tratos a su pareja.

Estudio Murray Strauss

- Universidad N. Hampshire (1999) muestra 653 estudiantes en su relación de noviazgo, durante el último año.
- El 32% de las mujeres fueron agresoras. El 29% de los hombres fueron agresores.

Spouse Murders

- El Departamento de justicia de USA analizó (en 1998) los datos criminales de 75 condados de USA, que representaban la mitad de los uxoricidios del país.
- Proporción por sexo de las víctimas: 60% mujer/40% varón.

Reena Sommer

- Recopilación de datos en 1994 de los estudios de salud pública de Winnipeg (Canadá), por la doctora Reena Sommer, abarcando una muestra final de 988 personas en un *tracking* de cuatro años. Las entrevistas fueron cara a cara a domicilio, estructuradas en base a un cuestionario CTS autoadministrado. Sólo se usaron los indicadores de fuerza física (no de abusos psicológicos).
- El 16% de los varones estaban bebidos cuando agredieron, frente al 8% de las mujeres.
- El 21% de los hombres necesitaron atención médica, frente al 14% de las mujeres agredidas.

TABLA IV (continuación)

Informe Archer

- Análisis de datos procedentes de distintos estudios (100) de Estados Unidos y Reino Unido, con una muestra agregada de 34.000 hombres y mujeres.
- Las mujeres son ligeramente más propensas que los hombres (+0,05) a emprender uno o más actos de violencia física.
- Los varones son más propensos (+0,15) a infligir lesiones, siendo el 62% de las personas afectadas por lesiones las mujeres, en tanto que algo más de la tercera parte restante eran hombres (60/40).

Canadian Journal

- Autodeclarativos (activos y pasivos entre 705 hombres y mujeres) (1987) en Alberta.
- El nivel de violencia ejercida declarado por los hombres era del 12,8% reconociendo las mujeres un 9,6% de esa violencia como recibida. El nivel de violencia ejercida declarado por las mujeres era del 12,3%, reconociendo los hombres un 12,5% de esa violencia como recibida.

British Crime Survey

- Cuestionario administrado a 16.348 personas en el Reino Unido en 1996.
- 4,2% de mujeres y 4,2% de hombres declararon haber sido atacados físicamente por su pareja estable en el último año. 4,9% de hombres y 5,9% de mujeres declaran haber sufrido ataques físicos o amenazas.
- El 23% de mujeres y el 15% de hombres declararon haber sufrido ataques físicos de su pareja alguna vez, incrementándose estos valores hasta el 26% de mujeres y el 17% de hombres si se incluyen las amenazas.

basado en muestras representativas de 5.600 profesionales en 842 agencias de un total de 42 estados de Estados Unidos, reuniendo 50.729 casos, señala que el perpetrador del abuso es en un 65% de los casos la mujer (receptora del 98% de las custodias en nuestro país). Cuando el niño es maltratado dentro de la familia biológica, el 75% de las veces lo es por la madre y un 48% por el padre biológico. Según el Ministerio de Salud de Canadá (7.672 investigaciones en total),

en todas las categorías de malos tratos, las madres biológicas fueron identificadas como las perpedadoras alegadas más frecuentes (60% de casos sustanciados) frente a los padres biológicos (41%).

— Denuncian otros tipos de violencia, frecuentemente contra el padre y los hijos:

- Violencia de separación contra los hijos de separados y contra el padre.
- Violencia económica contra el padre separado y la familia extensa paterna.
- Violencia judicial y social resultante de falsas acusaciones y campañas de denigración.
- Síndrome de alienación parental (PAS) en los hijos.
- Violencia psicológica contra el padre separado (culminando en suicidios —con tasas seis veces superiores a las de hombres casados—, alcoholismo o depresión).

El *Síndrome de alienación parental* (PAS), descrito por Gardner en 1985, es el estado inducido en los hijos de parejas divorciadas en el que se les sitúa tras haber inducido metódicamente contra el miembro no custodio de la pareja divorciada. En el mismo sentido, el «síndrome de la madre maliciosa», descrita por Turkat en 1994, consiste en la actitud de la figura materna poseedora de la custodia que castiga al marido mediante actos maliciosos interfiriendo en el régimen de visitas y acceso del padre a los menores. Las consecuencias, señala el informe (75), pueden ser devastadoras:

- Más de 400 niños son desvinculados de su padre biológico cada día en nuestro país.
- Cada día, 200 hombres abandonan su hogar, sus bienes y sus hijos para siempre por una decisión judicial como consecuencia de un divorcio.
- Los suicidios, depresiones e ingreso en la marginalidad suelen ser consecuencias posteriores de un divorcio para los padres.

— Aumentan vertiginosamente los riesgos de marginalidad, delincuencia, drogas, bajo rendimiento escolar, problemas emocionales e, incluso, enfermedades mentales para los hijos que se ven privados de su padre.

— Los niños son consecuentemente separados también de sus abuelos y del resto de la familia paterna, a la que se denigra también como al padre en los casos de PAS.

— El divorcio aumenta la tasa de suicidio de hombres 7,5 veces frente a 2,4 veces la mujer, siendo la del hombre divorciado la tasa más alta de suicidio con gran diferencia. Datos de Estados Unidos (2000) prueban que el riesgo de suicidio entre hombres divorciados era cerca del doble al de hombres casados, en tanto no había diferencias estadísticamente significativas para la mujer en idénticas circunstancias.

El informe, finalmente, solicita un estudio escrupulosamente equitativo (no sexista) que mida el auténtico alcance de los malos tratos, con un enfoque especial a las situaciones de separación y divorcio, con un estudio extraordinariamente especial de los niños (también ante las situaciones de divorcio), una revisión legislativa que elimine el sexismo y provea medidas igualitarias para ambos sexos y un programa de educación social muy profundo, que elimine todo favoritismo en el tratamiento de estos temas desde «arriba» (instituciones, jueces...) hasta «abajo» (administrados, familias, hogar... e hijos).

6. VÍCTIMAS DE AGRESIÓN SEXUAL

Estadísticas actuales (76) indican que en Estados Unidos se produce un asalto sexual cada 6,4 minutos. Una de cada seis mujeres serán víctimas de una agresión sexual a lo lar-

go de su vida, de entre las cuales un alto porcentaje cree que podría ser violada otra vez. Aunque es casi cuatro veces más probable que las mujeres sean asaltadas por un conocido, la mayoría de estos delitos no son denunciados.

En líneas generales, podría decirse que la atención sobre el tema sigue centrándose mayoritariamente en el estudio de la sintomatología postraumática en un amplio sentido de la palabra en las mujeres víctimas de este tipo de agresiones, aunque enfatizando el papel de la victimización secundaria como consecuencia de la interacción víctima-marco jurídico/social, así como en la necesidad de mejora de la atención comunitaria. Diversas líneas de investigación comienzan a dar relevancia al estudio de víctimas masculinas de este tipo de delitos. En lo que respecta a los agresores se presta gran atención a la elaboración de perfiles diferenciales que permitan homogeneizar en mayor medida las distintas muestras de esta población, y se enfatiza el estudio sobre los aspectos cognitivos en la etiología de la violación. Se aprecia una insatisfacción generalizada respecto al tratamiento de estos sujetos, ya que aún en la actualidad las tasas de reincidencia son relativamente altas. Cobra interés, asimismo, el fenómeno de la violación dentro del matrimonio (pareja), dando lugar a distintas líneas de investigación que tratan de arrojar algo de luz a un problema que, aunque frecuente, sigue siendo poco conocido.

6.1. *El trauma de la violación. Concepto, antecedentes y líneas actuales de investigación*

Las personas que sufren agresión sexual⁴ son en general las más intensamente victimizadas. La violación constituye

⁴ La agresión sexual está definida en el artículo 178 del Código Penal, recientemente reformado por Ley 1 1/1999.

uno de los delitos violentos más traumatizantes generando inmediatamente síntomas de TEPT y en muchas víctimas secuelas psicológicas a largo plazo.

Según Shapland (77), en un 100% de los casos de delito sexual con violencia y en al menos 2/3 partes de los demás casos se evidencien reacciones emocionales considerables, especialmente miedo, depresión y rabia que llevan a cambios significativos en los estilos de vida.

Artículo 178:

«El que atentare contra la libertad sexual de otra persona, con violencia o intimidación, será castigado como responsable de agresión sexual con la pena de prisión de uno a cuatro años.»

Artículo 179:

«Cuando la agresión sexual consista en acceso carnal por vía vaginal, anal o bucal, o introducción de objetos por alguna de las dos primeras vías, el responsable será castigado, como reo de violación, con la pena de prisión de seis a doce años.»

Artículo 180:

1. Las anteriores conductas serán castigadas con las penas de prisión de cuatro a diez años para las agresiones del artículo 178, y de doce a quince años para las del artículo 179, cuando concurren alguna de las siguientes circunstancias:
 1. cuando la violencia o intimidación ejercidas revistan un carácter particularmente degradante o vejatorio.
 2. cuando los hechos se cometan por la actuación conjunta de dos o más personas.
 3. cuando la víctima sea especialmente vulnerable, por razón de su edad, enfermedad o situación, y, en todo caso, cuando sea menor de trece años.
 4. cuando, para la ejecución del delito, el responsable se haya prevalido de una relación de superioridad o parentesco, por ser ascendiente, descendiente o hermano, por naturaleza o adopción, o afines con la víctima.
 5. cuando el autor haga uso de armas u otros medios igualmente peligrosos, susceptibles de producir la muerte o alguna de las lesiones previstas en los artículos 149 y 150 de este código, sin perjuicio de la pena que pudiera corresponder por la muerte o lesiones causadas.
2. Si concurriesen dos o más de las anteriores circunstancias, las penas previstas en este artículo se impondrán en su mitad superior.

6.2. Estudios clásicos

Clásicamente se describe una fase de impacto agudo, muy bien descrito por Olga Knopf en 1978, en donde al choque traumático se une un importante sentimiento de culpabilidad, fundamentalmente si la víctima ha sentido placer sexual durante el coito forzado. Si el trauma no es integrado surgirá ansiedad crónica, con tensión y fatiga, depresión, fobias, daño en el ajuste sexual con aversión al sexo y desajuste social, autoimagen negativa e incapacidad para disfrutar de la vida. Se trata del «síndrome traumático diferido de la violación», cuya descripción en dos fases (desorganización y reorganización) ya esbozaron Burges y Holmstrom en 1974.

La mayor parte de las investigaciones efectuadas sobre repercusiones psíquicas de hechos delictivos —especialmente la delincuencia sexual— coinciden en afirmar que dicho evento, en sus múltiples variedades y manifestaciones, supone un gran deterioro para la vida psíquica del individuo. Symmonds, en una sistematización ya clásica, diferenció cuatro etapas de victimización psíquica (5):

1. *Etapas de shock*: la persona queda paralizada por el crimen con sensaciones de irrealidad e incredulidad (fase de negación). En esta fase el criminal tiene que insistir en la firmeza de sus propósitos para imponerse.
2. *Etapas de miedo*: se impone la realidad aplastante de los hechos y surge el terror, el pánico, el miedo generadores de alteraciones graves en el comportamiento. El miedo es mayor cuanto más prolongado halla sido el contacto con el criminal.
3. *Etapas de apatía y rabia*: a veces se alternan en el tiempo. Esta etapa puede ser larga en algunos sujetos. La apatía y resignación proceden de una «depresión traumática». La rabia puede estar dirigida hacia uno mismo originando culpa y depresión o dirigida hacia fuera, en forma de irritabilidad, hostilidad o conducta

agresiva. Puede acompañarse de insomnio, pesadillas, autoacusación o elaboración del trauma mediante producción de fantasías. Puede desplazarse el conflicto hacia médicos, jueces, policía, asistentes sociales, etc., de tal forma que todos se comportan mal, «todos son culpables».

4. *Etapas de resolución del conflicto*: se caracteriza por actitud hipervigilante y revisión de valores y actitudes. Esta etapa puede retrasarse según la duración e intensidad de las etapas precedentes. A veces ocurre represión en vez de resolución. En esta etapa se dan los sentimientos pleitistas, de venganza o de agradecimiento hacia el ofensor («síndrome de Estocolmo»).

El primer estudio, que analiza sistemáticamente el patrón de respuesta en víctimas de violación ($n = 13$), es el que publican en 1970 Sandra Sutherland y Donald Scherl, describiendo tres fases características: *a*) reacción aguda, *b*) ajuste, y *c*) integración-resolución del conflicto. Pero el estudio con mayor repercusión internacional se debe a Ann Wolbert Burgess y Lynda Lytle Holmstrom, en 1974, *Rape trauma syndrome*. Estudian la respuesta conductual de 92 mujeres adultas atendidas hospitalariamente durante un período de un año. Las manifestaciones del síndrome traumático de la violación son sistematizadas en dos fases: *a*) fase de desorganización, que incluye reacciones conductuales diversas, reacciones somáticas, reacciones emocionales, y *b*) fase de reorganización (a largo plazo), que incluye actividad motora, traumatofobia (miedos) y trastornos del sueño (78).

Deborah S. Rose (79) se refiere a la violación como un acontecimiento «peor que la muerte» y analiza dos tendencias predominantes antes de 1970: *a*) la concepción de la violación como un evento que tiende a darse en mujeres provocativas, o *b*) el trauma de la violación no es más que una exacerbación de conflictos psicológicos preexistentes. Para Rose, el trauma de violación se caracteriza psicodiná-

micamente por la pérdida profunda (de la confianza básica y omnipotencia primitiva) y el desarrollo de defensas (racionalización, disociación, regresión, despersonalización, proyección masiva, negación), mermando gravemente la autoestima, sexualidad y relaciones con las demás. La culpa que es intensa, animada por la rabia mal expresada y la vergüenza, es responsable de muchos cambios caracterológicos y en el estilo de vida. La pérdida de la autonomía personal por el control del asaltante activa afectos primitivos que arrollan al ego. La víctima despersonalizada primero queda reconstruida despues, cambia y esos cambios persistirán durante toda la vida.

6.3. Semiología de la vivencia traumática

La semiología en la fase aguda consiste esencialmente en un cuadro reactivo que con frecuencia encaja en los criterios diagnósticos del trastorno por estrés postraumático (TEPT)⁵ (2). Las víctimas se quejan de sentimientos de humillación, vergüenza, ira o impotencia, preocupación constante por el trauma, autoculpabilidad con tendencia a revivir y percibir

⁵ El TEPT es reconocido por vez primera en la tercera edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM III, 1980). Sus antepasados más significativos son la llamada «neurosis traumática» (Oppenheim, 1892; Eulenburg, 1895), «Schreckneurose» (Kraepelin, 1896), «neurosis de guerra» (Kardiner, 1947), «reacción intensa de estrés» (DSM I, 1952), «estrés relacionado con el combate» (DSM II, 1968). Debido a su juventud fue objeto de un intenso debate. La controversia llegó a considerar la posibilidad de incluir al TEPT en una categoría aparte, pero al final en el DSM IV y IVTR, las modificaciones respecto a la anterior edición DSM han sido mínimas, permaneciendo dentro de los trastornos por ansiedad con unos criterios diagnósticos muy similares: 1) la persona ha experimentado, presenciado o le han explicado uno (o más) acontecimientos caracterizados por muertes o amenazas para la integridad física o la de los demás, y 2) la persona ha respondido con un temor, una desesperanza o un horror intensos.

el suceso como responsable principal del mismo, pérdida progresiva de autocofianza como consecuencia de los sentimientos de indefensión e impotencia experimentados, alteración del sistema de valores, especialmente su confianza en los demás y su creencia en un mundo justo (Tabla V).

La clínica del TEPT, que sufren las víctimas de agresión sexual, ofrece algunas peculiaridades, muy bien estudiadas por Sutherland y Scherl (en 1970), Symonds (1975), Brodsky, Notman y Nadelson (1976), Burgess y Holmstrom (1979), Ellis *et al.*, Kilpatrick *et al.*, Ellis *et al.*, Norris y Feldman-Summers (en 1981), Nadelson *et al.* (en 1982), Becker *et al.* (en 1984), Rose (en 1986), Mezey y Taylor (en 1988), Quina y Carlson (en 1990), y otros (3, 80):

— *Reexperimentación del trauma*: recuerdos (rememorar) intrusos de la experiencia, pesadillas o «flash-

TABLA V
Victimización psíquica en delitos contra la libertad sexual

1. Sentimientos de humillación, vergüenza, ira o impotencia.
2. Preocupación constante por el acontecimiento. Alteración del ritmo y contenido del sueño.
3. Autoculpabilidad con tendencia a revivir y percibir el suceso como responsable principal del mismo.
4. Pérdida progresiva de autoconfianza como consecuencia de los sentimientos de indefensión e impotencia experimentados. Alteración del sistema de valores, especialmente la confianza en los demás y su creencia en un mundo justo.
5. Falta de interés y concentración hacia todas aquellas actividades y aficiones que anteriormente satisfacían. Disminución de la autoestima. Depresión.
6. Aumento de la vulnerabilidad con temor a vivir en un mundo peligroso y pérdida de control sobre su propia vida.
7. Hostilidad, agresividad, abuso de drogas.
8. Cambio drástico en el estilo de vida con miedo a acudir a lugares de costumbre. Cambio imperioso de domicilio.
9. Modificaciones de las relaciones sociales (dependencia, aislamiento).
10. Disfunción sexual.

backs», donde la víctima reacciona conductualmente a los sucesos que ella revive. Estos *flashbacks* también pueden ocurrir durante la actividad sexual, momento durante el cual la mujer puede sentir a su pareja sexual como al violador, e ir desarrollando una progresiva aversión al sexo.

— *Alteraciones del sueño*: el problema del sueño más común es en forma de pesadillas y/o despertares nocturnos con incapacidad para volver a conciliar el sueño. Otras investigaciones también han encontrado alteraciones en los patrones de sueño en víctimas de violación. Las mujeres que fueron atacadas cuando se encontraban en su propia cama, están particularmente afectadas —inundadas— por el insomnio que padecen.

— *Culpabilidad*: es la más irracional de las respuestas de las víctimas de violación, pero también es una de las más frecuentes. Precisamente la culpa puede ser el principal factor en el sostén de todo el cuadro sintomático derivado del trauma y los cambios caracterológicos.

— *Evitación fóbica*: la evitación fóbica de las actividades que recuerden el trauma es uno de los fenómenos más curiosos de observar, más dramáticos por crónicos más difíciles de superar y más constantes en víctimas de violación. Las connotaciones y repercusiones de las fobias van a estar directamente relacionadas con la causa que las genera, lo que lógicamente va a tener diferentes repercusiones. Así una mujer violada a punta de cuchillo puede desarrollar ansiedad ante los objetos puntiagudos (caso descrito por Quina y Carlson y visto también por nosotros) y una mujer agredida en el centro de trabajo aversión al desempeño, como pudimos apreciar en siete empleadas de una inmobiliaria, víctimas de abuso por un cliente (todas las empleadas de la inmobiliaria abandonaron su

puesto de trabajo a consecuencia directa miedo). Pero lo más grave es que la mayoría sienten una desconfianza en general hacia todo el mundo y concretamente hacia los hombres. Tienen miedo a salir del hogar, a caminar por la calle y presentan un sentido muy acusado de vulnerabilidad.

— *Evolución a largo plazo*. En una gran proporción de casos, la mejoría sucede entre los tres y los seis meses. Investigaciones longitudinales rigurosas efectuadas por Kilpatrick *et al.*, Veronen *et al.*, Mezey y Taylor, Nadelson *et al.*, Santiago *et al.*, etc. (3, 80) demuestran que no existen diferencias en el funcionamiento de las víctimas de violación a los tres y a los seis meses después del suceso, ni entre seis meses y un año, ni entre los 12, 18 y 24 meses, que sugiere de forma clara una patrón caracterizado por una mejoría inicial después de la fase aguda, seguido de una nivelación. Un año después de la violación, las víctimas continúan sufriendo los efectos de la agresión sexual, principalmente miedo y problemas de ansiedad relacionados con la violación.

6.4. La víctima masculina

Aunque el interés se centra principalmente en mujeres víctimas de agresión sexual, la violación de hombres por otros hombres es una forma de asalto sexual a la que se está dando cada vez mayor importancia (81). Algunos estudios (82) intentan determinar la naturaleza y existencia de agresiones sexuales en varones extrayendo información de los centros de atención a las víctimas de asaltos sexuales en la comunidad. De las 336 encuestas completadas en el mencionado estudio, 172 centros afirmaron haber tenido contacto con un total de 3.635 hombres que buscaron tratamiento por agresión sexual en la edad adulta. La mayoría de los

asaltos ocurrieron entre los 16 y los 30 años y la mayor parte de los sujetos experimentaron síntomas de TEPT. Poco, sin embargo, ha sido estudiado sobre el impacto psicológico (83-85) y físico (32, 86) en hombres víctimas de agresión sexual. La escasez de denuncias o petición de asistencia por parte de los hombres puede estar estrechamente ligado a un fenómeno cultural. Los hombres no suelen denunciar lo sucedido si consideran que puede poner en peligro su identidad masculina (84). Resulta paradójico, sin embargo, que en general, la sociedad tienda a culpar en menor medida a las víctimas masculinas que a las femeninas (41), aunque existen diferencias dependiendo de la orientación sexual de las mismas (87).

6.5. *El fenómeno de la violación conyugal*

Cobra interés en la literatura reciente el fenómeno de la violación dentro del matrimonio. En el Informe Especial sobre Violencia contra las mujeres de la Comisión de Derechos Humanos de las Naciones Unidas (1996) se publica lo siguiente: «Recientemente, muchos países han empezado a reconocer la violación dentro del matrimonio como una ofensa criminal, aunque algunos afirman que la violación no existe entre marido y mujer. El término violación se define a grandes rasgos como relaciones sexuales no-consensuadas mediante el uso de la fuerza física, amenazas o intimidación, incluyendo aquellas entre marido y mujer. Sin embargo, reconocer la violación marital no sólo como un crimen, sino como una violación de los Derechos Humanos se complica por la concepción del hogar como una esfera privada. Tan sólo recientemente, esta dicotomía público-privado (teniendo como ejemplo más íntimo las relaciones maritales) ha sido discutida».

Lo anteriormente expuesto se considera la consecuencia de un fenómeno legal y cultural que establece que una vez

casada, la mujer no tiene derecho a negarse a mantener relaciones sexuales con su marido. Esta premisa ha permanecido vigente hasta los años setenta, en que un grupo de mujeres del movimiento feminista exigieron la eliminación de la exención de la esposa por perjudicar la igualdad de protección de todas las mujeres ante la violación (88, 89).

El 5 de julio de 1993 se penalizó la violación dentro del matrimonio en al menos alguno de los Titulos de Ofensas Sexuales en los 50 estados de Estados Unidos de América. En 17 de los estados y el distrito de Columbia no existe ya ninguna exención para el marido. Cuando la mujer es especialmente vulnerable (por enfermedad mental, estado de inconsciencia e incluso estar dormida) y es legalmente incapaz de dar su consentimiento, se exime al marido de toda culpa en muchos de esos 33 estados (90, 91). La existencia de exenciones maritales en la mayoría de los estados indica que la violación dentro del matrimonio aún es tratada como una forma «atenuada» de violación, y esto es similar a lo que acontece en nuestro país.

A pesar de su elevada prevalencia, este tema ha recibido poca atención por parte de psicólogos, personal sanitario, sistema de justicia y, en general, la sociedad como conjunto, por lo que poco se sabe aún de este tipo de violencia íntima. Hasta la fecha, los estudios más completos sobre violación marital se han obtenido mediante entrevistas con mujeres sobre sus experiencias de violencia sexual, cuyos resultados indican que en Estados Unidos aproximadamente un 10-14% de mujeres casadas son violadas por su marido, generalmente de forma reiterada (91). Según el estudio de Painter y Farrington (92), de una muestra de 1.007 mujeres provenientes de diez regiones estándar de Gran Bretaña, un 13% afirmaban haber sido obligadas a mantener relaciones sexuales con su marido sin su consentimiento.

En general, los autores clasifican la violación en el matrimonio en tres categorías (91):

- *Violación con uso exclusivo de fuerza*: el marido tan sólo utiliza la fuerza necesaria para forzar a su mujer.
- *Violación con maltrato*: cuando el marido viola y maltrata a su mujer antes, durante o después de cometer la violación.
- *Violación sádica/obsesiva*: los maridos torturan o llevan a cabo actos sexuales perversos.

Monson y Langhinrichsen se interesan por establecer una tipología del agresor que describa a aquellos maridos que son exclusivamente maltratadores, aquellos que maltratan y violan, y los que exclusivamente violan. Más concretamente, señalan cuatro tipos de agresores (93):

- Exclusivamente familiar.
- Disfórico/*borderline*.
- Generalmente violento/antisocial.
- Maltratadores sexuales obsesivos.

Es un mito que la violación marital sea menos seria que otro tipo de violaciones, ya que conlleva gran variedad de secuelas físicas y emocionales (94).

7. ACCIDENTES DE TRÁFICO

El amplísimo grupo de los accidentes (individuales o colectivos, naturales o provocados por el hombre, etc.) constituye el evento traumático más frecuente, más y mejor estudiado. En tales casos, se han descrito tres fases de impacto psicológico: fase aguda, subaguda e impacto a largo plazo (95).

La *fase aguda* se caracteriza por constituir un shock emocional y tiene una duración de minutos, horas o más tiempo. Durante esta fase, la persona puede reaccionar con disturbios conductuales de tipo agresión, pánico o apatía. La ansiedad y la confusión son efectos comunes.

Efectivamente, la primera reacción ante una evento victimizante es la de shock e incredulidad que inmoviliza total-

mente a la víctima y que Symonds denominó *frozen-fright* o «miedo paralizante».

La *fase subaguda* aparece tras horas o días después del evento, pudiendo durar semanas y en ella se desarrollan los diferentes trastornos del psiquismo. Las reacciones emocionales dominan el cuadro (ansiedad, depresión) junto al comportamiento social desadaptativo, precediendo tales desarrollos.

Psicológicamente, la fase subaguda se caracteriza por intrusión y repetición del trauma, acontecimiento muy influenciado por los efectos físicos y psíquicos de las lesiones somáticas, los efectos del tratamiento así como por los acontecimientos secundarios (actitudes familiares, investigación policial, actividades, etc.).

En los accidentes de circulación, los síntomas más frecuentes son, por este orden (95): fatiga (49,3%), dolor en el cuerpo (43,9%), traumatofobia (41,0%), labilidad emocional (36,7%), irritabilidad (36,7%), transpiración (33,1%), desasosiego (32,7%), trastornos del sueño (31,7%), reacción de alarma (30,6%), tensión o rigidez (29,1%), pérdida de iniciativa (29,1%), vértigo (29,1%), trastornos de la memoria (27,0%), dificultades de concentración (25,9%), cefaleas (23,7%), humor depresivo (21,9%), debilidad (21,6%), ansiedad (20,1%), aislamiento (19,8%), problemas digestivos (18,7%), amargura (14,7%), jadeo (9,0%), pesadillas (6,8%).

La *reacción a largo plazo* incluye trastornos mentales no orgánicos en un 17% durante el primer año y un 9% durante el segundo. En un 6% de los casos se aprecia un trastorno orgánico solo. La incidencia de estos trastornos es alta en sujetos lesionados, tanto más cuanto mayor gravedad representan las lesiones (por ejemplo, quemados).

Según un estudio retrospectivo (95) en 551 adultos accidentados, los trastornos mentales a largo plazo más frecuentes fueron: trastornos depresivos (depresión mayor, distimia, trastorno depresivo recurrente), trastornos por ansiedad (trastorno por estrés postraumático, fobia simple, fobia social, trastornos somatomorfos), disfunción autonómica so-

matoforme (neurosis cardíaca, síndrome de hiperventilación, trastorno por dolor, neurastenia), factores psicológicos que afectan al estado físico (por ejemplo, mialgia), trastornos mentales orgánicos (síndromes amnésicos, demencia post-traumática, transformación de la personalidad) y otras transformaciones de la personalidad.

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) (especialmente recuerdos intrusivos y síntomas de evitación) que surge a consecuencia de accidentes de circulación de la que se derivan heridas graves ha sido documentado (96, 97). Según Malt (95) la incidencia de este trastorno tras accidentes via-rios civiles usuales no es frecuente (1%). Sin embargo, Feinstein y Dolan (96) encuentran TEPT a las seis semanas en un 25% de sujetos accidentados con fracturas graves de miembros, si bien el porcentaje se reduce a un 8% a los seis meses. En efecto, la personalidad premórbida y otros *factores de vulnerabilidad* parecen constituir factores determinantes en la aparición del TEPT.

En efecto, con este tipo de estresores, más importante que el evento en sí es la habilidad para manejar el estrés (3, 5, 96)

No todos (aunque así se diagnostique frecuentemente en la práctica) cumplen tales criterios diagnósticos de la APA para el TEPT. Goldberg (98) ha desarrollado una tipología mediante el análisis factorial de 15 variables clínicas (1: depresión; 2: ansiedad; 3: imaginación intrusiva del accidente; 4: miedo a conducir; 5: anhedonia; 6: insomnio; 7: anorexia; 8: alteración de la concentración y de la memoria; 9: adicción; 10: sentimientos de autoculpabilidad; 11: irritabilidad; 12: dolor de cabeza; 13: dolor de cuello; 14: dolor de espalda; 15: dolor de miembros), y extrae seis factores de segundo orden responsables del 65% de la varianza total, con lo que consigue diferenciar cuatro grupos:

- *Grupo depresivo*: el más numeroso. Puntúa alto en los factores 1, 2 y 5. Incluye depresión y sus característi-

cas asociadas como anhedonia, insomnio, autoculpabilidad, anorexia, déficit de memoria....

- *Grupo TEPT*: el segundo grupo más frecuente. Puntúa alto sólo en el factor 4 que incluye imágenes recurrentes del accidente, ansiedad y miedo a conducir.
- *Grupo de inadaptación al dolor crónico*: poco frecuente. Puntúa alto sólo en el factor 6 (dolor de miembros).
- *Grupo de alteraciones conductuales tipo síndrome post-conmocional*: poco frecuente. Puntúa alto en el factor 2 (anorexia, irritabilidad y déficit de concentración) y negativamente en el 1 (anhedonia, insomnio y autoculpabilidad).

En nuestra investigación (3), el accidente de circulación ha constituido el evento más impactante para la mujer (incluso más que la agresión sexual), concretamente respecto a dos tipos de síntomas evaluados mediante el GHQ28 de Goldberg y Hillier y la escala de impacto del suceso de Horowitz *et al.*: somatizaciones y conductas de evitación. La mujer (especialmente) percibe el acontecimiento como una grave amenaza para su vida e integridad física, reaccionando con molestias psico-somáticas diversas, dolor físico y evitación de conductas relacionadas con la conducción y uso de vehículos a motor. La submuestra de varones, en general, reaccionó peor o se mostró más sensible a la agresión física que al accidente viario (99).

El *perfil general* de la víctima de accidente de tráfico con lesiones somáticas es varón, joven y de estado civil soltero; posee estudios primarios y si desempeña un oficio, se encuentra en activo. No todos los integrantes de la muestra informaron de recibir apoyo social post-evento, a diferencia de la submuestra de agresiones físicas y agresiones o abusos sexuales. Los de superior nivel de escolarización informaron de mayor nivel de sufrimiento emocional que quienes sólo disponen de estudios básicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. ESBEC, E.: «Víctimas de Delitos Violentos: Victimología General y Forense». En: S. Delgado (dir.), *Psiquiatría Legal y Forense*. Madrid: Cólex, 1994.
2. GARCÍA-PABLOS, A.: *Manual de Criminología*. Valencia: Tirant lo Blanch, 2000.
3. ESBEC, E.: «Víctimas de delitos violentos y contra la libertad sexual en una Jurisdicción. Impacto psíquico y factores socio-demográficos de vulnerabilidad» (tesis doctoral inédita). Universidad Autónoma de Madrid, 1997.
4. Organización Mundial de la Salud: *Clasificación Internacional de Funcionamiento, discapacidad y salud*, 2001.
5. ESBEC, E.: «Daño psíquico y su reparación en víctimas de delitos violentos. Una línea general de investigación. Los centros de ayuda». En: S. Delgado (dir.), *Psiquiatría Legal y Forense*. Madrid: Cólex, 1994.
6. ESBEC, E.: «Tratamiento psico-legal de las discapacidades psíquicas postraumáticas. Aspectos generales». *Revista Española del daño corporal*, 1997; 5: 45-55.
7. ESBEC, E.: «La exploración de la personalidad en Psiquiatría forense». En: S. Delgado (dir.), *Psiquiatría Legal y Forense*. Madrid: Cólex, 1994.
8. COLLINS, M. E.: «Factors influencing sexual victimization and revictimization in a sample of adolescent mothers». *Journal of Interpersonal Violence*, 1998; 13 (1): 3-24.
9. BROMET, E.; SONNEGA, A., y KESSLER, R. C.: «Risk factors for DSM-III posttraumatic stress disorder: findings from the National Comorbidity Survey». *American Journal of Epidemiology*, 1998; 147 (4): 353-61.
10. MCCABE, K., y GREGORY, S. S.: «Elderly victimization: An examination beyond the FBI's index crimes». *Research on Aging*, 1998; 20 (3): 363-372.
11. MCFARLANE, A. C.: «Epidemiological evidence about the relationship between PTSD and alcohol abuse: The nature of the association». *Addictive Behavior*, 1998; 23 (6): 813-825.
12. ACIERNO, R.; RESNICK, H.; KILPATRICK, D. G.; SAUNDERS, B., y BEST, C. L.: «Risk factors for rape, physical assault, and posttraumatic stress disorder in women: Examination of differential multivariate relationships». *Journal of Anxiety Disorders*, 1999; 13 (6): 541-563.
13. AVAKAME, E. F.: «Females labor force participation and rape: An empirical test of the backlash hypothesis». *Violence Against Women*, 1999; 5 (8): 926-949.
14. DEJONG, W.: «Rape and physical attractiveness: Judgments concerning the likelihood of victimization». *Psychological Report*, 1999; 85 (1): 32-34.
15. GRAYSON, C. E., y SCHWARTZ, N.: «Beliefs Influence information processing strategies: Declarative and experiential information in risk assesment». *Social Cognition*, 1999; 17 (1): 1-18.
16. ZANARINI, M. C.; FRANKENBURG, F. R.; REICH, D.; MARINO, M. F.; HAYNES, M. C., y GUNDERSON, J. G.: «Violence in the lives of adult borderline patients». *Journal of Nervous & Mental Disease*, 1999; 187 (2): 65-71.
17. SEIFERT, S. A.: «Substance use and sexual assault». *Substance Use & Misuse*, 1999; 34 (6): 935-945.
18. EPSTEIN, J.; SAUNDERS, B., y KILPATRICK, D.: «Predicting PTSD in women with a history of childhood rape». *Journal of Traumatic Stress*, 1997; 10 (4): 573-588.
19. BRESLAU, N.; KESSLER, R. C.; CHILCOAT, H. D.; SCHULTZ, L. R.; DAVIS, G. C., y ANDRESKI, P.: «Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1998; 55 (7): 626-632.
20. ARATA, C. M.: «Coping with rape: The roles of prior sexual abuse and attributions of blame». *Journal of Interpersonal Violence*, 1999; 14 (1): 62-78.
21. REGEHR, C., y MARCIALI, E.: «Response to sexual assault: a relational perspective». *Journal of Nervous & Mental Disease*, 1999; 187 (10): 618-623.
22. DAVES-BORNOZ, J. M.; DEGIOVANNI, A., y GAILLIARD, P.: «Validation of a french version of the dissociative Expe-

- riences Scale in a rape victim population». *Canadian Journal of Psychiatry*, 1999; 44 (3): 271-275.
23. NASHITH, P.; MECHANIC, M., y RESICK, P.: «Prior interpersonal trauma: The contribution to current PTSD symptoms in female rape victims». *Journal of Abnormal Psychology*, 2000; 109 (1): 20-25.
 24. FALK, B.; VAN HASSELT, V. B., y HERSEN, M.: «Assesment of posttraumatic stress disorder in oldervctims of rape». *Journal of Clínical Geropsychology*, 1997; 13 (2): 157-171.
 25. AMIR, N.; STAFFORD, J.; FRESHMAN, M. S., y FOA, E. B.: «Relationship between trauma narratives and trauma pathology». *Journal of Traumatic Stress*, 1998; 11 (2): 385-392.
 26. WEAVER, T. L.: «Method variance and sensitivity of screening for traumatic stressors». *Journal of Traumatic Stress*, 1998; 11 (1): 181-185.
 27. KUBANY, E. S.; LEISEN, M. B.; KAPLAN, A. S., y KELLY, M. P.: «Validation of a brief measure of posttraumatic stress disorder: The distressing Eent Questionnaire (DEQ)». *Psychological Assesment*, 2000; 12 (2): 197-209.
 28. ECHEBURÚA, E.; DEL CORRAL, P.; AMOR, P. J.; ZUBIZARRETA, I., y SARASUA, B.: «Escala de Gravedad de Síntomas del Trastomo de Estrés Postraumático: Propiedades psicométricas». *Análisis y Modificación de Conducta*, 1997; 23 (90): 503-526.
 29. DAVIDSON, J. R. T.; BOOK, S. W.; COLKET, J. T., y TUPLER, L. A.: «Assesment of a new self-rating scale for posttraumatic stress disorder». *Psychological Medicine*, 1997; 27 (1): 153-160.
 30. MELTZER-BRODY, S.; CHURCHILL, E., y DAVIDSON, J. R.: «Derivation of the SPAN, a brief diagnostic screening test for posttraumatic stress disorder». *Psychiatry Resouces*, 1999; 18 (1): 63-70.
 31. DARVES-BORNOZ, J. M.; LEPINE, J. P.; DEGIOVANNI, A., y GAILLARD, P.: «Screening for psychologically traumatized rape victims». *European Journal of Obstetrics and Gynecology. Reproduction & Biology*, 1998; 77 (1): 71-75.

32. PINO, N. W., y MEIER, R. F.: «Gender differences in rape reporting». *Sex Roles*, 1999; 40 (11-12): 979-990.
33. MILLON, T.: *Trastomos de la Personalidad. Más allá del DSM-IV*. Masson, 1998.
34. BACHIMAN, R.: «The factors relatad to rape reporting behavior and arrest: New evidence from the National Crime Victimization Survey». *Criminal Justice and Behavior*, 1998; 25 (1): 8-29.
35. DOHERTY, K., y ANDERSON, I.: «Perpetuating rape-supportive culture: Talking about rape». *Psychologist*, 1998; 11 (12): 583-587.
36. HEAVEN, P. C. L.; CONNORS, J., y PRETORIUS, A.: «Victim characteristics and attribution of rape blame in Australia and South Africa». *Journal of Social Psychology*, 1998; 138 (1): 131-133.
37. WORKMAN, J. E., y FREEBURG, E. W.: «An examination of date rape, victim dress, and perciever variables within the context of attribution theory». *Sex Roles*, 1999; 41 (34): 261-277.
38. WESTWELL, C. A.: «Cognitive processing therapy in the treatment of marital rape». *Psychotherapy in Pnvate Practice*, 1998; 17 (2): 63-77.
39. ANDERSON, K. B.; COOPER, H., y OKAMURA, L.: «Individual differences and attitudes toward rape: A meta-analytic view. *Personality & Social Psychology Bulletin*, 1997; 23 (3): 295-315.
40. ANDERSON, I., y DOHERTY, K.: «Psychology, sexuality and power: Constructing sex and violence». *Feminism & Psychology*, 1997; 17 (4): 547-552.
41. ANDERSON, I.: «Characterological and behavioral blame in conversations about female and male rape». *Journal of Language & Social Psychology*, 1999; 18 (4): 377-394.
42. JONES, M.; RUSSEL, R. L., y BRYANT, F. B.: «The structure of rape attitudes for meo and women: A throe factor modal». *Journal of Research in Personality*, 1998; 32 (3): 331-350

43. CARINGELLA-MCDONALD, S.: «The relative visibility of rape cases in national popular magazines». *Violente Against Women*, 1998; 4 (1): 62-80.
44. HENGHELD, L.: «Between rape and "desired" sex: Making a more complex difference». *Journal of the Psychoanalysis of Culture & Society*, 1998; 3 (2): 27-39.
45. BERNAT, J. A.; CALHOUN, K. S., y ADAMS, H. E.: «Sexually aggressive and nonaggressive meo: Sexual arousal and judgements in response to acquaintance rape and consensual anabgues». *Journal of Abnormal Psychology*, 1999; 108 (4): 662-673.
46. CARON, S. L., y CARTER, D. B.: «The relationships among sex role orientation, egalitarianism, attitudes toward sexuality, and attitudes toward sexual violence against women». *Journal of Social Psychology*, 1997; 137 (5): 568-587.
47. WINKEL, F. W., y DE KLEUVER, E.: «Communication aimed at changing cognitions about sexual intimidation: Comparing the impact of a perpetrator-focused versus a victim-focused persuasive strategy». *Journal of Interpersonal Violence*, 1997; 12 (4): 513-529.
48. MARCINIAK, L. M.: «Adolescent attitudes toward victim precipitation of rape». *Violente & Victims*, 1998; 13 (3): 287-300.
49. PASCALE, M., y LESTER, D.: «The blame attributed to rape victims». *Psychological Report*, 1999; 84 (3): 1-8.
50. COWAN, G.: «Women's hostility toward women and rape and sexual harassment myths». *Violente Against Women*, 2000; 6 (3): 238-246.
51. HOGUE, T. E., y PEEBLES, J.: «The Influence of remarse, intent and attitudes toward sex offenders on judgements of a rapist». *Psychology, Crime & Law*, 1997; 3 (4): 249-259.
52. FELDMAN, P.; ULLMAN, J., y DUNKEL-SCHETTER, C.: Women's reactions to rape victims: Motivational processes associated with blame and social support». *Journal of Applied Social Psychology*, 1998; 28 (6): 469-503.
53. SINCLAIR, H. C., y BOURNE, L. E. Jr.: «Cycle of blame or just world: Effects of legal veredicts on gender patterns in rape-myth acceptance and victim empathy». *Psychology of Women Quarterly*, 1998; 22 (4): 575-588.
54. LAMBERT, A. J., y RAICHLE, K.: «The role of political ideology in mediating judgements of blame in rape victims and their assailants: A test of the just world, personal responsibility, and legitimization hypotheses». *Personality and Social Psychology Bulletin*, 2000; 26 (7): 853-863.
55. DEXTER, H. R.; PENROD, S.; LINZ, D., y SAUNDERS, D.: «Attributing responsibility to female victims after exposure to to sexually violent films». *Journal of Applied Social Psychology*, 1997; 27 (24): 2149-2171.
56. OLSEN-FULERO, L., y FULERO, S. M.: «Commonsense rape judgements: An empathy-complexity theory of rape jurar story making». *Psychology, Public Policy & Law*, 1997; 3 (2-3): 402-427.
57. PHARES, V.; BRYANT, J. B., y STENMARK, D.: «Beliefs and attitudes about sexual aggression: Do parents and deugh- ters share the same belief system?». *Psychology of Women Quarterly*, 1999; 23 (3): 559-572.
58. CAMPBELL, R.; BAKER, C. K., y MAZUREK, T. L.: «Remaining radical? Organizational predictors of rape crisis centers' social changa initiatives». *American Journal of Community Psychology*, 1998; 26 (3): 457-483.
59. LUKIC, A.; BARBARINO, P.; PROSPERI PORTA, R.; AGOSTINI, P.; VECCHIOITI, C., y VETRANO, G.: «The role in the gynecologist in first aid in cases of sexual violence. A protocol proposal». *Minerva Ginecology*, 1999; 51 (11): 453-461.
60. DULDT, B. W., y POKORNY, M. E.: «Teaching communication about human sexuality to nurses and other health-care providers». *Nurse Education*, 1999; 24 (5): 27-32.
61. TEMKIN, J.: «Plus ca changa: Reporting rape in the 1990's». *British Journal of Criminology*, 1997; 37 (4): 507-528.
62. CAMPBELL, J. C., y ALFORD, P.: «The dark consequences of Marital Rape. *American Journal of Nursing*, 1989; 89: 946-949.

63. CAMPBELL, R., y JOHNSON, C. R.: «Police officers' perceptions of rape: Is there consistency between state law and individual beliefs?». *Journal of Interpersonal Violence*, 1997; 12 (2): 255-274.
64. CAMPBELL, R., y AHRENS, C. E.: «Innovative community services for rape victims: An application of multiple case study methodology». *American Journal of Community Psychology*, 1998; 26 (4): 537-571.
65. SCHMUEL, E., y SCHENKER, J. G.: «Violence against women: the physician's role». *European Journal of Obstetrics & Gynecological Reproductive Biology*, 1998; 80 (2): 239-245.
66. HARRISON, J. M., MCLINPSYCH, B., y MURPHY, S. M.: «A care package for managing female sexual assault in genitourinary medicine». *International Journal of STD & AIDS*, 1999; 10 (5): 238-289.
67. DRAUCKER, C. B., y STERN, P. N.: «Women's responses to sexual violence by mole intimates: Response». *Western Journal of Nursing Research*, 2000; 22 (4): 405-406.
68. STELLER, M., y KOEHNEN, G.: «Análisis de declaraciones basado en criterios». En: C. Raskin, *Métodos psicológicos en la investigación y pruebas criminales*. Bilbao: Biblioteca de Psicología Desclee de Brouwer, 1994.
69. CORTÉS ARBOLEDA, M. R., y CANTÓN DUARTE, J.: «Evaluación de la credibilidad y de la validez de las declaraciones En: J. Cantón Duarte y M. R. Cortés Arboleda, *Guía para la evaluación del abuso sexual infantil*. Madrid: Pirámide, 2000.
70. ROGERS, M. L.: «Review of the current status of the use of Statement Validity Analysis procedures in the United States». En: http://www.ipt-forensics.com/journal/volume2/j2_2_2.htm, 1990.
71. ENDRES, J.: «The suggestibility of the child witness: The role of individual differences and their assesment». *Journal of Credibility Assessment and Witness Psychology*, 1997; 1 (2): 44-67.
72. GARRIDO MARTÍN, E., y MASSIP PALLEJÁ, J.: «Evaluación de la credibilidad del testimonio: Una revisión de los fundamentos teóricos, orígenes, evolución y estado actual del Análisis del Contenido basado en Criterios (CBCA)». Comunicación presentada en el V Congreso de Evaluación Psicológica. Benalmadena (Málaga), 30 de abril-3 de mayo 1998.
73. BROWNE, K., y HERBERT, M.: *Preventing Family Violence*. Chichester: John Wiley & Sons, 1997.
74. ESBEC, E.: «El Psicólogo en el proceso penal». En: E. Esbec y G. Gómez Jarabo, *Psicología forense y tratamiento jurídico-legal de la discapacidad*. Madrid: Edisofer, 2000.
75. Informe Pincel: *Documento realizado Para Aportar en la Comparecencia Celebrada el Día 25 de junio del año 2001, ante el Senado de España, ante la Comisión Mixta de los Derechos de la Mujer, en la Ponencia para la Erradicación de la Violencia domestica, por un grupo Independiente de Padres*, 2001.
76. PETTER, L. M., y WHITEHILL, D. L.: «Management of female sexual assault». *American Family Phisician*, 1998; 58 (4): 920-930.
77. SHAPLAND, J.: «Victims of violent crime». En: R. Bluglass y P. Bowden (dirs.), *Principies and practice of forensis Psychiatry*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1990.
78. BURGESS, A., y HOLMSTROM, L.: «Rape trauma syndrome». *Am. J. Psychiatry*, 1974, 131 (9): 981-986.
79. ROSE, D.: «Worese than death: psychodynamics of rape victim and the need for psychotherapy». *Am. J. Psychiatry*, 1986; 143 (7): 817-824.
80. DELGADO, S.: «Aspectos psiquiátricos de la violación». En: S. Delgado (dir.): *Psiquiatría legal y forense*. Madrid: Ed. Colex, 1994.
81. SCARCE, M.: «Same-sex rape of mole college students». *Journal of American College Health*, 1997; 45 (84): 171-173.

82. ISELY, P. J., y GEHRENBECK-SHIM, D.: «Sexual assault of meo in the community. *Journal of Community Psychology*, 1997; 25 (2): 159-166.
83. ROGERS, P.: «Post traumatic stress disorder following mole rape». *Journal of Mental Health (UK)*, 1997; 6 (1): 5-9.
84. RENTOUL, L., y APPLEBOOM, N.: «Understanding the psychological impact of rape and serious sexual assault of meo: a literatura review». *Journal of Psychiatry, Mental Health & Nursing*, 1997; 4 (4): 267-274.
85. RUCHKIN, V.; EISEMAN, M., y HAEGGLOEFF, B.: «Juvenile mole rape victims: Is the level of post traumatic stress related to personality and parenting?». *Child Abuse & Neglect*, 1998; 22 (2): 889-899.
86. PESOLA, G. R.; WESTFAL, R. E., y KUFFNER, C. A.: «Emergency department characteristics of niele sexual assault». *Academy of Emergency Medicine*, 1999; 6 (8): 792-798.
87. MITCHELL, D.; HIRSCMAN, R., y HALL, G. C.: «Attributions of victim responsability, pleasure and trauma in niele rape». *Journal of Sex Research*, 1999; 36 (4): 369-373.
88. FINKELHOR, D., y YLLO, K.: *License to rape: Sexual abuse of wives*. Nueva York: Holt, Reinhart & Wilson, 1985.
89. BIDWELL, L., y WHITE, P.: «The family context of marital rape». *The Journal of Family Violence*, 1986; 1: 277-287.
90. RUSSELL, D. E. H.: *Rape in Marriage*. Nueva York: McMillan Press, 1990.
91. BERGEN, R. K.: «Wife Rape: Understanding the Response of Survivors and Service Providers. Thousand Oaws, CA. R. K. Bergen (1999): *Marital Rape. Violence Against Women Online Resources (VAWNET)*, 1996.
92. PAINTER, K., y FARRINGTON, D. P.: «Marital violence in Great Britain and its relationship to marital and non-marital rape». *Intemational Review of Victimology*, 1998; 5 (3-4): 257-276.
93. MONSON, C., y LANGHINRICHSEN-ROHLING, J.: «Sexual and non-sexual marital aggression: Legal considerations, epidemiology, and an integrated typology of perpetrators». *Agression Violent Behavior*, 1998; 3 (4): 369-389.
94. ESBEC, E., y FERNÁNDEZ-SASTRÓN, O.: «Aspectos psicopatológicos de la agresión sexual: antecedentes y una revisión sobre las nuevas líneas de investigación». *Psicopatología clínica, legal y forense*, 2000; 1 (0): 35-57.
95. MALT, U. F.: «Treumatic effects of accidents». En: R. J. Ursano, B. G. McCayghey y C. S. Fullerton (eds.), *The structure of human chaos*. Cambridge University Press, 1994.
96. FEINSTEIN, A., y DOLAN, R.: «Predictors of post-traumatic stress disorder following physical trauma: an examination of the stressor criterion. *Psychological medicine*, 1991; 21: 86-91.
97. MCMILLAN, T. M.: «Post-traumatic stress disorder and severa head injury». *Br. J. Psychiatry*, 1991; 159: 431-433.
98. GOLBERG, L., y GARA, M. A.: «A typology of psychiatric reactions to motor vehicle accidents». *Psychopathology*, 1990; 23: 15-20.
99. ESBEC, E., GRAÑA, J. L.: «El impacto psíquico en los accidentes». *Otrosí* (publicación informativa del Colegio de Abogados de Madrid), 2000; 14: 28-30.

III

MESA REDONDA: TRASTORNOS AFECTIVOS

Moderador: Dr. L. SALVADOR CARULLA

Prof. Titular de Psiquiatría de la Universidad de Cádiz
Vicepresidente de la Sociedad Española de Epidemiología Psiquiátrica

DEPRESIÓN Y PERFILES DE ANSIEDAD

N. CAMUÑAS SÁNCHEZ-PAULETE*

INTRODUCCIÓN

El estudio de la ansiedad y la depresión, así como de las posibles relaciones existentes entre ambas, ha alcanzado una gran relevancia dentro de la investigación en psicología (Miguel Tobal y Cano Vindel, 1993), debido, en gran medida, a la elevada incidencia de ambas emociones a lo largo de la vida de la persona, tanto en población clínica como normal (Miguel Tobal, 1995), así como la implicación que los datos sobre la asociación de ambas pueden tener a la hora de establecer un diagnóstico precoz, así como la terapéutica a seguir en este tipo de pacientes caracterizados por ambas emociones, dado que se ha mostrado cómo los pacientes que presentan ambos trastornos tienen un peor pronóstico (Johson y Lydiard, 1998).

En la literatura especializada se encuentra una amplia gama de investigaciones centradas en el estudio de las relaciones y diferenciación existente entre ambas, encontrándose

* Universidad Camilo José Cela. Sociedad Española para el Estudio de la Ansiedad y el Estrés.

relaciones entre ellas que oscilan entre 0,50 y 0,80, encontrándose esta relación tanto en muestras de estudiantes universitarios como en adultos normales y en muestras clínicas. Aunque esta relación no es siempre simétrica tal y como plantean Dobson y Cheug (1990), siendo más probable que los individuos deprimidos experimenten ansiedad que lo contrario.

No obstante, a pesar de la existencia de numerosas publicaciones centradas en la asociación de ambas emociones, no es un tema fácil de abordar. A la hora de establecer las relaciones y diferencias entre ambas se encuentran diferentes dificultades entre las que destacan: la ambigüedad de ambos términos, los diferentes modelos y líneas de investigación que existen a la hora de explicar ambos constructos, así como la utilización de autoinformes para la investigación en este campo. En este sentido, la mayoría de las críticas se fundamentan en base a la idea de que es muy difícil encontrar instrumentos puros que evalúen una emoción concreta, existiendo muchos estudios en los que se muestra cómo las medidas autoinformadas utilizadas para evaluar ansiedad y limitada al encontrar que las escalas de ansiedad predicen también depresión y a la inversa (Zuckerman, Persky, Eckman y Hopkins, 1967; Gotlib y Cane, 1989).

Por este motivo pensamos que a la hora de diseñar una investigación en este campo es fundamental trabajar con medidas de autoinforme que hayan mostrado de forma clara su validez divergente. Dos pruebas de evaluación, que han mostrado cumplir este criterio tal y como veremos, han sido el Inventario de Depresión de Beck (BDI) y el Inventario de Situaciones y Respuestas (ISRA).

En términos generales se han mantenido tres posturas en torno al estudio de la relación existente entre ambas (Espada Largo, 1997; Vallejo *et al.*, 2000):

- Modelo unitario, que considera que ambos trastornos difieren cuantitativamente, integrando por tanto todos

los trastornos afectivos dentro de un trastorno más general del estado de ánimo.

- Modelo pluralista, que propone que la diferenciación es cualitativa, considerando que existe solapamiento entre ambos pero que son independientes.
- Modelo mixto, que plantea la existencia de un síndrome independiente mixto de ansiedad-depresión. Esta última propuesta es la más apoyada en la actualidad viéndose respaldada por numerosas investigaciones, en las que se pone de manifiesto la existencia de un grupo de pacientes que no son fácilmente clasificables como depresivos o ansiosos, encontrándose estos síntomas mixtos de ansiedad-depresión en mayor medida en poblaciones no clínicas (Katon y Roy-Byrne, 1991).

Por otra parte, en el estudio de la relación de ambas emociones ha influido el hecho de que durante los años sesenta y parte de los ochenta, la investigación en psicología, sobre todo desde el campo de la psicopatología, se ha volcado en el estudio de la depresión y la ansiedad, centrándose de manera especial en la variantes más extremas de ambas, como el dolor, la pena, la aflicción, etc. y en otros trastornos derivados como son los trastornos depresivos, en el caso de la tristeza-depresión (Power, 1999), así como sobre los distintos trastornos de ansiedad.

En este estudio tratamos de trabajar precisamente con las variantes menos extremas de ambas emociones, para ello partimos de la idea planteada por Power (1999, p. 504) quien plantea que la diferencia entre las emociones y los trastornos es meramente cuantitativa, así según el autor «los trastornos emocionales son variantes extremas de la experiencia normal, más que entes cualitativos distintos dada la combinación entre las emociones básicas». La depresión y la ansiedad, desde estos planteamientos, al igual que cualquier otra emoción en sus formas menos graves, tendría una función adaptativa del individuo a los cambios del entorno,

permitiéndole reaccionar ante una situación concreta (Reeve, 1998). Entre las funciones adaptativas que se han encontrado de la depresión destacan: realizar una demanda sobre los otros recabando la atención y el cuidado de los demás (función social), focalización sobre uno mismo revisando prioridades a la luz de una pérdida o posibilidad, y como modo de conservar «energía» para poder hacer frente a distintos procesos de adaptación con posterioridad. Así los cambios corporales asociados a la reacción de ansiedad, como elevación del tono muscular, aumento del ritmo cardíaco, etc., sirven de preparación del organismo para llevar a cabo con más posibilidades de éxito un comportamiento de huida o ataque ante aquello que supone una amenaza.

Asimismo, desde una perspectiva emocional se ha planteado la existencia de un factor de «distrés» común a todas las emociones negativas mediando en la relación existente entre ambas (Watson y Clark, 1984; Powor, 1999). La mayoría de los trabajos realizados en esta línea coinciden en afirmar que ambas comparten una afectividad negativa, pero que en la depresión además se da una afectividad positiva reducida, lo que concuerda con el modelo tripartito de Clark y Watson (1991).

A la luz de estos datos el objetivo del presente trabajo es doble, en primer lugar se analizan las posibles relaciones existentes entre dos de las principales emociones básicas, ansiedad y depresión, y en segundo la relación existente entre ambas de forma diferencial a través de los grupos de varones y mujeres.

MÉTODO

Muestra

La muestra estaba compuesta por 496 sujetos de ambos sexos (154 varones y 342 mujeres) con una edad media de

20,92 años, de estos sujetos fueron eliminados 113 al no cumplir alguno de los criterios de exclusión no haber cumplimentado las pruebas completamente o haber obtenido una puntuación directa inferior a la correspondiente al centil 5 en algunas de las escalas evaluadas por el ISRA, dado que suele corresponderse con sujetos poco motivados que responden de forma incongruente.

Por lo tanto, la muestra final quedó conformada por un total de 383 sujetos, 249 mujeres y 134 varones, con edades que oscilan entre los 17 y los 59 años.

Instrumentos de evaluación

I.S.R.A., Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad (Miguel-Tobal, Cano-Vindel, 1994). Está formado por tres subescalas (cognitiva, fisiológica y motora) y una total, o nivel general de ansiedad, que suma las tres. Permite la diferenciación de cuatro factores situacionales: FI (ansiedad ante situaciones que implican evaluación y asunción de responsabilidades), FII (ansiedad ante situaciones interpersonales y de interacción social), FIII (ansiedad ante situaciones fóbicas) y FIV (ansiedad ante situaciones habituales o de la vida cotidiana).

La consistencia interna de esta prueba (Miguel-Tobal, Cano-Vindel, 1994) mediante el coeficiente «alfa» oscilan entre 0,95 y 0,99, siendo los valores para cada una de ellas: cognitivo = 0,96, fisiológico = 0,98; motor = 0,95 y total = 0,99. En cuanto a la validez discriminante, la prueba ha mostrado alta validez al discriminar muy bien entre grupos con distintos niveles de ansiedad. Las correlaciones con otros tests (MAS y el STAI) superan 0,6, lo que nos habla de una buena validez concurrente.

B,D,I., el Inventario para la Derresión de Beck (Beck, Ward, Mendelson, Mock y Erbaugh, 1961; Beck, Rush, Shaw y Emery, 1979), en su versión española traducida por Váz-

quez y Sanz (1999), baremada para población española. Se trata de un instrumento para evaluar la intensidad de la depresión a través de 21 ítems.

En un estudio reciente llevado a cabo por Vázquez y Sanz (1999), donde se revisa la fiabilidad y los valores normativos del BDI en su versión española, se encontró un índice de consistencia interna alto, alfa de Cronbach = 0,90.

Estos instrumentos han sido elegidos al mostrar una buena validez discriminante, así respecto al BDI, ya Beck en 1967 señala que la prueba está fuertemente relacionada con otras medidas de depresión presentando fuertes correlaciones entre ellas, pero no con medidas de ansiedad. En cuanto al ISRA, Sanz, en 1991 concluye que es uno de los instrumentos de elección a la hora de discriminar entre sujetos ansiosos y depresivos, mostrando las subescalas de rasgos específicos de ansiedad evaluadas por el ISRA escasas relaciones con el BDI.

ANÁLISIS DE DATOS Y RESULTADOS

Con el fin de presentar los datos obtenidos de la forma más clara posible, presentaremos la descripción de los mismos en dos apartados, que harán referencia a cada uno de los objetivos planteados:

Relaciones entre ansiedad y depresión

Con el objetivo de explorar las posibles relaciones existentes entre amistad y depresión se realizó un análisis correlacionan entre ambas variables, tal y como se puede ver en la Tabla I, todas las escalas de ansiedad correlacionan de forma positiva y significativa con el BDI a un nivel de significación de 0,01, a excepción de FIV donde la significación es más baja.

TABLA I
Correlaciones entre las escalas del ISRA y el BDI

	C	F	M	T	FI	FII	FIII	FIV
BDI	0,45**	0,37**	0,39**	0,46**	0,44**	0,39**	0,21**	0,19*

** Significativo a nivel 0,01; * significativo a nivel 0,05.

C: ansiedad a nivel cognitivo; F: ansiedad a nivel fisiológico; M: ansiedad a nivel motor; T: rasgo de ansiedad; FI: ansiedad ante situaciones de evaluación; FII: ansiedad ante situaciones sexuales y de interacción social; FIII: ansiedad ante situaciones fóbicas; FIV: ansiedad ante situaciones de la vida cotidiana; BDI: puntuación en depresión.

Relaciones entre ansiedad y depresión de forma diferencial para mujeres y varones

Con el fin de comprobar si esta relación estará modulada por el sexo, de manera que habrá niveles de correlación entre ansiedad y depresión diferentes en varones y mujeres, se realizaron dos análisis correlacionales. Tal y como se puede ver en las Tablas II y III en el caso de las mujeres existen correlaciones positivas y significativas entre todas las escalas del ISRA y el BDI a excepción de FBI (ansiedad fóbica), mientras que en el caso de los varones se encuentran correlaciones positivas y significativas entre el BDI y todas las escalas del ISRA.

Aunque en ambos casos se encuentran correlaciones entre ansiedad y depresión, en varones en términos generales

TABLA II
Correlaciones entre las escalas del ISRA y el BDI para mujeres

	C	F	M	T	FI	FII	FIII	FIV
BDI	0,41**	0,27**	0,32**	0,39**	0,35**	0,33**	0,11	0,19**

** Significativo a nivel 0,01; * significativo a nivel 0,05.

C: ansiedad a nivel cognitivo; F: ansiedad a nivel fisiológico; M: ansiedad a nivel motor; T: rasgo de ansiedad; FI: ansiedad ante situaciones de evaluación; FII: ansiedad ante situaciones sexuales y de interacción social; FIII: ansiedad ante situaciones fóbicas; FIV: ansiedad ante situaciones de la vida cotidiana; BDI: puntuación en depresión.

TABLA III
Correlaciones entre las escalas del ISRA y el BDI para varones

	C	F	M	T	FI	FII	FIII	FIV
BDI	0,54**	0,53**	0,49**	0,58**	0,58**	0,48**	0,38**	0,17*

** Significativo a nivel 0,01; * significativo a nivel 0,05.

C: ansiedad a nivel cognitivo; F: ansiedad a nivel fisiológico; M: ansiedad a nivel motor; T: rasgo de ansiedad; FI: ansiedad ante situaciones de evaluación; FII: ansiedad ante situaciones sexuales y de interacción social; FIII: ansiedad ante situaciones fóbicas; FIV: ansiedad ante situaciones de la vida cotidiana; BDI: puntuación en depresión.

se encuentran relaciones más fuertes entre depresión y ansiedad, asimismo respecto al triple sistema de respuesta, las correlaciones más fuertes se dan en ambos casos a nivel cognitivo. Por otra parte respecto a las áreas situacionales, destaca la diferencia encontrada en varones y mujeres respecto a la relación entre depresión y ansiedad en situaciones fóbicas.

CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo muestran la existencia de correlaciones positivas y significativas entre ansiedad y depresión, presentándose éstas, por tanto, como emociones relacionadas entre sí. Datos similares se encuentran en distintos estudios los cuales muestran que los autoinformes de ansiedad y depresión correlacionan de forma positiva y significativa. Esto es así tanto en muestras de estudiantes universitarios (Sanz, 1991), como en adultos normales (Orme, Reis y Hert, 1986) y en muestras clínicas (Miguel Tobal y Cano Vindel, 1993).

Esta asociación no aparece sólo a nivel general, sino que también se encuentran relaciones entre diferentes características de la ansiedad y depresión, tal y como se ha comprobado en otros estudios (Sanz, 1991; Miguel Tobal, *et al.*,

1993; Camuñas *et al.*, 1999). De modo general, resaltar que la valencia de estas dos emociones, de carácter displacentero, es probablemente el elemento común más importante.

La correlación más alta, respecto al triple sistema de respuesta, se ha encontrado a nivel cognitivo, dato congruente con el obtenido por Miguel Tobal *et al.* (1993). No debemos olvidar que en la obtención de estas correlaciones más altas puede estar influyendo, de forma positiva, el hecho de que en su mayoría los ítems que constituyen el BDI hacen referencia a respuestas de tipo cognitivo.

Esta correlación alta también puede ser explicada por el afecto negativo (distrés subjetivo), que tal y como vimos caracteriza a ambos trastornos, que incluye cogniciones negativas (Clark *et al.*, 1990), contenidos somáticos (Watson y Pennebaker, 1989) y valoraciones negativas sobre uno mismo (Gura *et al.*, 1993) entre otros factores.

Por otra parte, la correlación más baja se encuentra a nivel fisiológico, lo que concuerda con la idea de que aunque existe solapamiento de respuestas psicofisiológicas, los patrones de activación fisiológica parecen ser diferentes en ansiedad y depresión.

Por otra parte, respecto a las áreas situacionales, aunque existen correlaciones positivas respecto a las cuatro, observamos que la correlación más alta se encuentra en FI (situaciones que implican evaluación), lo que encuentra asociada con cogniciones de evaluación personal y coincide según el DSM-IV con la ansiedad en un bajo nivel de autoestima, lo que también puede estar influyendo en la fuerte correlación encontrada en FII (situaciones interpersonales y de interacción social). La correlación con FII también puede estar influida por el hecho de que cuando ambas emociones alcanzan niveles clínicos, en ambos trastornos aparece deterioro en las relaciones con los demás.

Por tanto, podemos concluir que, como afirman la mayoría de los autores, existe una fuerte correlación, de media a alta, entre ansiedad y depresión, siendo esta más fuerte a

nivel cognitivo y en aquellas situaciones que implican evaluación.

Por otra parte, tal y como vimos en el apartado de resultados, aunque tanto en el grupo de mujeres y de varones se observan correlaciones positivas y significativas entre ansiedad y depresión, parece que estas son más fuertes en el caso de los varones que en el de las mujeres. En términos generales se observa que esta relación está modulada por el sexo, de forma que se presentan diferentes niveles de correlaciones entre depresión y las distintas variables estudiadas de ansiedad para mujeres y varones.

Respecto al triple sistema de respuesta, al igual que sucedía con el total de la muestra las correlaciones más fuertes se dan en ambos casos respecto a ansiedad a nivel cognitivo, sin embargo en los varones la relación existente entre depresión y ansiedad fisiológica es más fuerte que la existente con ansiedad a nivel motor, mientras que en las mujeres es más fuerte la relación en ansiedad motora. Parece, por tanto, que en el caso de los varones existe un mayor solapamiento de respuestas psicofisiológicas de la ansiedad y la depresión, mientras que en mujeres parece existir una mayor correlación entre los síntomas motores de ambos trastornos, lo cual puede estar indicando que en las mujeres predominen aquellos síntomas comunes a ambos trastornos a nivel motor como pueden ser la hiperactividad o paralización motora, que caracteriza a la ansiedad y se puede relacionar con la agitación y/o enlentecimiento motor que caracteriza a la depresión (Miguel Tobal y Jiménez García, 2000).

Por otra parte, respecto a las áreas situacionales, en ambos casos la relación más fuerte entre ansiedad y depresión se encuentra en aquellas situaciones que implican evaluación y en situaciones de interacción social y sexuales, al igual que sucedía con el total de la muestra, no obstante en el caso de los varones esta relación es más fuerte. Sin embargo, destaca la diferencia encontrada en varones y muje-

res respecto a la relación existente entre depresión y ansiedad en situaciones fóbicas, encontrándose una correlación fuerte en los varones mientras que las mujeres no alcanza la significación. Además, en mujeres aparece una relación más fuerte con situaciones de la vida cotidiana que en varones.

Por lo tanto, en general, podemos concluir que como afirman la mayoría de los autores existe una fuerte correlación entre ansiedad y depresión, la cual se mantiene en ambos sexos. Si partimos de la idea de que los trastornos emocionales son variables extremas de la experiencia emocional normal, esta relación apoya hasta cierto punto la idea propuesta por Power (1999), según el cual las emociones básicas se combinan entre sí dando un estado emocional complejo en el que de forma simultánea se experimentan dos emociones (medida por un factor de estrés o afectividad negativa), encontrándose correlaciones entre tristeza (emoción sobre la que se construye la depresión) y miedo de 0,62 (Watson y Pennebaker, 1989). Sin embargo, estas correlaciones son más fuertes en varones que en mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association (APA): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*. Washington, D.C.: APA, 1994; 4.^a ed.
- BECK, A. T.: *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects*. Nueva York: Harper & Row, 1967.
- BECK, A. T.; RUSH, A. J.; SHAW, B. F., y EMERY, G.: *Cognitive therapy of depression*. Nueva York: Guilford Press, 1979.
- BECK, A. T.; WARD, C. H.; MENDELSON, M.; MOCK, J., y ERBAUGH, J.: «An inventory for measuring depression». *Archives of General Psychiatry*, 1961; 4: 561-571.
- CAMUÑAS, N.; PÉREZ NIETO, M. A.; FERRÁNDIZ, P.; MIGUEL TOBAL, J. J.; CANO VINDEL, A. E., y IRUARRIZAGA, I.: «Ansiedad, depresión e ira: relaciones entre el estilo atribucio-

- nal y las emociones negativas». *Ansiedad y Estrés*, 1999; 5 (2-3): 175-189.
- CLARK, L. A.; BECK, A. T., y STEMART, B.: «Cognitive specificity and positive-negative affectivity: Complementary or contradictory view on anxiety and depression?». *Journal of Abnormal Psychology*, 1990; 99: 148-155.
- CLARK, L. D., y WATSON, D.: «Tripartite modal of anxiety and depression: Pshychometric evidence and taxonomic implications». *Journal of Abnormal Psychology*, 1991; 100: 316-336.
- ESPADA, F. J.: «Relaciones entre ansiedad y depresión». *Psicologia.COM(ONLINE)*, 1 (1), 32 párrafos. Disponible en: http://www.psiquiatria.com/psicologia/vol1num1/art_3.htm (1 agosto 1997).
- GARA, M. A.; WOOLFOLK, R. L.; COHEN, B. D.; GOLDSTON, R. B.; ALLEN, L. A., y NOVALANY, J.: «Perceptions of self and other in major depression». *Journal of Abnormal Psychology*, 1993; 102 (1): 93-100.
- GOTLIB, I. H., y CANE, D. B.: «Self-report assessment of depression and anxiety». En: P. C. Kendall y Watson (eds.), *Anxiety and depression: Distinctive and overlapping features*. Nueva York: Academic Press, 1989; pp. 131-170.
- JOHSON, M. R., y LYDIARD, R. B.: «Comorbidity of mayor depresión and panic disorders». *Journal of Clinical Psychology*, 1998; 54: 201-210.
- KATON, J., y ROY-BYRME, P. P.: «Mixed anxiety and depression». *Journal of Abnormal Psychology*, 1991; 100: 337-345.
- MIGUEL TOBAL, J. J.: «Emociones negativas I: Ansiedad y Miedo». En: E. G. Fernández Abascal (coord.), *Manual de motivación y emoción*. Madrid: Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, 1995; pp. 385-410.
- MIGUEL TOBAL, J. J., y CANO VINDEL, A.: «Características de las manifestaciones de ansiedad en depresivos». Comunicación presentada al *III Congreso Internacional de la Asociación de terapia comportamental y cognitiva de los países de lengua latina «Latini pies»*. Toulouse, 6-8 de mayo 1993.
- MIGUEL TOBAL, J. J. y, CANO VINDEL, A.: *Manual del Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad-ISRA*. Madrid: TEA, 1994; 3.^a edición ampliada con nuevos estudios psicométricos y nuevos baremos).
- MIGUEL TOBAL, J. J. y, JIMÉNEZ GARCÍA, G.: «Ansiedad y Depresión». En: C. Sandi Pérez y J. M. Cales, *Estrés: Consecuencias, conductuales, fisiológicas y clínicas*. Madrid: Ed. Sanz y Torres, 2000; pp. 303-334.
- ORME, J. G.; REIS, J., y HERT, E. J.: «Factorial and discriminant validity of the Center Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale». *Journal of Clinical Psychology*, 1986; 42 (1): 28-33.
- POWER, M. J.: «Sadness and its disorders». En: T. Dagleish y M. Power (eds.), *Handboock of cognition and emotion*. Nueva York: Wiley, 1999; pp. 497-520.
- REEVE, J.: «Funciones y expresiones de la emoción». En: J. Reeve (ed.), *Motivación y emoción*. Madrid: McGraw-Hill, 1998; pp. 348-371.
- SANZ, J.: «The specific traits of Anxiety in the Anxiety Situations and Responses Inventory (ISRA): construct validity and relationship to depression». *Evaluación Psicológica/Psychological Assessment*, 1991; 2: 149-173.
- VALLEJO, J., y BASTALLER, R.: «Relación entre los estados de ansiedad y los trastornos depresivos». En: J. Vallejo Ruiloba y C. Gastó Ferrer (eds.), *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Barcelona: Masson, 2000; pp. 724-788.
- VÁZQUEZ, C., y SANZ, J.: «Fiabilidad y validez de la versión española del Inventario para la Depresión de Beck de 1978 en pacientes con trastornos psicológicos». *Clínica y Salud*, 1999; 10, 1: 59-82.
- WATSON, D., y CLARK, L. A.: «Negative Affectivity: The disposition to experience aversive emotional states». *Psychological Bulletin*, 1984; 96: 465-490.

- WATSON, D., y PENNEBAKER, J.: «Health complaints, stress, and distress: Exploring the central role of negative affectivity». *Psychological Review*, 1989; 96: 234-254.
- ZUCKERMAN, M.; PERSKY, H.; ECKMAN, K., y HOPKINS, T.: «A multitrait multimethod measurement approach to the traits (or states) of anxiety depression, and hostility». *Journal of Projective Techniques and Personality Assessment*, 1967; 31: 3-48.

IV

MESA REDONDA: DELIRIOS, PSICOSIS Y ESQUIZOFRENIA

Moderador: Dr. C. PELEGRÍN VALERO
Servicio de Psiquiatría
Hospital Miguel Servet. Zaragoza

LA ESQUIZOFRENIA: HIPÓTESIS NEUROBIOPSICOLÓGICAS

J. I. ROBLES SÁNCHEZ*

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más características. Su diagnóstico se realiza actualmente con los criterios internacionales al uso —europeos (CIE-10) o americanos (DSM-IV).

¿Por qué se padece la esquizofrenia? Son varias las teorías explicativas sobre la etiología del trastorno. Personalmente me adhiero al modelo de vulnerabilidad-estrés. Un gran cuerpo de investigaciones actuales van encaminadas a detectar a esos sujetos vulnerables y que potencialmente pueden desarrollar la enfermedad, en base a realizar una adecuada prevención primaria.

Si la esquizofrenia es una enfermedad de la mente: ¿qué ocurre en el cerebro de estos pacientes?, ¿qué alteraciones encontramos?, ¿estas alteraciones son previas a la enfermedad, son provocadas por la manifestación de la enfermedad, son causadas por los tratamientos empleados?, ¿qué relación mantienen esas alteraciones cerebrales con los síntomas esquizofrénicos? A todos estos interrogantes vamos a intentar dar respuesta seguidamente.

* Servicio de Psiquiatría. Hospital Militar Central Gómez Ulla. Madrid.

LA ESQUIZOFRENIA: HIPÓTESIS NEUROBIOPSICOLÓGICAS

J. I. ROBLES SÁNCHEZ*

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más características. Su diagnóstico se realiza actualmente con los criterios internacionales al uso —europeos (CIE-10) o americanos (DSM-IV).

¿Por qué se padece la esquizofrenia? Son varias las teorías explicativas sobre la etiología del trastorno. Personalmente me adhiero al modelo de vulnerabilidad-estrés. Un gran cuerpo de investigaciones actuales van encaminadas a detectar a esos sujetos vulnerables y que potencialmente pueden desarrollar la enfermedad, en base a realizar una adecuada prevención primaria.

Si la esquizofrenia es una enfermedad de la mente: ¿qué ocurre en el cerebro de estos pacientes?, ¿qué alteraciones encontramos?, ¿estas alteraciones son previas a la enfermedad, son provocadas por la manifestación de la enfermedad, son causadas por los tratamientos empleados?, ¿qué relación mantienen esas alteraciones cerebrales con los síntomas esquizofrénicos? A todos estos interrogantes vamos a intentar dar respuesta seguidamente.

* Servicio de Psiquiatría. Hospital Militar Central Gómez Ulla. Madrid.

1. LÍMITES METODOLÓGICOS

DSM-IV (1) y CIE-10 (2) definen los criterios diagnósticos actuales para la esquizofrenia, y describen el trastorno en términos categoriales discretos; a partir de esta premisa, la esquizofrenia comienza con la aparición o presencia de los síntomas listados en los criterios de inclusión en los manuales antes citados, en los que se da especial relevancia a la presencia de síntomas positivos. En ausencia de esta manifestación sintomática, no podemos reconocer este trastorno de forma válida aunque al clínico le queden severas dudas sobre la presunta «normalidad» del explorado. Esta premisa acota la población objeto de estudio, no podemos aceptar a determinados sujetos en nuestras investigaciones si previamente no cumplen determinados requisitos que no dejan de ser unas fronteras más o menos artificialmente consensuadas y aceptadas. ¿Esquizofrenia es única y exclusivamente el constructo tal y como viene definido en los criterios actuales al uso DSM o CIE? Sin embargo, pienso que la esquizofrenia es un trastorno complejo en el que las disfunciones cognitivas-neurobiológicas estarían en la base del trastorno y los mecanismos psicológicos serían secundarios, compensatorios y protectores del sujeto. Ya Bleuler (3) refería que había un síntoma psicológico subyacente y que ese síntoma era la fractura de los procesos asociativos del pensamiento y los demás síntomas eran fenómenos secundarios y un esfuerzo de adaptación a la perturbación primaria.

Modificar los criterios diagnósticos requiere poderosos fundamentos empíricos. La ausencia de estos fundamentos, hasta el momento actual, no ha permitido la inclusión de anomalías biológicas o neuropsicológicas.

Hay una serie de autores, entre otros Tsuang, Stone y Faraone (4) que retoman el término de esquizotaxia introducido por Meehl (5) (para este autor los individuos con esquizotaxia pueden desarrollar esquizotipia o esquizofrenia, dependiendo de la protección o variabilidad aportada por

las circunstancias ambientales), y proponen su introducción simplemente como concepto sin necesidad de tipificarlo como trastorno con unos criterios diagnósticos definidos. Operativizan el constructo sobre la base de síntomas negativos y déficit neuropsicológicos, dos áreas que han sido el centro de investigación en familiares de primer grado de pacientes esquizofrénicos. Para cumplir los criterios de esquizotaxia, los sujetos deben mostrar niveles moderados o severos de síntomas negativos y de deterioro neuropsicológico. Un nivel moderado o severo de síntomas negativos viene definido como la obtención de tres o más puntos sobre una puntuación de seis en la Escala de Valoración de Síntomas Negativos de Andreasen y el deterioro neuropsicológico viene definido como la obtención de una puntuación que esté dos desviaciones típicas por debajo del rendimiento normal en una tarea cognitiva y, al menos, una desviación típica por debajo del rendimiento normal en una tarea cognitiva de atención, memoria verbal a largo plazo y función ejecutiva (planeamiento, organización de solución de problemas y abstracción).

2. SUBTIPOS DE ESQUIZOFRENIA: SU USO EN INVESTIGACIÓN

Inicialmente Kraepelin (1986) admitió tres formas clínicas de presentación de la enfermedad (paranoide, hebefrénica y catatónica). Bleuler, en 1911, añadió la forma simple. Kleist y Leonhard distinguen subtipos entre estas formas y establecen el concepto de formas nucleares o sistémicas (que conducen a un defecto grave) y las no sistémicas o paranucleares.

Posteriormente, Bleuler añade la forma latente (1911); Langfeldt (1933), la psicosis esquizofreniforme; en el mismo año Hoch y Pollatin la forma pseudoneurótica y Kasanin la forma esquizoafectiva; Knight añade el trastorno *borderline* en 1953.

Bleuler (Manfred), en 1978, llega a afirmar la arbitrariedad de los subtipos después de un largo seguimiento a un gran número de sujetos. En el año siguiente, Carpenter y Stephen concluyen del mismo modo.

Silverman (1964) y Venables (1964) señalan que la gran variabilidad grupal de los esquizofrénicos se podría reducir si son subdivididos en las siguientes dimensiones: agudo-crónico, paranoide-no paranoide y procesal-reactivo (6).

2.1. *Agudo-crónico*

En esta dimensión existe una gran preocupación por los efectos de la hospitalización, opinando algunos autores que la cronicidad de la enfermedad depende de la duración de la hospitalización del enfermo (7-9).

Los criterios DSM-IV diferencian esta dimensión en función de la duración de los síntomas:

1. *Agudo*: tiempo desde el inicio de los síntomas inferior a dos años y superior a los seis meses.
2. *Crónico*: una duración de los síntomas de al menos dos años.

2.2. *Paranoide-no paranoide*

La dimensión paranoide *versus* no paranoide se fundamenta en la presencia o no de delirios.

«Lo que caracteriza a la forma paranoide son los disturbios del contenido del pensamiento y se manifiestan por la presencia de ideas delirantes primarias más o menos sistematizadas. En la mayoría de los casos faltan los trastornos del pensamiento, y los trastornos relativos a los sentimientos y a la voluntad. Los enfermos viven entregados a su mundo delirante y alucinatorio, ajenos a la realidad, de la cual asi-

milan únicamente aquellos elementos, que bien o mal interpretados, pueden contribuir a alimentar y a robustecer su delirio» (10).

Clásicamente se ha defendido que la forma paranoide era la menos deteriorante de las formas de esquizofrenia.

Magaro (8, 11) opina que el proceso paranoide es independiente del proceso esquizofrénico, al menos en términos cognitivos.

Hay una preferencia de los paranoides por el procesamiento controlado de la información frente al procesamiento automático predominante en los esquizofrénicos (12).

Streuss (13) también encuentra diferencias en el procesamiento de la información entre paranoides-no paranoides: los pacientes no paranoides atienden menos a los aspectos connotativos o contextuales del estímulo.

2.3. *Procesal-reactiva*

Berze (14) buscaba explicar los síntomas esquizofrénicos como una reacción del psiquismo del paciente ante la enfermedad y propone la investigación entre síntomas procesales y reactivos (procesales-activas, procesales-no activas, reactivas y complicadas).

Mauz (15) continua en la misma línea de Berze y clasifica los síntomas esquizofrénicos en procesales, defectuales y marginales.

Mira y López (16), siguiendo a los autores citados, diferencia entre esquizofrenias procesuales, sintomáticas y reactivas.

Las formas procesuales serían las genuinas, se asemejarían al concepto de demencia precoz kraepeliniano y llevarían consigo una larga evolución, cursando por brotes. Esta forma produciría un daño en la estructura de la personalidad dejando, lo que llama Mira, una «cicatriz psíquica».

En la actualidad se utiliza esta clasificación dicotómica según el ajuste premórbido del sujeto. El ajuste premórbido va a condicionar de forma muy significativa el pronóstico del paciente. El esquizofrénico procesal presentará un ajuste premórbido pobre, con una personalidad prepsicótica mal integrada y tendrá un mal pronóstico, mientras que el esQUIROfrénico reactivo tendrá un ajuste premórbido mejor, una personalidad previa mejor integrada y el pronóstico de la enfermedad será mejor.

2.4. Dimensiones actuales: positiva-negativa.

Esta distinción se hace en función de la presencia de síntomas floridos (positivos) o deficitarios (negativos). El origen de esta distinción la encontramos en el neurólogo Hughlings Jackson (17): «Asumo que la enfermedad sólo produce síntomas mentales negativos como respuesta a la disolución, y que todos los síntomas positivos elaborados (ilusiones, alucinaciones, delirios y conducta extravagante) son el resultado de la actividad de elementos nerviosos no alterados por ningún proceso patológico que afloran mientras persiste la actividad en niveles evolutivos inferiores».

Los síntomas negativos implicarían pérdida de funciones como consecuencia de daño cerebral, mientras que la sintomatología positiva reflejaría liberación de funciones como consecuencia de un daño en las zonas corticales inhibitorias específicas de esas funciones (12).

Crow (18) retoma esta distinción y clasifica la esQUIZOfrenia en dos: tipos I y II. El tipo I se identificaría con la sintomatología positiva y el tipo II con la sintomatología negativa.

Así Crow (19) caracteriza al tipo I por un comienzo brusco, predominio de sintomatología productiva, no evolución hacia el defecto y buena respuesta a los neurolépticos, y el tipo II que se caracterizaría por todo lo contrario: inicio lar-

vado, sintomatología predominantemente disociativa, mala respuesta a los neurolépticos, evolución hacia el defecto y mal pronóstico.

En 1985, Crow (20) revisa su modelo, afirmando que los cambios estructurales en el cerebro de los pacientes con tipo II se localizan en el lóbulo temporal, y que los movimientos involuntarios anormales, más que deberse a efectos colaterales de los fármacos, son un componente más del cortejo sintomático del tipo II. También afirma que los dos tipos no son distintos trastornos, sino que puede haber una relación temporal entre ambos, pudiendo darse una progresión de los síntomas con el paso del tiempo configurando cuadros clínicos diferentes.

Más adelante, en 1987, Crow (21) vuelve a revisar su modelo y opina que los dos síndromes pueden considerarse como procesos relativamente independientes, pero que pueden coexistir en el mismo paciente en diferentes estadios evolutivos de su enfermedad y que son manifestaciones de un único factor patógeno, un virogen de carácter hereditario. Para la evaluación de estos subtipos disponemos de las escalas desarrolladas por Andreasen (22, 23), que nos van a permitir clasificar la esQUIZOfrenia en: tipo positivo, tipo negativo y tipo mixto, y de la escala PANSS.

Los síntomas positivos, al parecer, están ligados con alteraciones en la transmisión de la dopamina. Los síntomas negativos estarían asociados con alteraciones estructurales.

Los síntomas positivos y los síntomas negativos están asociados con distintos déficits cognitivos. En general, los síntomas positivos están relacionados con déficits de procesamiento auditivo, mientras que los síntomas negativos estarían asociados con disfunciones visomotrices (13).

3. MODELO EXPLICATIVO DE LA ENFERMEDAD

De todos los modelos teóricos que han surgido para explicar la esquizofrenia —biológicos, psicosociales, conductistas, etc.— nos inclinamos por el modelo denominado vulnerabilidad-estrés o también diátesis-estrés y en el que se intenta ofrecer una integración teórica de aquellos factores que conforman el desarrollo y el curso de los episodios esquizofrénicos (24). Desde este modelo se plantea la vulnerabilidad de ciertas personas a la aparición de la esquizofrenia y que diversos factores ambientales estresantes influyen de forma determinante en la activación de esta predisposición, favoreciendo así la aparición del trastorno. Ninguno de los dos componentes del modelo por separado son causa suficiente pero sí necesaria para desencadenar el primer episodio o una recaída. De igual modo que hay factores de vulnerabilidad personal, también se plantea la existencia de factores de protección tanto personales como ambientales.

Según Nuechterlein y Dawson (25), los componentes primarios de este modelo se agruparían en las categorías siguientes:

- Vulnerabilidad permanente: dificultades atencionales, problemas en la activación autonómica, déficit de competencia social.

Esta vulnerabilidad está presente en el sujeto años antes de enfermar y son combinación entre factores genéticos específicos y no específicos y su interacción con factores ambientales (26).

Ateniéndonos al modelo propuesto tenemos que:

- En función del ajuste premórbido de los sujetos va a variar la presentación sintomática de la enfermedad y su pronóstico.
- Cada sujeto tiene un umbral personal de vulnerabilidad, dependiendo de sus condiciones personales, familiares, ambientales, etc.

- El concepto de esquizofrenia implica una vulnerabilidad permanente. Si hay una vulnerabilidad sería conveniente descubrir esos marcadores de vulnerabilidad.

3.1. Causas que pueden determinar la vulnerabilidad

Se han identificado varias características premórbidas que pueden ser los marcadores de riesgo para la psicosis futura. De modo general, los estudios consultados subrayan la importancia de la interacción entre la vulnerabilidad genética, atributos medio ambientales y los rasgos individuales. Aparte de la separación paterna precoz, la crianza institucionalizada y los déficit neuroconductuales se han identificado también en individuos con riesgo genético, sugiriéndose que pudieran usarse las tales características para identificar a los individuos de alto riesgo en la población general y de este modo poder realizar una adecuada prevención primaria. De tal modo que si la enfermedad mental de la madre es un marcador de riesgo, la salud mental de la madre es un factor de protección ante la enfermedad. Tenemos publicaciones que refieren como mujeres que han diagnosticadas de esquizofrenia y de otros trastornos psíquicos sufren de mayor estrés durante el embarazo y realizan conductas de mayor riesgo como abuso de medicación y alcohol, fumar o consultar al tocólogo demasiado tarde (27-31) (Ragin *et al.*, 1975; Wrede *et al.*, 1984; Goodman, 1987; McNeil y Kaij, 1987; Sameroff *et al.*, 1987). Este tipo de conductas se asocian probablemente con complicaciones perinatales y obstétricas que podrían aumentar el riesgo de psicosis futura en aquellos individuos que sean genéticamente vulnerables (32).

Otra teoría prevalente sostiene que la esquizofrenia probablemente proceda del daño causado por un acontecimiento prenatal —tal como una infección vírica en el útero, o algún otro daño ambiental en el desarrollo del cerebro— que

interactúa con el desarrollo normal del cerebro y los estresores vitales en los individuos genéticamente vulnerables, para producir el trastorno en jóvenes adultos.

Estas características premórbidas podemos agruparlas en dos categorías:

1. Precursores relacionados con factores etiológicos precoces, incluidos los antecedentes familiares de esquizofrenia o trastorno de personalidad esquizotípico (33), las complicaciones del parto, exposición materno al *Influenza* (particularmente durante el segundo trimestre), déficit neuroconductuales precoces (durante el primer año de vida), la separación de los padres, la crianza institucionalizada y un funcionamiento familiar deficiente.
2. Precursores sociales y conductuales de enfermedad mental identificados por profesores y médicos y variables de personalidad evaluadas mediante técnicas de entrevistas y test. Los profesores han juzgado a aquellos sujetos (chicos y chicas) que después habían sido diagnosticados de esquizofrenia ser emocionalmente más débiles y más susceptibles a futuros trastornos emocionales o psicológicos. A los chicos les solían evaluar como poco sociables, poco disciplinados, solos y rechazados por los compañeros, y evaluaron a las chicas como nerviosas y aisladas. Individuos que después serían diagnosticados dentro del espectro de las esquizofrenias fueron juzgados por profesores y el psiquiatra que les había entrevistado como personas aisladas socialmente, socialmente ansiosos, pasivos y de afecto aplanado. Estas características preesquizofrénicas se han descrito en varios estudios en poblaciones de riesgo (34-40) (Offord y Cruza, 1969; Vatio, 1972, 1978; Vatio y Lubensky, 1976; Vatio *et al.*, 1982; Janes *et al.*, 1983; Kohlberg *et al.*, 1984; Schwartzman *et al.*, 1985), encontrando que pre-

dijeron la psicosis futura pero no la esquizofrenia en particular. Al contrario que en los adultos, la esquizofrenia normalmente se presenta de forma gradual en niños, y es a menudo precedida por trastornos en el desarrollo, tales como retrasos en el desarrollo motor y del lenguaje.

4. ANOMALÍAS CEREBRALES

La cuestión de si la esquizofrenia está asociada o no con anomalías funcionales o estructurales del sistema nervioso, o con ambas, se ha convertido en el foco principal de los estudios biológicos de esquizofrenia (41).

La tomografía axial computerizada (TAC) y, más recientemente, la resonancia magnética nuclear (RMN) han demostrado anomalías estructurales tales como ensanchamiento de los ventrículos laterales, ensanchamiento del tercer ventrículo, asimetrías y atrofia cortical.

La atrofia cerebral y el ensanchamiento ventricular sólo está presente en un porcentaje no muy alto de pacientes esquizofrénicos. Los estudios realizados ponen en relación estas anomalías, en la mayor parte de los casos, con sintomatología negativa (tipo II de Crow). Estas anomalías aparecen ya en los primeros estadios de la enfermedad.

La mayoría de los estudios realizados con gemelos ponen de manifiesto que estas anomalías estructurales son sobreenvenidas (originadas en el neurodesarrollo) y no debidas a causas genéticas. Esta teoría del neurodesarrollo está defendida por autores como Murray y col. (42-44) y Weinberger (45) y que mantiene que la esquizofrenia tiene su origen en una alteración en el desarrollo neurológico presente ya en los primeros meses de gestación y provocado por la acción en el sistema nervioso central de factores genético-hereditarios y/o factores congénitos. Las funciones cognitivas

lógicamente también se ven afectadas por esta alteración en el desarrollo cerebral y cada vez se hará más evidente.

La evidencia del desarrollo anormal progresivo del cerebro en la esquizofrenia ha surgido del primer estudio longitudinal de la imagen cerebral llevado a cabo en adolescentes con alguna enfermedad. Las imágenes de la RMN revelan alargamiento ventricular entre los 14 y los 16 años con una rara, severa, forma infantil de aparición del trastorno (46).

También sobre este tema, Zahn y cols. (47) informan que los mismos adolescentes, todos los que habían experimentado la psicosis antes de los 12 años, mostraron las mismas anomalías en el sistema nervioso autónomo que son características de los adultos esquizofrénicos. Este y otros estudios completan la evidencia de que la forma infantil y la de adultos son la misma enfermedad. Los adultos que tienen el trastorno muy bien pueden haber experimentado los mismos cambios cerebrales anormales durante su adolescencia.

Los adolescentes del estudio que tenían historias tales como conductas autísticas, tendían a mostrar un mayor agrandamiento ventricular.

Interpretando los hallazgos de las imágenes, Rapaport y cols. (48) sugieren que el scanner captura cambios en el cerebro durante un período crítico en el desarrollo cuando es «particularmente sensitivo» a los efectos de la enfermedad.

Friston (49) revisa la hipótesis de la desconexión en la esquizofrenia y presenta una explicación neurobiológica basada en el papel central que desempeñan la plasticidad neuronal en conformar las conexiones y las sucesiones dinámicas que subyacen en la función cerebral. Esos sistemas cerebrales son responsables del aprendizaje emocional y de la memoria durante el período post-natal.

El alargamiento de los ventrículos cerebrales es el hallazgo mejor replicado y esta tendencia se asocia con deterioro neuropsicológico. La idea de que estas alteraciones tienen su origen en el desarrollo neuronal gana apoyo indirecto desde la evidencia de anomalías en la asimetría cerebral y de la

migración neuronal en los esquizofrénicos adultos, así como del deterioro conductual, psicomotor y cognitivo que se encuentra en niños preesquizofrénicos. Sin embargo, no ha podido llegar a probarse la relación entre los hallazgos neuropsicológicos, tanto en niños como en adultos, y estructuras cerebrales, y no sabemos si la esquizofrenia tiene su origen en el desarrollo, o si los pacientes difieren sólo en el grado de deterioro del desarrollo que ellos muestran (50).

También se ha encontrado que había correlación con infecciones virales y anomalías en la colescitoquinina.

El tipo I de Crow (sintomatología positiva) ha sido asociado con incremento del número de receptores dopaminérgicos. Los pacientes con atrofia cortical y ensanchamiento ventricular tienen disminuida la actividad dopaminérgica. Sin embargo, la evidencia de trastornos dopaminérgicos en la esquizofrenia es indirecta y no hay evidencia concluyente de su capacidad para predecir la respuesta al tratamiento con neurolépticos o a la severidad de la patología.

4.1. Técnicas estructurales

Como técnicas estructurales se han utilizado:

- 4.1.1. Técnicas de *pneumoencefalografía*. Hang, en 1962 (51), fue el que obtuvo por primera vez pruebas consistentes de la existencia de agrandamiento en los ventrículos cerebrales de los esquizofrénicos.
- 4.1.2. Desde que Johnstone y cols., en 1976 (52), informasen de anomalías estructurales en los cerebros de esquizofrénicos, mediante técnicas de *tomografía axial computerizada (TAC)*, son muchos otros los autores que han investigado en este campo.

En 1986 Shelton y col. (53) hacen una revisión de todos los estudios realizados con TAC y recogen más de 90.

4.1.3. Estudios con técnicas de *resonancia magnética nuclear (RMN)*. Los primeros estudios que aparecieron con esta técnica diagnóstica implicaban la corteza prefrontal como el sitio específico del defecto (54, 55).

4.2. Técnicas funcionales

4.2.1. SPECT

La tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) es el método para la obtención de imágenes absolutamente funcionales, es decir, no revelan una lesión orgánica sino un trastorno bioquímico, que pueden variar ciertos estímulos sensoriales, mentales o farmacológicos (Fig. 1).

Los avances en radiofarmacéutica, obteniendo compuestos radioligandos que se pueden utilizar para determinar la fisiología cerebral así como en instrumentos de neuroima-

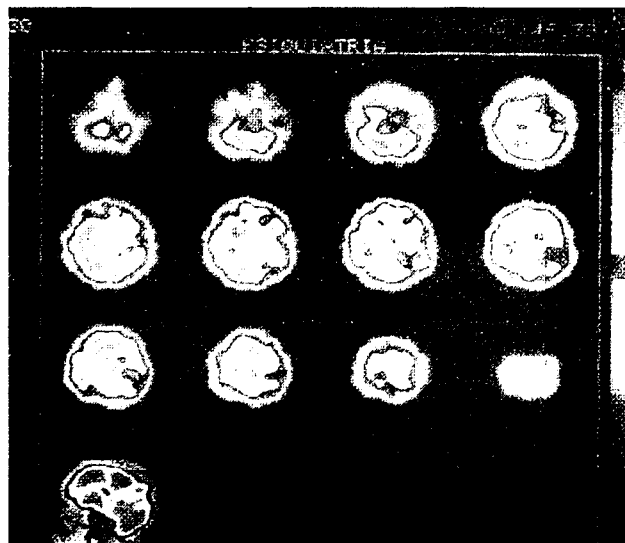


Fig. 1. Imagen obtenida por SPECT de un paciente esquizofrénico.

gen, permiten que la SPECT proporcione unas mediciones relativas del flujo sanguíneo cerebral y de la función de los receptores que suplen eficazmente la tomografía por emisión de positrones (PET) en cuanto a resolución y sensibilidad, con mucho menor coste económico, lo cual la hace más asequible y ampliamente extendido en la clínica.

Se están empezando a usar trazadores que marcan los receptores D2 de la dopamina y están próximos a ser comercializados marcadores de otros neurorreceptores como los H1 de la histamina, mascarínicos del acetilcolina, etc., abriéndose un muy amplio espectro para el diagnóstico de las enfermedades neuronales y mentales, proporcionando por primera vez en la medicina imágenes que ponen de manifiesto hechos bioquímicos que anteriormente eran solamente sospechados o deducidos por los efectos causados por determinados fármacos sobre la sintomatología psíquica; de tal forma que podemos constatar, de forma objetiva, fenómenos mentales que cuantificamos y localizamos, pudiendo evaluar cambios durante la enfermedad y su tratamiento. En su aplicación a pacientes esquizofrénicos se ha encontrado un aumento de captación de HMPAO en ganglios basales y región parieto-temporal habiendo, en ciertos casos, disminución en lóbulos frontales, temporales y parietales e incluso en cerebelo (56, 57).

Con marcadores de receptores D2 de la dopamina, tales como el IMBZ, se ha comprobado disminución en la concentración de estos receptores en cuerpo estriado y región frontal en pacientes no medicados y una disminución aun mayor en pacientes medicados con neurolépticos. Además hay una inversión de la simetría fisiológica interhemisférica, ya que en los controles es menor la captación del hemisferio izquierdo mientras que en los esquizofrénicos, tratados o no, ocurre lo contrario.

4.2.2. PET

Son las siglas que corresponden a la tomografía de emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*). Esta técnica se basa en las posibilidades que ofertan algunos isótopos que emiten positrones (N13, 015, F18, C11). Estos isótopos se pueden incorporar a algunas moléculas como marcadores radiactivos: glucosa, aminoácidos, etc. Estas sustancias se inyectan a los pacientes y a través de escáner específicos para PET son captadas por anillos detectores de radiaciones en sucesivos «cortes» cerebrales. Estas imágenes son analizadas por ordenador mostrando los distintos niveles de actividad metabólica.

Los estudio con técnicas RNM han encontrado reducción del volumen del lóbulo frontal, con un estudio que encuentra reducción de la materia blanca pero no de la materia gris. Sin embargo, las alteraciones en las estructuras del lóbulo frontal no han sido consistentemente informadas. Varios estudios utilizando RNM informan de que no hay diferencias volumétricas entre sujetos esquizofrénicos y controles.

También se ha dicho que los esquizofrénicos muestran alteraciones en otras áreas cerebrales distintas de la corteza prefrontal. Estructuras del lóbulo temporal, tales como la amígdala, el hipocampo, la corteza entorrinal, el giro parahipocámpico, el giro temporal superior, se han mostrado anormales, de forma consistente, en los sujetos esquizofrénicos concretamente el hemisferio izquierdo. Estas estructuras temporales están estrechamente interconectadas con la corteza prefrontal (6).

4.2.3. Cartografía cerebral

Otra técnica de neuroimagen que han caído en un discreto desuso es la cartografía cerebral. Con esta técnica la mayoría de los autores consultados encuentran diferencias

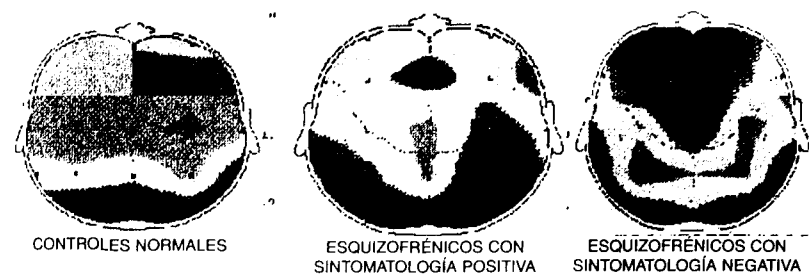


Fig. 2. Imágenes obtenidas por mapeo cerebral en situación de ojos cerrados.

significativas entre los registros de la actividad bioeléctrica cerebral de los pacientes esquizofrénicos y los sujetos normales. Estas diferencias se pueden concretar, en los sujetos esquizofrénicos, por un ritmo alfa más lento, menor asimetría interhemisférica, aumento de la actividad delta frontal y, en ocasiones, de la actividad theta y tendencia al aumento de la actividad beta. Robles, utilizando esta técnica, informó de que los pacientes esquizofrénicos presentan un ritmo alfa más lento con un pico en alfa (9 Hz), más bajo que los controles (10,5 Hz), tienen menor reactividad y muestran hiporeactividad sobre el hemisferio izquierdo, al estar implicados en tareas cognitivas, lo que pudiera implicar que este hemisferio, en este tipo de enfermos, estuviese continuamente activado; apreciando este hallazgo, fundamentalmente, en aquellos que presentan sintomatología predominantemente positiva. Concluyendo que los pacientes esquizofrénicos muestran menor maduración bioeléctrica cerebral que los controles, que puede deberse a falta de maduración, deterioro bioeléctrico cerebral causado por la enfermedad o efecto de la medicación neuroléptica (6).

4.3. Correlatos clínicos de las anomalías estructurales

4.3.1. TAC

Shelton y Weinberger (53) informan que en la mayor parte de las anomalías encontradas en los estudios realizados por TAC en pacientes con esquizofrenia no correlacionan con variables tales como la edad, el tiempo de tratamiento con neurolépticos, duración de la enfermedad o tiempo total de hospitalización.

En general se observa que las lesiones tienden a localizarse en sistema límbico y sus conexiones corticales, especialmente del hemisferio dominante, y que esta patología se correlaciona con la sintomatología negativa (58).

La atrofia cerebral, especialmente el ensanchamiento del tercer ventrículo, no parece correlacionar con la severidad de la enfermedad (59), sino que correlaciona con otras medidas clínicas tales como déficits cognitivos (60-66), ajuste premórbido pobre (67), resultados pobres (68-70), desempleo continuo (71, 72), unos cuantos síntomas positivos (alucinaciones, delirios, agitación, etc.) (22, 73) y una pobre respuesta a los neurolépticos (73-77).

Farmer y cols. (78) encuentran, al contrario que otros autores, que el agrandamiento ventricular está correlacionado con pacientes que presentan sintomatología de primer orden de Schnelder.

Como crítica a estos estudios tenemos a Bankier (79), que en una muestra de 43 pacientes esquizofrénicos crónicos tan sólo encuentra anomalías en el tercer ventrículo en el 14% de ellos. Tampoco encuentra diferencias significativas en los test psicológicos de estos pacientes con o sin tamaño anormal del tercer ventrículo, concluyendo que la demencia esquizofrénica no está relacionada con el tamaño ventricular.

Hoy día, parece bien sentado que algunos esquizofrénicos, cuyo porcentaje resulta difícil de evaluar (entre el 3 y el 38% dependiendo de los estudios), presentan un ensancha-

miento de los ventrículos laterales, a veces asociado a un ensanchamiento de los surcos corticales (80), sin que se haya podido comprobar ninguna correlación clínica (81). Efectivamente hay autores (82, 83) que no pueden establecer ninguna correlación entre atrofia y síndrome deficitario, síndrome productivo, presencia de trastornos cognitivos o la duración y gravedad de la enfermedad.

¿Cuál podría ser el motivo de esta dilatación de los ventrículos laterales, no específica y no asociada específicamente a la enfermedad? No se excluye que pueda deberse a alcoholismo, mala nutrición o a complicaciones obstétricas, que suelen ser frecuentes (80, 83, 84).

De este modo, todos estos estudios nos proporcionan un apoyo enorme a la extendida creencia de la patología cerebral en los esquizofrénicos. Incluso tenemos estudios *post-mortem* que nos refieren alteraciones histopatológicas en estructuras límbicas periventriculares y diencefálicas (85, 86).

Sin embargo, los hallazgos realizados por medio de técnicas de tomografía axial computerizada no son específicos de la esquizofrenia y se pueden encontrar en otras enfermedades psiquiátricas.

En un interesante estudio de Johnstone y cols. (66) llegan a las conclusiones siguientes: al menos algunos de los cambios estructurales que se producen en los cerebros de los esquizofrénicos se producen cuando el cerebro está todavía desarrollándose. La edad de aparición de la enfermedad es pues un importante determinante de los déficit sociales e intelectuales de estos pacientes y es relevante para la relación que existe entre estructura cerebral y déficit cognitivos.

4.3.2. RMN

Los estudios más recientes (87) sobre la esquizofrenia utilizando test neuropsicológicos y medidas de la función fi-

siológica han encontrado alteraciones localizadas en la porción prefrontal del lóbulo frontal (prefrontal dorsolateral —déficits ejecutivos—; orbitofrontal —alteraciones en la personalidad—). Los esquizofrénicos muestran déficit cognitivos y conductuales que están frecuentemente asociados con daño del lóbulo frontal tales como déficit de ejecución en el test de Wisconsin (WCST), alteraciones en los movimientos oculares, déficit en la ejecución de la memoria espacial de trabajo. Estas tareas se conoce se deterioran por lesiones prefrontales en monos y por síntomas defectuales tales como deterioro en la planificación de actividades, razonamiento abstracto, atención, capacidad de *insight*, juicio e impulso disminuido.

Los hallazgos de anomalías, tanto en las áreas frontales como temporales, nos permite posibilidades teóricas para explicar la correspondencia entre las anomalías cerebrales y los síntomas esquizofrénicos. Si sólo se encontrasen las alteraciones en tan sólo un área cerebral permitiría explicar los síntomas positivos o negativos (88). Por ejemplo, las anomalías en las áreas prefrontales se ha sugerido que contribuyen a la producción de la sintomatología negativa. Dada la extensión y la complejidad de la conectividad prefrontal con las estructuras temporales es también posible que las anomalías funcionales y/o estructurales en cada región pudieran ser secundarias a una disfunción más severa o primaria de la otra región.

De hecho, las estructuras frontales y temporales forman una sistema funcional muy unido tanto en sujetos controles como en esquizofrénicos (89, 90). Un proceso patológico que afecte a las estructuras temporales también puede afectar a las áreas corticales prefrontales de un modo paralelo.

El que haya investigadores que no han encontrado reducciones de volumen prefrontal en los esquizofrénicos, puede parecer que entra en contradicción con las disfunciones prefrontales que aparecen en los test neuropsicológicos y en los estudios de activación funcional (91-94). Sin em-

bargo, estos datos pueden ser consistentes cuando se toman en consideración las interacciones funcionales existentes entre las distintas áreas cerebrales. Cuando comparamos las alteraciones de la corteza prefrontal con la temporal en esquizofrénicos es importante tener claro la significación de los hallazgos desde los test neuropsicológicos, las medidas de activación fisiológica, las medidas morfológicas y qué implicación tienen en la función cerebral (95-103). Las anomalías estructurales, incluyendo la pérdida celular, en el lóbulo temporal pueden llevar a la desconexión entre las áreas temporales y frontales, con las consiguientes consecuencias estructurales y funcionales sobre la corteza prefrontal. También es posible que las anomalías estructurales en el lóbulo temporal puedan conducir a anomalías funcionales en la corteza prefrontal sin defectos significativos funcionales, estructurales y/o químicos en la corteza prefrontal. Por ejemplo, durante la ejecución de tareas que incluyan algún componente de memoria, y así presumiblemente active las áreas temporales medias, es posible que un fallo o una disfunción de las estructuras temporales provoque activación, o activación aberrante, en las áreas prefrontales.

Se cree que el hipocampo y las estructuras relacionadas del lóbulo temporal son importantes en el almacenamiento, retirada de información y consolidación de la memoria en las áreas corticales. La porción dorsolateral de la corteza prefrontal se piensa que está implicada en el mantenimiento de las representaciones de la memoria de trabajo. La memoria de trabajo puede contar en la representaciones de memoria establecidas y procesadas en el sistema hipocampal (hipocampo y estructuras relacionadas) y si se produce un fallo o un mal funcionamiento en el sistema hipocampal puede resultar que se produzca una carencia de activación normal de la corteza prefrontal durante la ejecución de la tarea a realizar.

Por tanto, es conveniente y necesario diferenciar aquellas anomalías funcionales que surgen directamente de los de-

fectos fisiológicos intrínsecos, de aquellas otras provocadas por un fracaso precoz del procesamiento de la información en otras áreas.

Las estructuras temporales izquierdas que se han informado como anormales en los sujetos esquizofrénicos (hipocampo, amígdala, giro parahipocampal y giro temporal superior) se piensa que están implicadas en la memoria verbal y en procesamiento del lenguaje (104-108). Una disfunción del sistema de memoria verbal en forma de activación aberrante o sobreactivado puede provocar síntomas tales como trastornos del pensamiento y alucinaciones verbales (109).

¿Qué conclusiones podemos extraer sobre correspondencia entre las áreas cerebrales y los síntomas? Hay varias posibilidades de interpretación de las investigaciones realizadas hasta la fecha, y se necesitan estudios posteriores para realizar conclusiones firmes. Sin embargo, una posibilidad que puede ser tenida en consideración es que las alteraciones funcionales y/o estructurales del lóbulo frontal puede ser secundarias a anomalías estructurales en las áreas temporales en aquellos sujetos que presentan síntomas positivos, y que los síntomas positivos emergen primariamente de alteraciones del lóbulo temporal.

En conjunción con este punto de vista, tenemos al menos dos posibilidades para intentar explicar la etiología de los síntomas negativos. Pueden emerger de la disfunción cortical prefrontal o, alternativamente, algunos síntomas negativos pueden ser una consecuencia secundaria de los síntomas positivos; no hay evidencia que los síntomas negativos emerjan directamente de la patología del lóbulo temporal.

De acuerdo con esa primera posibilidad, se ha enfotizado la hipótesis de que las anomalías prefrontales son la fuente de los síntomas negativos. Por ejemplo, hay evidencia que los déficit de activación prefrontal se aprecian sólo en los pacientes con sintomatología negativa. La ausencia de reducción de volumen prefrontal en pacientes con síntomas positivos es consistente con esta hipótesis (110).

4.3.3. PET y SPECT

Las funciones corticales prefrontales en esquizofrénicos también se han medido utilizando índices fisiológicos tales como el fluido del líquido cefalorraquídeo y glucosa medidas por xenón 133, PET y SPECT. La literatura ha sido inconsistente, con algunos estudios que informan de hipofrontalidad, algunos afirman no encontrar alteraciones frontales e incluso al menos un estudio informa de sobreactivación frontal que sólo puede ser detectada durante la ejecución de tareas tales como el Wisconsin, que activan la corteza frontal.

5. ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS

Admitimos que la esquizofrenia es un trastorno cerebral, y la variedad de síntomas experimentados es el resultado de la función alterada en las diferentes zonas cerebrales. Los lóbulos frontales parecen tener la clave de muchas funciones cognitivas. Recientes investigaciones indican que otras estructuras subcorticales también pueden estar implicadas. Las neuronas dañadas localizadas en estas zonas cerebrales interfieren en la transmisión de información de una zona cerebral a otra, produciendo un desequilibrio químico, y provocan el deterioro cognitivo. Algunos de estos hipotéticos mecanismos incluyen la incapacidad de distinguir entre información relevante e irrelevante (defectos de filtrado), resultado una sobrecarga de información (sobreactivación), fallos en la memoria de trabajo para trabajar con información tal como realizar cálculos aritméticos sencillos, problemas en pasar de un tema a otro, y déficit en el reconocimiento e interpretación de las señales sociales en la interacción. Cameron utiliza el término «sobreinclusión» para describir la tendencia de los esquizofrénicos a incluir elementos irrelevantes en su pensamiento, y Payne y colaboradores relacio-

nan la esquizofrenia con el deterioro de un hipotético filtro, lo que explicarla los síntomas cognitivos. Incluso más, para McGhie y Chapman, el déficit atencional va a constituir el síntoma nuclear de la esquizofrenia. Los trastornos perceptivos y del pensamiento serían secundarios a esta anomalía atencional.

Hemos hecho una afirmación casi categórica de que la cognición se altera en la esquizofrenia. Sin embargo, hay controversias y reflexiones acerca de ello. Las controversias se hacen evidentes desde la revisión histórica del concepto de esquizofrenia. En primer lugar, los psiquiatras pioneros, tales como Kraepelin y Bleuler, creían que la esquizofrenia, después de un período de tiempo, provocaba deterioro cognitivo. Posteriormente, otros psiquiatras han visto la esquizofrenia desde una perspectiva distinta, y la describen en términos de pensamientos distorsionados (delirios) y alteraciones perceptivas (pseudoalucinaciones) sin que estén implicadas las funciones cognitivas. Actualmente, hemos retomado la hipótesis de que la esquizofrenia se asocia frecuentemente con alteraciones cognitivas; no obstante y como hemos referido al principio de este trabajo, los criterios diagnósticos actuales, DSM-IV y CIE-10, enfatizan los rasgos psicóticos (alucinaciones y delirios), en detrimento de las alteraciones cognitivas que deberían ser cruciales para el diagnóstico de esquizofrenia.

La relación que pueda existir entre los trastornos cognitivos y otros síntomas esquizofrénicos no se comprende claramente en la actualidad. Se ha observado que algunas personas experimentan los problemas cognitivos mucho antes de desarrollar los síntomas positivos, mientras que otras adquieren el deterioro cognitivo después del primer episodio y en las recaídas posteriores. La aparición de alteraciones cognitivas, de forma general, augura un pronóstico desfavorable a largo plazo.

También hay dos reflexiones que recordar. En primer lugar, hay una gran variabilidad en la ocurrencia de estos di-

ferentes clases de síntomas. Algunas personas sólo experimentan los síntomas positivos, mientras que otras pueden tener más síntomas negativos, y una pequeña proporción de individuos afectados desarrollan problemas cognitivos. La mayoría de personas diagnosticadas de esquizofrenia experimentan sólo pequeñas alteraciones cognitivas, mientras que un pequeño grupo en una proporción de un sujeto cada cinco parecen mostrar déficit cognitivos más severos.

Los síntomas cognitivos de más frecuente queja entre los sujetos esquizofrénicos son la dificultad de concentración y los problemas de memoria.

Hay otros aspectos que aún no están los suficientemente claros. En primer lugar, no sabemos si hay trastornos cognitivos específicos (marcadores) de la esquizofrenia, ya que podemos observarlos en otras enfermedades. En segundo lugar, tampoco está claro la progresión de los síntomas cognitivos en la esquizofrenia: ¿empeoran con el tiempo? En tercer lugar sería conveniente desarrollar un método que identificara a aquellos sujetos que son más propensos a desarrollar más trastornos cognitivos que otros, con la finalidad de diseñar estrategias preventivas. En cuarto lugar, sería conveniente delimitar mejor cuáles son las áreas cerebrales implicadas.

La alteración de la corteza prefrontal limita de forma significativa la capacidad para representar y mantener la información contextual necesaria para dirigir la conducta en la realización de una tarea específica (componentes específicos de la memoria de trabajo). Barch y cols. sostienen la hipótesis de que los trastornos en el procesamiento contextual/memoria de trabajo contribuyen a la alteración del lenguaje en esta enfermedad. Sus investigaciones sobre los déficit cognitivos y del lenguaje en la esquizofrenia posibilitan un papel central para la disfunción de la corteza prefrontal y la disfunción dopaminérgica en esta enfermedad. Se ha hipotetizado que la reducción de la actividad de la corteza prefrontal, debido a una reducción en el tono dopaminérgico,

desempeña un papel primordial en los déficit de memoria de trabajo en la esquizofrenia. Incluso más, hay datos recientes que demuestran que determinados niveles del tono dopaminérgico en la corteza prefrontal son necesarios para mantener esta función cognitiva (111).

Una aproximación cognitiva al estudio de los síntomas positivos sugiere que las alucinaciones y el delirio son el resultado de la atribución del paciente de sus propias acciones a un agente externo (112). Este error es debido a una incapacidad para distinguir entre acontecimientos externos y los cambios perceptivos causados por sus propias acciones. La base de este error puede ser una desconexión funcional entre las áreas frontales que tienen que ver con la conducta y las áreas posteriores que tienen que ver con la percepción.

Los síntomas esquizofrénicos positivos ofrecen una ilustración llamativa de una alteración de la conciencia de acción (113). Estos síntomas hacen pensar que exista una disociación entre el contenido de la conciencia de acción (la conducta) y la experiencia consciente de propiedad de los actos personales. Estas creencias falsas llevan a un sentimiento de despersonalización causado por deterioro de la atribución de eventos a la realidad externa o interna, y por consiguiente la confusión entre la distinción del yo y del mundo externo (114). En el caso de alucinaciones auditivas, los pacientes oyen voces que se experimentan como surgidas de una fuente externa a ellos (115). En el caso de otros síntomas positivos como la inserción de pensamiento, delirio de control, y delirio de referencia, los pacientes también declaran ser manejados por intenciones o acciones extrañas, como si una fuerza externa controlara su conducta (116).

Aunque a veces se han atribuido los síntomas positivos de la esquizofrenia a problemas mnésicos o perceptivos (117), la idea de que pertenecen al terreno de la conducta, y que se relacionan con el deterioro del sentido de autoatribución de las conductas generadas por el propio sujeto, se apoya por argumentos clínicos y experimentales consis-

tes. Por ejemplo, se relacionan las alucinaciones verbales con la producción del discurso por los propios pacientes que tienden a interpretar mal su propio discurso interno (118-120). También se ha comprobado con técnicas PET que la actividad del cerebro de los esquizofrénicos durante las alucinaciones verbales es similar a lo que se puede observar durante la producción del discurso interno e imágenes verbales auditivas en los sujetos normales (121-125). Estos datos apoyan la idea que el deterioro en pacientes, que informan oír voces que proceden de una fuente externa, refleja la pérdida de conciencia de su propia producción del discurso.

A este respecto, Cahill y Frith (126) examinaron el efecto de *feedback* distorsionado en la percepción de los pacientes de su propia voz. Durante la fase aguda de la enfermedad, los pacientes informaron que oían hablar a otra persona cuando ellos hablaban. Esta tendencia a atribuir su propia voz a otra persona correlacionó significativamente con la severidad de sus delirios en el momento de realización del experimento.

Finalmente, la inadecuada atribución de acción en la esquizofrenia se volvió a examinar de forma sistemática en un nuevo experimento (127). En este experimento, los pacientes esquizofrénicos tendían a sobreatribuirse a ellos las acciones que eran realizadas por otros. Esta conducta podría corresponder a un trastorno del proceso de la comparación, tal que se interpretarían los efectos de las acciones de los otros a través de las intenciones del yo. La consecuencia de esta mala interpretación sería que los eventos externos se ven como el resultado esperado de la conducta propia. Este tipo de errores por sobreatribución es una exageración de lo que se observa en los sujetos normales que, según Nielsen (128) y Daprati y cols. (127), también se atribuyen las acciones que son realizadas por otros cuando los estímulos se les presentan en condiciones ambiguas.

La conciencia de acción, específicamente cuando es considerada respecto a la experiencia del yo y la percepción de

los otros, implica el funcionamiento de una gran red nerviosa. Varios autores han resaltado que la representación consciente de una acción realizada por uno mismo y la observación de una acción ejecutada por otra persona comparten mecanismos estructurales y funcionales comunes (129, 130).

5.1. *Sobrepasando las fronteras de los lóbulos frontales*

La red cortical anterior para la representación de acciones no se limita obviamente a las áreas prefrontales. El hecho que esta red parezca estar ampliamente distribuida indica que funciones como la agencia (acción) o autoconciencia (toma de conciencia del yo) no puede asignarse a una localización única, aun cuando el área implicada parezca que cumpla el criterio para semejante función, en términos de cadificación multimodel, de integración espacial y temporal, etc. La solución a este problema sería fraccionar entidades amplias (constructos) en elementos más operativos, y entonces relacionar estos elementos con funciones corticales específicas. Un buen ejemplo de esta aproximación puede encontrarse en el estudio por Spence y cols. (131), examinaron la actividad cortical (usando el PET) en los pacientes esquizofrénicos con experiencia de delirio de control. Durante el examen, a los pacientes se les exigió mover *joystick* voluntariamente, seleccionando libremente la dirección del movimiento. La mayoría de ellos informó experiencias vividas de delirio de control cuando realizaban la tarea motora. La activación del cerebro se encontró aumentada en una red cortical que incluía la corteza promotora izquierda y el lóbulo parietal inferior derecho y el *gyrus* angular, al nivel de áreas 40 y 39. Este experimento puede servir de ejemplo de cómo reducir entidades amplias a unidades funcionales más regulares.

5.2. *Reacciones al estrés y esquizofrenia*

La esquizofrenia no es solamente una enfermedad cognitiva, los pacientes también sufren trastornos en el procesamiento emocional y en sus reacciones a acontecimientos estresantes. Las investigaciones sobre emoción y estrés en la esquizofrenia tienden a ir independientes a las investigaciones sobre la cognición. Sin embargo, se ha observado la importante influencia que se produce sobre las tareas cognitivas cuando los pacientes se enfrentan con emociones intensas o estímulos estresores. Esto no debe resultarnos extraño dado que el sistema dopaminérgico ha sido implicado en la respuesta al estrés, así como en el funcionamiento cognitivo. La hipótesis de trabajo es que el funcionamiento cognitivo en pacientes esquizofrénicos es particularmente susceptible a las alteraciones producidas por los cambios emocionales o las situaciones estresantes debido a un ya vulnerable sistema dopaminérgico.

6. HACIA UNA NEUROPSICOBIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es un estado de enfermedad mental exclusivamente humano y su modelo de enfermedad tiene que ser necesariamente complejo y multifactorial. Debemos considerar tanto los factores del neurodesarrollo como los procesos de desarrollo psicológico que incluyen el aprendizaje y la interacción social.

La neurobiología de la esquizofrenia surge de las investigaciones sobre las alteraciones cerebrales de estos pacientes, ya sean estructurales o funcionales, así como de las alteraciones neuropsicológicas ya citadas.

La esquizofrenia es un proceso dinámico. Cualquier intento de explicación de los trastornos cognitivos en la esquizofrenia tiene que considerar su marcada heterogeneidad.

Esta heterogeneidad no está sólo en el grado de deterioro sino también en los patrones de déficit de ejecución (132). Se puede resumir el trastorno cognitivo como un desequilibrio de los procesos cognitivos más complejos a los más elementales y de los más elementales a los más complejos.

La experiencia (percepción) y la producción (función motora) de patrones y conexiones se basa en el conocimiento de regularidades, las cuales se representan en los esquemas cognitivos. Las representaciones esquemáticas permiten un procesamiento rápido y automático. El estado psicótico agudo se caracteriza por una alteración de estas funciones de control preatencional del contexto. Los fragmentos que entran en el conocimiento no son predichos o esperados, y de este modo crean la sensación de sobrecarga de información y se traducen en síntomas psicóticos tales como distorsiones perceptivas e incoherencia. Muchas alucinaciones parecen basarse en la elaboración de estímulos ambiguos que llegan a la conciencia independientes del contexto.

Delirios y alucinaciones (síndrome de distorsión de la realidad) son manifestaciones secundarias. La génesis del delirio puede explicarse al menos por dos grandes mecanismos, y probablemente más. En primer lugar, son intentos de comprender las experiencias directas de la desorganización cognitiva, tales como el bloqueo del pensamiento o la pérdida del control sobre el propio pensamiento (133). En segundo lugar, los estímulos y pensamientos irrelevantes atraen la atención a causa de la carencia de control contextual (134). Estas experiencias consiguen una importancia inmerecida y generan una vía de creencias irracionales. Este proceso es estimulado por la conciencia compensatoria hipertrofiada y es fortalecida por los mecanismos cognitivos primitivos o sesgos que están universalmente activos en la mente humana (135).

El delirio puede ser comprendido como un mecanismo de control compensatorio de arriba-abajo, a veces en la forma de una residencia hiperconsciente en el propio espacio

mental. Las alucinaciones, que a menudo son provocadas por estímulos ambiguos, tienen también las características de una sobre-reacción hiperconsciente de arriba-abajo, un sobrante de significación. Se puede decir que delirios y alucinaciones representan un destacado de pseudoirracionalidad, como aplicación de la muy humana tendencia a mantener el control cognitivo en situaciones confusas por la importancia del significado.

A menudo se ignora que los mecanismos esquizofrénicos son variables y cambian con el curso del tiempo. Los mecanismos de control hiperconsciente se oponen a la agobiante influencia de las impresiones fragmentarias que el enfermo vive durante el episodio psicótico agudo. Sin embargo, estos mecanismos de control están demasiado polarizados y exigen demasiado esfuerzo para ser utilizados durante mucho tiempo. Se produce una sobrecarga en la red cognitiva y la tensión mental recurrente conduce de forma inevitable a la extenuación y al agotamiento.

La sobre-reatividad se vuelve entonces en hiporreatividad y la hiperprosexia en hipoprosexia. Este desarrollo tiene las características de un fracaso energético en encontrar los requerimientos básicos necesarios en el procesamiento de la información, pero hay también un proceso inhibitorio protector apuntando a una reducción de las demandas cognitivas y en prevención de una sobrecarga. Clínicamente esto se reconoce como el desarrollo del síndrome negativo o de pobreza psicomotora.

La heterogeneidad de la ejecución cognitiva es una fuente importante de variabilidad en pacientes con esquizofrenia. Su deterioro cognitivo viene referido al estadio de su enfermedad y va a depender de las características individuales. En cada sujeto, los distintos mecanismos cognitivos se entrelazan con los estilos conductuales, con las dimensiones de personalidad y con los mecanismos de afrontamiento cognitivos, emocionales y conductuales. Muchas alteraciones conductuales son estrategias adaptativas para afrontar los déficit

cognitivos. Estas conductas crean la estructura de la superficie multiforme de la esquizofrenia y puede desarrollar nuevos y problemas secundarios. Pero esta variabilidad no debe distraernos de las similitudes básicas en los procesos que la componen así como en el resultado global. Las expectativas basadas en la comprensión del contexto actual son fundamentales para la conducta del ser humano. La psicosis esquizofrénica es un fallo en el uso del contexto cognitivo y como resultado cada síndrome esquizofrénico es un fallo de la autoregulación cognitiva (136).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. *DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (versión electrónica). Barcelona: Masson, 1995.
2. *CIE 10 (décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades). Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Madrid: Meditor, 1992.
3. BLEUIER, E.: *Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke, 1911.
4. TSUANG, M. T.; STONE, W. S., y FARAONE, S. V.: «Toward reformulating de diagnosis of schizophrenia». *Am. J. Psychiatry*, 2000; 157: 1041-1050.
5. MEELH, P. E.: «Schizotexia, Schizotypy, Schizophrenia». *Am. Psychol.*, 1962; 17: 827-838.
6. ROBLES, J. I.: «Psicofisiología de los procesos cognitivos en las esquizofrenias» (tesis doctoral no publicada). Madrid: UCM, 1994.
7. CHAPMAN, L. J., y CHAPMAN, J. P.: *Disordered thought in schizophrenia*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice Hall, 1973.
8. MAGARO, P. A.: «Schizophrenia». En: S. M. Turner y M. Hersen (eds.), *Adult psychopathologie and diagnosis*. Nueva York: Wiley, 1984.
9. NEALE, J. M., y CROMWELL, R. L.: «Attention and schizophrenia». En: B. Maher (ed.), *Progress in experimental personality research*. Londres: Academic Press, 1970; vol. 5.
10. REY ARDID: «El peritaje psiquiátrico en los brotes agudos esquizofrénicos». En: *Symposium de Psiquiatría Forense*. Madrid: CSIC, Departamento de Investigaciones Psiquiátricas, 1958.
11. MAGARO, P. A.: *Cognition in schizophrenia and paranoia*. Hillsdale, N.J.: Erlbaum, 1980.
12. RUIZ DE VARGES, J. M.: *Esquizofrenia: un enfoque cognitivo*. Madrid: Alianza Ed., 1987.
13. STREUSS, M. E.: «Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia». *Schizopb. Bull.*, 1993; 19 (2): 215-231.
14. BERZE, J.: «Die primäre Insuffizienz der psychischen Aktivität». Leipzig, 1914.
15. MAUZ: *El pronóstico de las psicosis endógenas*. Madrid: Ed. Morata, 1981.
16. MIRA Y LÓPEZ, E.: *Manual de Psiquiatría*. Buenos Aires: Ed. Ateneo, 1943.
17. HUGHLINGS-JACKSON, J.: *Selected writings*. Londres: Hodder & Stoughton, 1931.
18. CROW, T. J.: «Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine». *Br. Jour. Psych.*, 1980; 137: 383-386.
19. CROW, T. J.: *Schizophrenia*. Londres: Academic Press, 1982.
20. CROW, T. J.: «The two-syndrome concept: Origins and current status». *Schizophrenia Bulletin*, 1985; 11: 471-485.
21. CROW, T. J.: «Two syndromes of schizophrenia as one pole of the continuum of psychosis: A concept of the nature of the pathogen and its genomic locus». En: F. A. Hen y L. E. Delisi (eds.), *Handbook of Schizophrenia*. Amsterdam: Elsevier, 1987; vol. 2.

22. ANDREASEN, N. C.: «Negative Symptoms renia: Definition and Reliability». *Arch. Gen. Psych.*, 1982; 39: 784-788.
23. ANDREASEN, N. C.; OLSEN, S. A.; DENNERT, J. W., *et al.*: «Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms». *Am. J. Psychiatry*, 1982; 139: 297-302.
24. FERNÁNDEZ DE OCHOA, E., y VÁZQUEZ VALVERDE, C.: «Modelo de vulnerabilidad y esquizofrenia». *Monografías de Psiquiatría*, enero-febrero 1989; 1: 3-8.
25. NUECHTERLEIN, K. H., y DAWSON, M. E.: «A Heuristic Vulnerability/Stress modal of schizophrenic episodes». *Schizophr. Bul.*, 1984.
26. SANTOS, J. L., e HIDALGO, I. : «Esquizofrenia: Aspectos etiopatogénicos». En: J. L. Ayuso y J. A. Cabranes (eds.), *Psiconeuroendocrinología*. Madrid. Editorial Universidad Complutense, 1988.
27. RAGIN, N.; SCHACHTER, J.; ELMER, E.; PREISMA, R.; BOWES, A. E., y HARWAY, V.: «Infants and children at risk for schizophrenia». *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 1975; 14: 150-177.
28. WREDE, G.; MEDNICK, S. A.; HUTTUNEN, M. O., y NILSSON, G. G.: «Pregnancy and delivery complications in the births of an unselected series of Finnish children with schizophrenic mothers». En: N. F. Walt, J. E. Anthony, L. C. Wynne y J. E. Rolf (eds.), *Children at High Risk for Schizophrenia: A Longitudinal Perspective*. Nueva York, N.Y.: Cambridge University Press, 1984; pp. 515-525.
29. GOODMAN, S. H.: «Emory University Project on Children of Disturbed Parents». *Schizophrenia Bulletin*, 1987; 13 (3): 411-423.
30. MCNEIL, T. F., y KAIJ, L.: «Swedish High-Risk Study: Sample characteristics at age 6». *Schizophrenia Bulletin*, 1987; 13 (3): 373-381.
31. SAMEROFF, A.; SEIFER, R.; ZAX, M., y BAROCAS, R.: «Early indicators of developmental risk: Rochester Longitudi-

- nal Study». *Schizophrenia Bulletin*, 1987; 13 (3): 383-394.
32. OLIN, M. A., y MEDNICK: *Schizophrenia Bulletin*, 1996; 22 (2): 223-240.
33. HALIM, V.; SÉLLER, P.; DAUMEL, M.; FOUSSARD, N.; DUMAS, P.; DALERY, J., y D'AMATO, T.: «Vuinerability to schizophrenia: neuropsychological performance and schizotypal personality traits». *Encephale*, 2001 Mar-Apr; 27 (2): 173-179.
34. OFFORD, D. R., y CROSS, L. A.: «Behavioral antecedents of adult schizophrenia». *Archives of General Psychiatry*, 1969; 21: 267-283.
35. WATT, N. F. «Longitudinal changas in the social behavior of children hospitalizad for schizophrenia as adults». *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 1972; 155: 42-54.
36. WATT, N. F.: «Patterns of childhood social development in adult schizophrenics». *Archives of General Psychiatry*, 1978; 35: 160-165.
37. WATT, N. F.; GRUBB, T.W., y ERLEMNEYER-KIMLING, L.: «Social, emotional, and intellectual behavior at school among children at high risk for schizophrenia». *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1982; 50: 171-181.
38. WATT, N. F., y LUBENSKY, A. W.: «Childhood roots of schizophrenia». *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1976; 44: 363-375.
39. SCHWARTZMAN, A. E.; LEDINGHAM, J. E., y SERBIN, L. A.: «Identification of children at risk for adult schizophrenia: A longitudinal study». *International Review of Applied Psychology*, 1985; 34: 363-380.
40. KOHLBERG, L.; RICKS, D., y SNAREY, J.: «Childhood development as a predictor of adaptation in adulthood». *Genetic Psychological Monographs*, 1984; 110: 91-172.
41. MELTZER, H. Y.: «Biological studies in schizophrenia». *Schizophrenia Bulletin*, 1987; 13: 77-111.

42. MURRAY, R. M., y LEWIS, S. W.: «Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?». *Br. J. Psychiatry*, 1987; 295: 681-682.
43. MURRAY, R. M.: «Neurodevelopmental schizophrenia: the rediscovery of dementia praecox». *Br. J. Psychiatry*, 1994; 165: 6-12.
44. MURRAY, R. M., y CERVILLA, J. A.: «Esquizofrenia por neurodesarrollo anormal: voces del pasado». *Archiv. Neurobiol.*, 1996; 59: 225-235.
45. WEINBERGER, D. R.: «Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1987; 44: 660-669.
46. «Cambios Cerebrales progresivos detectados en la manifestación infantil de la esquizofrenia (NIH)». Jües Asher, 14 octubre 1997.
47. ZAHN, T. P.; JACOBSEN, L. K.; GORDON, C. T.; MCKENNA, K.; FRAZIER, J. A., y RAPOPORT, J. L. «Autonomic nervous system markers of psychopathology in childhood onset schizophrenia». *Archives of General Psychiatry*, 1997; 54 (10): 904-912.
48. RAPAPORT, ??, *et al.*: «An fMRI Study of Discourse Coherent in Childhood Schizophrenia». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1999; 56: 649.
49. FRISTON, K. J.: «Hipótesis de la desconexión» *Schizophrenia Research*, 1998 Mar; 10; 30 (2): 115-125.
50. CHUA, S. E., y MURRIA, R. M.: «The neurodevelopmental theory of schizophrenia: evidence concerning structure and neuropsychology». *Ann. Med.*, 1996 Dec; 28 (6): 547-555.
51. HAUG, J. O.: «Pneumoencephalographic studies in mental disease». *Acta Psych. Stand.* 1962; 165 (supl.): 1-114.
52. JOHNSTONE, E. C.; CROW, T. J.; FRITH, C. D., *et al.*: «Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia». *Lancet*, 1976; 2: 924-926.
53. SHELTON, R. C., y WINBERGER, D. R.: «Computerized tomography in schizophrenia: a review and synthesis». En: H. A. Nasrallah y D. R. Weinberger (eds.), *Handbook of Schizophrenia*, vol. 1: *The Neurology of Schizophrenia*. Amsterdam: Elsevier, 1986.
54. LYON, K.; WILSON, J.; GOLDEN, C. J., *et al.*: «Effects of long-term neuroleptic use on brain density». *Psychiatry Res.*, 1981; 5: 33-37.
55. GOLDEN, C. J.; GRABER, B.; COFFMAN, J., *et al.*: «Structural deficits in schizophrenia: identification by tomographic scan measurements». *Arch. Gen. Psych.*, 1981; 38: 1014-1017.
56. KAWESAKI, Y.; SUZUKI, M.; MAEDA, Y.; URATA, K., *et al.*: «Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia. A preliminary report». *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 1992; 241: 195-200.
57. EBERT, D.; FEISTEL, H.; BAROCKA, A.; KASCHKA, W., y MOKRUSCH, T.: «A test-retest study of cerebral blood flow during somatosensory stimulation in depressed patients with schizophrenia and mejor depression». *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 1993; 242: 250-254.
58. PALAMO ÁLVAREZ, T.: «Fenomenología clínica y mecanismos cerebrales de la esquizofrenia». *Monografías de psiquiatría*, 1989; 1: 18-25.
59. SHELTON, R. C.; KARSON, C. N.; DORAN, A. R.; PICKAR, D.; BIGELLOW, L. B., y WEINBERGER, D. R.: «Cerebral structural pathology in schiizophrenia: Evidente for a Selective pretrontal cortical defect». *Am. J. Psychiatry*, 1988; 145: 154-163.
60. JHONSTONE, E. C.; CROW, T. J.; FRITH, C. D., *et al.*: «The dementia of dementia praecox». *Acta Psychiatr Scan.*, 1978; 57: 305-324.
61. DONNELLY, E. F.; WEINBERGER, D. R.; WALDMAN, I. N., *et al.*: «Cognitive impairment associated with morphological brain abnormalities on computed tomography in chronic schizophrenia patients». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1980; 168: 305-308.
62. GOLDEN, C. J.; MOSES, J. A.; ZELAZOWSKI, R., *et al.*: «Cerebral ventricular size and neuropsychological impair-

- ment in young chronic schizophrenics: measurement by the standardized Luria-Nebraska Neuropsychological Battery». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1980; 37: 619-623.
63. GOLDEN, C. J.; MCINNES, W. D.; ARIEL, R. N., *et al.*: «Cross-validation of the ability of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery to differentiate chronic schizophrenics with and without ventricular enlargement». *J. Consult Clin. Psychol.*, 1982; 50: 87-95.
 64. PANDURANGI, A. K.; DEWAN, M. J.; BOUCHER, M., *et al.*: «A comprehensive study of chronic schizophrenic patients, II: biological, neuropsychological, and clinical correlates of CT abnormality». *Acta Psychiatr. Scan.*, 1986; 73: 161-171.
 65. NYMAN, H.; NYBACK, H.; WIESEL, F.-A., *et al.*: «Neuropsychological test performance, brain morphological measures, and CSF monoamine metabolites in schizophrenic patients». *Acta Psychiatr. Scan.*, 1986; 74: 292-301.
 66. JOHNSTONE, E. C.; OWENS, D. G.; BYDDER, G. M.; COLTER, N.; CROW, T. J., y FRITH, C. D.: «The spectrum of structural brain changes in schizophrenia: age of onset as a predictor of cognitive and clinical impairments and their cerebral correlates». *Psychol. Med.*, 1989; 1: 91-103.
 67. WEINBERGER, D. R.; CANNON-SPOOR, E.; POTKIN, S. G., *et al.*: «Poor premorbid adjustment and CT scan abnormalities in chronic schizophrenia». *Am. J. Psychiatry*, 1980; 137: 1410-1413.
 68. WILLIAMS, A. D.; REVELEY, M. A.; KOLAKOWSKA, T., *et al.*: «Schizophrenia with good and poor outcome, II: cerebral ventricular size and its clinical significance». *Br. J. Psychiatry*, 1985; 146: 239-246.
 69. DELISI, L. E.; SCHWARTZ, C. C.; TARGUM, S. D., *et al.*: «Ventricular brain enlargement and outcome of acute schizophreniform disorder». *Psychiatry Res.*, 1983; 9: 169-171.
 70. KOLAKOWSKA, T.; WILLIAMS, A. O.; ARDERN, M., *et al.*: «Schizophrenia with good and poor outcome, early di-

nical features, response to neuroleptics, and signs of organic dysfunction». *Br. J. Psychiatry*, 1985; 146: 229-239.

71. PEARLSON, C. G.; GARBACZ, D. J.; BRESKEY, W. R., *et al.*: «Lateral ventricular enlargement associated with persistent unemployment and negative symptoms in both schizophrenia and bipolar disorder». *Psychiatry Res.*, 1984; 12: 1-9.
72. PEARLSON, C. G.; GARBACZ, D. J.; MOBERG, P. J., *et al.*: «Symptomatic, familial, perinatal, and social correlates of computerized axial tomography (CAT) changes in schizophrenics and bipolars». *J. Ner. Ment. Dis.*, 1985; 173: 42-50.
73. LUCHINS, D. J.; LEWINE, R. R. J., y MELTZER, H. Y.: «Lateral ventricular size, psychopathology, and medication response in the psychoses». *Biol. Psychiatry*, 1984; 19: 29-44.
74. LUCHINS, D. J.; LEWINE, R. J., y MELTZER, H. Y.: «Lateral ventricular size in the psychoses: relation to psychopathology and therapeutic and adverse response to medication». *Schizophr. Bull.*, 1983; 19: 518-522.
75. WEINBERGER, D. R.; BIGELOW, L. B.; KLEINMAN, J. E., *et al.*: «Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia: an association with poor response to treatment». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1980; 37: 11-13.
76. SMITH, R. C.; LARGEN, J.; CALDERON, M., *et al.*: «CT scans and neuropsychological test as predictors of clinical response in schizophrenics». *Schizophr. Bull.*, 1983; 19: 505-509.
77. SCHULZ, S. C.; SINICROPE, P.; KISHORE, P., *et al.*: «Treatment response and ventricular enlargement in young schizophrenic patients». *Schizophr. Bull.*, 1983; 19: 510-512.
78. FARMER, A.; JACKSON, R.; MCGUFFIN, P., y STOREY, P.: «Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia: Consistencies and contradictions». *Br. J. Psychiatry*, 1987; 150: 324-330.

79. BANKIER, R.: «Third ventricle size and dementia in schizophrenia». *Br. J. Psychiatry*, 1985; 147: 241-245.
80. LOTSTRA, F.: «Mecanismos fisiopatológicos de la esquizofrenia». En: J. Mendelewicz, *Avances en Psiquiatría Biológica*. Barcelona: Ed. Masson, S.A., 1992.
81. MARKS, R., y LUCHINS, D.: «Relationship between brain imaging findings in schizophrenia and psychopathology». En: N. Andreasen, *Schizophrenia: positive and negative symptoms and syndromes. Mod. Probl. Pharmacopsychiatry*. 1990; pp. 89-123.
82. PFEFFERBAUM, A.; ZIPURSKY, R.; LIM, K., *et al.*: «Computed tomographic evidence for generalized sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1988; 45: 633-640.
83. PEARISON, G.; KIM, W.; KUBOS, K., *et al.*: «Ventricle-brain ratio, computed tomographic density, and brain area in 50 schizophrenics». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1989; 46: 690-697.
84. LEWIS, S., y MURRAY, R.: «Obstetric complications, neurodevelopment deviance, and risk of schizophrenia». *J. Psychiatry Res.*, 1987; 21: 413-421.
85. NIETO, D., y ESCOBAR, A.: «Major psychoses». En: J. Minkler (ed.), *Pathology of the Nervous System*. Nueva York: McGraw-Hill, 1972.
86. STEVENS, J. R.: «Neuropathology of schizophrenia». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1982; 39: 1131-1139.
87. WIBLE, C. G.; SHENTON, M. E.; HOKAMA, H.; KIKINIS, R.; JOLESZ, F. A.; METCALF, D., y MCCARLEY, R. W.: «Prefrontal Cortex and Schizophrenia: A Quantitative MRI Study».
88. ANDREASEN, N. C.; REZAI, K.; ALLIGER, R.; SWAYZE, V. W.; FLAUM, M.; KIRCHNER, P.; COHEN, G., y O'LEARY, D. S.: «Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia». *Arch. of Gen. Psychiatry*, 1992; 49: 943-958.
89. GOLDMAN-RAKIC, P. S.; SELEMON, L. D., y SCHWARTZ, M. L.: «Dual pathways connecting the dorsolateral prefor-

tal cortex with the hippocampal formation and the parahippocampal cortex in the rhesus monkey». *Neuroscience*, 1984; 12: 719-743.

90. PANDYA, D. N., y YETERIAN, E. H.: «Prefrontal cortex in relation to other cortical areas in rhesus monkey: Architecture and connections». En: H. B. M. Uylings, C. G. Van Eden, J. P. C. De Bruin, M. A. Comer y M. G. P. Feenstra (eds.), *Progress in Brain Research*, 1990; 85: 63-94.
91. BREIER, A.; BUCHANAN, R. W.; ELKASHEF, A.; MUNSON, R. C.; KIRKPATRICK, B., y GELLAD, F.: «Brain morphology and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures». *Archives of General Psychiatry*, 1992; 49: 921-926.
92. GOLDBERG, T. E.; WEINBERGER, D. R.; BERMAN, K. F.; PLISKIN, N. H., y PODD, M.: «Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia?». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1987; 44: 1008-1014.
93. GRAZELIER, J.; SEYMOUR, K.; WILSON, L.; JOLLEY, A., y HIRSCH, S.: «Impairments on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders». *Archives of General Psychiatry*, 1988; 45: 623-629.
94. HOLZMAN, P. S.: «Eye movement dysfunction and psychosis». *Int. Rev. Neurobiol.*, 1985; 27: 197-205.
95. PARK, S., y HOLZMAN, P. S.: «Schizophrenics show spatial working memory deficits». *Arch. of Gen. Psychiatry*, 1992; 49: 975-982.
96. WEINBERGER, D. S.: «Schizophrenia and the frontal lobe». *Trends in Neuroscience*, 1988; 11 (8): 367-370.
97. BERMAN, K. F.; TORREY, E. F.; DANIEL, D. G., y WEINBERGER, D. R.: «Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia». *Arch. of Gen. Psychiatry*, 1992; 49: 927-934.
98. BUCHSBAUM, M. S.; INGVAR, D. H.; KESSLER, R.; WATERS, R. N.; CAPPELLETTI, J.; VAN KAMMEN, D. P.; KING, A. C.;

- JOHNSON, J. J., MANNING, R. G.; FLYNN, R. M.; MANN, L. S.; BUNNEY, W. E. Jr., y SOKOLOFF, L.: «Cerebral glucose metabolism with positron tomography in normals and in patients with schizophrenia». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1982; 39: 251-259.
99. INGVAR, D. H., y FRANZEN, G.: «Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia». *Acta Psychiatr. Scand.*, 1974; 50: 425-462.
100. PAULMAN, R. G.; DEVOLIS, M. D.; GREGORY, R. R.; HERMAN, J. H.; JENNINGS, L.; BONTE, F. J.; NASELLAH, H. A., y RAESE, J. D.: «Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: Dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function». *Biological Psychiatry*, 1990; 27: 377-399.
101. WEINBERGER, D. R.; BERMAN, B. F.; DUNN, S. B.: «Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III: a new concept and evidence for a monoaminergic mechanism». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1988; 45: 609-615.
102. WOLKIN, A.; ANGSTEL, B.; WOLKIN, B.; BRODER, J. D.; WOLKIN, B.; JAEGER, J.; CANCRO, R.; y BUTTERSON, J.: «Low frontal glucose utilization in chronic schizophrenia: a replication study». *Am. J. Psychiatry*, 1988; 145: 251-253.
103. CUGHIORINI, J. M.; GARSTIN, L. S.; SODERBERG, L.; FIDAL, G.; BROWN, G. M.; KAPLAN, R.; LINDSTROM, H.; y SZACHNAR, B.: «Increased frontal and reduced parietal glucose metabolism in acute untreated schizophrenia». *Psychiatry Research*, 1989; 28: 115-121.
104. SQUIRE, L. R., y ZOLA-MORGAN, M.: «The medial temporal lobe memory system». *Science*, 1991; 257: 1500-1506.
105. OLFENDICK, G. A.; CRUTCHFIELD, G.; LITTON, E.; y HALLAND, M.: «Neuronal activity in human lateral temporal cortex related to short-term verbal memory, naming and reading». *Brain*, 1988; 111: 1385-1403.
106. OLFENDICK, G. A.: «Critical organization of language». *Journal of Neuroscience*, 1991; 11: 228-237.
107. PENFIELD, W., y PEROL, P.: «The brain's record of auditory and visual experience: A final summary and discussion». *Brain*, 1963; 86: 596-695.
108. FRISK, V., y MILNER, B.: «The role of the left hippocampal region in the acquisition and retention of story content». *Neuropsychologia*, 1990; 28: 349-359.
109. WIBLE, C. G.; SHENTON, M. E., y MCCARLEY, R. W.: «Do positive symptoms in schizophrenia result from abnormalities of functionally linked temporal lobe structures? A new theory». *Society of Biological Psychiatry Annual Meeting*, Washington, D.C., 1992.
110. SHENTON, M. E.; KIKINIS, R.; JOLESZ, F. A.; POLLAK, S. D.; LEMAY, M.; WIBLE, C. G.; HOKAMA, H.; MARTIN, J.; METCALF, D.; COLEMAN, M., y MCCARLEY, M.: «Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: A quantitative magnetic resonance imaging study». *New England Journal of Medicine*, 1992; 327: 604-612.
111. BARCH, D. M.; CARTER, C. S.; BRAVER, T. S.; MACDONALD, A. W.; SABB, F. W.; NOLL, D. C., y COHEN, J. D.: «Prefrontal cortex and context processing in medication naive first-episode patients with schizophrenia». Submitted to Clinical Cognitive Neuroscience Laboratory.
112. FRITH, C.: «Neuropsychology of schizophrenia, what are the implications of intellectual and experiential abnormalities for the neurobiology of schizophrenia». *Br. Med. Bull.*, 1996 Jan; 52 (3): 618-626.
113. GEORGIEFF, N., y JEANNEROD, M.: «Deconstruction of Self-consciousness in Schizophrenia». Lyon, Francia: Institut des Sciences Cognitives.
114. SCHNEIDER, K.: *Clinical psychopathology*. Nueva York: Grane & Stratton, 1959.
115. CHADWICK, P., y BIRCHWOOD, M.: «The omnipotence of voices. A cognitive approach to auditory hallucinations». *British Journal of Psychiatry*, 1994; 164: 190-201.
116. FRITH, C. D.: *The neuropsychology of schizophrenia*. Hove: Lawrence Erlbaum, 1992.

117. GRAY, J. A.; FELDON, J.; RAWLINS, J. N. P.; HEMSLEY, D. R., y SMITH, A.D.: «The neuropsychology of schizophrenia». *Behav. Brain Sci.*, 1991; 14: 1-84.
118. GOUID, L. N.: «Auditory hallucinations and subvocal speech». *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 1949; 109: 418-427.
119. BICK, P. A., y KINSBOUME, M.: «Auditory hallucinations and subvocal speech in schizophrenic patients». *American Journal of Psychiatry*, 1987; 144: 222-225.
120. DAVID, A. S.: «The neuropsychological origin of auditory hallucinations». En: A. S. David y J. C. Cutting (eds.), *The neuropsychology of schizophrenia*. Hove: Lawrence Erlbaum, 1994; pp. 269-313.
121. CLEGHORN, J. M.; FRANCO, S., y SZECHTMAN, B.: «Towards a brain map of auditory hallucinations». *American Journal of Psychiatry*, 1992; 149: 1062-1069.
122. MC GUIRE, P. K.; SHAH, G. M. S., y MURRAY, R. M.: «Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia». *Lancet*, 1993; 342 (18): 703-706.
123. MC GUIRE, P. K.; SILBERSWEIG, D. A., y FRITH, C. D.: «Functional neuroanatomy of verbal self-monitoring». *Brain*, 1996; 119: 907-917.
124. MC GUIRE, P. K.; SILBERSWEIG, D. A.; WRIGHT, I.; MURRAY, R. M.; FRACKOWIAK, R. S. J., y FRITH, C. D.: «The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations». *British Journal of Psychiatry*, 1996; 169: 148-159.
125. SILBERSWEIG, D. A.; STERN, E.; FRITH, C. D.; CAHILL, C.; HOLMES, A.; GROOTOONK, S.; SEAWARD, J.; MC KENNA, P.; CHUA, S. E.; SCHNORR, L.; JONES, T., y FRACKOWIAK, R. S. J.: «A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia». *Nature*, 1995; 378: 176-179.
126. CAHILL, C., y FRITH, C. D.: «False perceptions or false beliefs? Hallucinations and delusions in schizophrenia». En: J. C. Marshall y P. Halligan (eds.), *Case studies in cognitive neuropsychiatry*. Hove: Erlbaum UK Taylor & Francis 1996.
127. DAPRATI, E.; FRANCK, N.; GEORGIEFF, N.; PROUST, J.; PACHERIE, E.; DALERY, J., y JEANNEROD, M.: «Looking for the agent: an investigation into consciousness of action and selfconsciousness in schizophrenic patients». *Cognition*, 1997; 65: 71-86.
128. NIELSEN, T. I.: «Volition: a new experimental approach». *Scandinavian Journal of Psychology*, 1963; 4: 225-230.
129. DECETY, J.; PERANI, D.; JEANNEROD, M.; BETTINARDI, V.; TADARY, B.; WOODS, R.; MAZIOTTA, J. C., y FAZLO, F.: «Mapping motor representations with PET». *Nature*, 1994; 371: 600-602.
130. RIZZOLATTI, G.; FADIGA, L.; MATELLI, M.; BETTINARDI, V.; PAUIESU, E.; PERANI, D., y FAZLO, F.: «Localization of grasp representations in humans with PET. 1. Observation versus execution». *Experimental Brain Research*, 1996b; 111: 246-252.
131. SPENCE, S. A.; BROOKS, D. J.; HIRSCH, S. R.; LIDDIE, P. F.; MEEHAN, J., y GRASBY, P. M.: «A PET study of voluntary movement in schizophrenic patients experiencing passivity phenomena (delusions of alien control)». *Brain*, 1997; 120: 1997-2011.
132. SHALLICE, T.; BURGESS, P. W., y FRITH, C. D.: «Can the neuropsychological case-study approach be applied to schizophrenia?». *Psychological Medicine*, 1991; 21: 661-673.
133. MAHER, B. A.: «Anomalous experience and delusional thinking: the logic of explanations». En: T. F. Oltmanns y B. A. Maher (eds.), *Delusional beliefs*. Nueva York: Wiley, 1988.
134. CHAPMAN, L. J., y CHAPMAN, J. P.: «The genesis of delusions». En: T. F. Oltmanns y B. A. Maher (eds.), *Delusional beliefs*. Nueva York: Wiley, 1988.

135. REASON, J.: *Human error*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990.
136. VAN DEN BOSCH, R. J.: «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*. Chichester: Wiley, 1994.

NEUROPSICOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

B. LÓPEZ LUENGO*

La esquizofrenia es un trastorno que afecta a las principales funciones mentales, siendo éstas el centro de una gran cantidad de investigaciones experimentales psicológicas. Dentro de este marco situamos el enfoque neuropsicológico, cuya finalidad es la de establecer si las personas diagnosticadas de esquizofrenia muestran déficit, y en qué medida en funciones cognitivas similares a aquellas que se conocen en diferentes formas de daño cerebral.

Este énfasis por detectar diferentes formas de daño cerebral ha hecho que el enfoque neuropsicológico tradicional en la esquizofrenia mantuviera un perfil más bien bajo, si bien en los últimos años ha empezado a tener mayor relevancia gracias al auge de los enfoques biológicos en la esquizofrenia.

El objetivo de este trabajo es mostrar una visión general de los déficit neuropsicológicos que caracterizan la esquizofrenia. En primer lugar se revisarán los hallazgos de déficit neuropsicológicos específicos y su posible relación con la sintomatología, se comentará el papel de la medicación an-

* Departamento de Psicología. Universidad de Jaén.

tipsicótica en dicho deterioro y finalmente se tratará la evolución de los déficit cognitivos.

1. DÉFICIT NEUROPSICOLÓGICOS ESPECÍFICOS

A continuación se examinan los resultados obtenidos en diversos estudios agrupados en las siguientes áreas: percepción, atención, memoria, lenguaje y función ejecutiva.

1.1. Percepción

La mayoría de los trabajos englobados en este área se centran en la percepción visual (Rodríguez-Ferrera y McKenna, 1996). El interés comenzó en los años cincuenta, por influencia de la psicología de la Gestalt, cuando algunos autores se plantearon la posibilidad de que los síntomas de la esquizofrenia pudieran ser consecuencia de un trastorno perceptivo complejo (Weckowicz, 1957).

Este interés decayó en la década de los sesenta porque consideraban que las alteraciones perceptivas eran algo secundario a la existencia de trastornos atencionales, pero volvió a tenerse en consideración cuando empezaron a aclararse los procesos cognitivos subyacentes a la percepción normal.

Los estudios sobre percepción pueden dividirse según el nivel del procesamiento visual investigado. Numerosos trabajos han investigado si los procesos básicos de percepción visual están alterados en la esquizofrenia. Una de las primeras áreas estudiadas fue la de los *umbrales sensoriales*. Si bien los primeros estudios encontraron anomalías en los umbrales sensoriales en la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos (Granger, 1960), en muchos casos la metodología de estos estudios era inadecuada además de ser poco rele-

vantes puesto que la sensibilidad de los estímulos visuales está determinada en gran parte por mecanismos periféricos y, más probablemente, por mecanismos retinianos. Otros estudios sostenían que los pacientes esquizofrénicos, en comparación con normales, respondían con mayor probabilidad ante estímulos situados en la periferia del campo visual (Kirschner, 1964) aunque estos resultados no se han encontrado en otros trabajos (Cegalis y Deptula, 1981).

Otro proceso perceptivo básico es el *umbral crítico de fusión de parpadeo* (período de tiempo bajo el cual dos secuencias de ráfagas de luz son percibidas como una). Si bien estudios iniciales mostraron anomalías en este umbral en esquizofrénicos (Venables, 1969), posteriormente se evidenció marcadas diferencias entre pacientes paranoicos y no paranoicos, por lo que se concluyó que posiblemente estos factores fueran los responsables de las diferencias encontradas y no la existencia de una anomalía perceptiva intrínseca (Frith, 1973). Estudios posteriores no han encontrado diferencias significativas entre esquizofrénicos y normales (Weiss *et al.*, 1992).

En un nivel más elevado del procesamiento visual están las pruebas de *duración crítica estimular* (tiempo en que un objeto tiene que ser expuesto para ser identificado correctamente). En una revisión de varios estudios realizada por Cutting (1985) se concluyó que no había enlentecimiento en estos pacientes, si bien en un estudio más reciente (Mandal *et al.*, 1990) se encontraron diferencias significativas en pacientes esquizofrénicos comparados con sujetos normales.

Una variante de este paradigma perceptivo es el enmascaramiento retroactivo. En esta tarea se presenta taquístoscópicamente un estímulo diana seguido por estímulos enmascarados que interfieren o dificultan su identificación perceptiva. Aun no está clara la naturaleza exacta de los procesos visuales que intervienen en el enmascaramiento retroactivo pero se cree que están afectadas las fases tempranas del procesamiento visual. Parece que los esquizofrénicos

necesitan un intervalo anormalmente largo entre el estímulo diana y los estímulos enmascarados para identificar el estímulo correcto (Bogren y Bogren, 1999).

También se ha estudiado la *percepción espacial y de formas*. En la revisión realizada por Cutting (1985) se detectan estudios en los que los esquizofrénicos perciben las figuras ambiguas peor que los normales.

Por otro lado, parece que los esquizofrénicos tienen dificultades para estimar longitudes. Los esquizofrénicos paranoicos y agudos tienden a subestimar tamaños mientras que los no paranoicos y crónicos tienden a sobreestimarlos (Neale *et al.*, 1969); no obstante, otros trabajos han concluido que estos datos son poco consistentes (Cutting, 1985).

Finalmente, hay que referirse a los estudios sobre *percepción facial*, posiblemente el área más investigada en la esquizofrenia sobre el procesamiento visual perceptivo. En numerosos estudios se ha encontrado que los pacientes esquizofrénicos, comparados con otros pacientes psiquiátricos y normales, presentaban déficit en tareas que requerían clasificar caras de acuerdo a dimensiones como felicidad-infelicidad, clasificar caras esquemáticas como amistosas o no, identificar expresiones emocionales, etc (Gaebel y Wolwer, 1992; Kline *et al.*, 1992; Rodríguez-Ferrera y McKenna, 1992).

1.2. Atención

Ya Kraepelin (1913) consideró los déficit atencionales una característica neuropsicológica central en los pacientes esquizofrénicos.

En los años cincuenta, David Shakow (1979) desarrolló una teoría en la que establecía que los esquizofrénicos fallaban en la capacidad para percibir y responder ante situaciones objetivas debido a su baja receptividad a los estímulos externos, su falta de ajuste al ambiente y su poca capacidad para inhibir los estímulos irrelevantes. De esta forma, la

atención se vería comprometida por una focalización atencional inadecuada dirigida a los aspectos irrelevantes de la situación estimular.

Posteriormente se han desarrollado numerosos trabajos en este área pero el problema es que al ser la «atención» un constructo poco consensuado entre los autores, englobando varios procesos cognitivos que en ocasiones se solapan, resulta difícil establecer la naturaleza concreta del déficit atencional de estos pacientes. Así, nos encontramos que algunos pacientes tienen dificultad para dejar de atender a los estímulos irrelevantes de una situación mientras que otros son poco hábiles para atender y seleccionar estímulos.

Existen numerosos paradigmas en los que los esquizofrénicos comentan frecuentemente errores. A continuación se presentan algunos:

— *Tiempo de reacción*: los pacientes esquizofrénicos presentan déficit en tareas de tiempo de reacción simple, en las cuales deben apretar una tecla lo más rápido posible cuando ven u oyen un estímulo determinado. Les resulta más difícil las pruebas de tiempo de reacción complejo debido a la poca habilidad de estas personas para beneficiarse de los intervalos interestímulo predecibles. A mayor longitud de los intervalos predecibles peor rendimiento (Lieh-Mark y Lee, 1997).

— *Pruebas de ejecución continua (CPT)*: en estas tareas se requiere una vigilancia sostenida. En su forma original se le instruye al paciente a que responda a un objetivo específico cada vez que aparezca. El objetivo es presentado junto con distractores. Desde su desarrollo inicial, el CPT ha sido modificado controlándose diversos parámetros tales como el intervalo inter-intra estímulos, número de ensayos o tipo de estímulo.

El CPT ha sido una importante fuente de datos en relación con la detección de déficit en el procesa-

miento de la información en sujetos dentro del denominado «espectro esquizofrénico». En población esquizofrénica se ha encontrado lo siguiente:

- Los esquizofrénicos tienen un peor rendimiento en el CPT que pacientes con trastorno afectivo depresivo (Nelso, Sax y Strakowski, 1998), alcohólicos y normales (Strandburg *et al.*, 1999).
- Los pacientes en remisión muestran más errores de omisión y comisión que los sujetos normales en CPT demandantes pero no en CPT normales (Nuechterlein, 1991).
- La tasa de falsas alarmas de un CPT degradado son un buen predictor de recaída en el transcurso de dos años desde la realización de la prueba atencional (Gómez, 1994).

—*Escucha dicótica*: consiste en la presentación simultánea de mensajes diferentes a través de unos auriculares; se debe atender al mensaje que aparece por un oído e ignorar la información que aparece por el otro.

Los trabajos con esta prueba están relacionados con los aspectos selectivos de la atención, analizándose el número de errores y omisiones en el seguimiento del mensaje atendido y las intrusiones del material no atendido.

Se han realizado numerosos estudios que se han centrado en diversos valores de la prueba. Los resultados obtenidos fueron:

- Cuando el mensaje son palabras irrelevantes se ha encontrado que los esquizofrénicos cometen más errores de omisión que los sujetos normales (Løberg, Hugdahl y Green, 1999).
- Cuando el mensaje distractor tiene un contenido relacionado con temas delirantes, los esquizofrénicos delirantes cometen más errores que los no delirantes (Schnelder, 1976).

- Los pacientes esquizofrénicos, principalmente los que tienen síntomas positivos, presentan mayor número de errores de intrusión que los normales (Sring *et al.*, 1983).

—*Amplitud de aprehensión*: consiste en el número de ítems que una persona puede almacenar en un breve espacio de tiempo. Dentro de este tipo de tareas existen diferentes modalidades. Una de las más empleadas es la denominada «Técnica del Informe Parcial», consistente en la presentación de una matriz de 3 x 3 o 4 x 4 letras durante un período de tiempo muy corto, teniendo el sujeto que decir si una determinada letra aparece en esa matriz o no.

Estudios que han empleado esta técnica han encontrado que los pacientes con esquizofrenia detectan menos objetivos que sujetos normales en condiciones de ocho, diez y doce hileras de letras (Asarnow, Granholm y Sherman, 1991).

Cuando se ha utilizado como objetivo flechas, en lugar de letras, no se encuentran diferencias significativas entre pacientes esquizofrénicos y controles (Granholm, Asarnow y Marder, 1996).

—*Test de cancelación*: el sujeto tiene que tachar un dígito determinado en el menor tiempo posible discriminándolo de otros dígitos impresos en una hoja de papel. Habitualmente este tipo de tareas suelen resultar bastante difíciles en comparación con los controles (Cullum *et al.*, 1993).

—*Tarea de recuerdo serial inmediato*: implica la repetición ordenada de una serie de dígitos. Los esquizofrénicos suelen rendir peor que los controles en este tipo de tarea, con o sin presencia de distractores adicionales (Frame y Oltmans, 1982).

Si bien estos resultados sugieren que los esquizofrénicos padecen trastornos atencionales, debemos destacar la apari-

ción de estas alteraciones en población de riesgo. De esta forma nos encontramos déficit en la prueba de enmascaramiento en personas normales con perfil alto en esquizotipia en el MMPI (Braff, 1989); hijos de madres con esquizofrenia muestran un peor rendimiento en el CPT que sus compañeros de clase (Asarnow y MacCrimmon, 1978), familiares de primer grado de pacientes esquizofrénicos muestran déficit en CPT difíciles (Keefe *et al.*, 1992); en relación con la escucha dicótica se ha encontrado mayor número de errores de intrusión en los familiares de los pacientes esquizofrénicos que en sujetos normales (Faraoene *et al.*, 1999); y se encuentra un peor rendimiento en la prueba de amplitud de aprehensión en madres biológicas de pacientes con esquizofrenia y niños de madres con esquizofrenia (Asarnow *et al.*, 1991).

1.3. Trastornos mnésicos

Si bien Kraepelin (1913) consideraba que en la esquizofrenia la memoria se encontraba comparativamente poco afectada, y Bleuler (1911) que no estaba en absoluto afectada, ambos constataron el hecho de que los pacientes crónicos internados no podían a menudo responder a sus preguntas porque eran incapaces de recordar las cosas más sencillas. A pesar de estos indicios no fue hasta los años sesenta cuando empezó el estudio de la memoria en la esquizofrenia.

Una de las áreas más investigadas ha sido la memoria de trabajo (Clare *et al.*, 1993), la cual es considerada por muchos investigadores fundamental en muchos de los trastornos cognitivos que presentan estos pacientes. Este tipo de memoria está relacionada con las tareas en las que están implicadas el procesamiento y almacenamiento de la información. Diversos trabajos ponen de manifiesto un notable

deterioro de la memoria de trabajo tanto visual como verbal (Gold *et al.*, 1997; Park, Holzman y Goldman-Rakic, 1995).

Los resultados parecen indicar que no todos los pacientes muestran déficit mnésicos. En este sentido, Gold y colaboradores (1992) encontraron que aproximadamente un 30% de los pacientes esquizofrénicos que participaron en un estudio en el que se comparaba su rendimiento en el WAIS y la Escala de Memoria de Wechsler con un grupo control rendían peor en las pruebas de memoria. Resultados similares se han encontrado en el test de memoria de Rivermead (Mc Kenna *et al.*, 1990; Tamlyn *et al.*, 1992). Por ello, la investigación se dirige a utilizar subgrupos de pacientes con el objetivo de relacionar los déficit de memoria y la psicopatología. De esta forma parece relacionarse un subgrupo de pacientes dentro de lo que se denomina el «síndrome desorganizado» (niveles altos de trastorno del pensamiento, desorganización conceptual y tensión) con un peor rendimiento en la memoria de trabajo, mientras que el subgrupo de «ideación delirante» (presencia de delirios y alucinaciones) estaría más relacionado con problemas en la memoria de reconocimiento (Schroder *et al.*, 1996).

En relación al por qué de estos déficit, si bien en un principio se sugirió un uso poco eficiente de las tareas de codificación (Bauman y Murray, 1973), trabajos posteriores han concluido que abarcan también los procesos de recuperación y reconocimiento (Servan-Schreiber, Cohen y Stein-gard, 1996).

Podemos concluir que la mayor parte de los trabajos realizados consideran que los déficit de memoria constituyen un elemento central del perfil neuropsicológico de la esquizofrenia, relacionando estos problemas con una disfunción bilateral de los sistemas neuronales presentes en los lóbulos temporales mediales (Rizo *et al.*, 1996). A nivel general parecería que los déficit tienden a ser menores en pacientes agudos (Gruzeller *et al.*, 1988), pero que pueden llegar a ser

moderados e incluso graves en pacientes crónicos (Gollberg *et al.*, 1993).

1.4. Funciones ejecutivas

Los pacientes esquizofrénicos crónicos y los pacientes con síndrome del lóbulo frontal presentan algunas características similares, tales como dificultades de planificación, pérdida del juicio social, anhedonia, aplanamiento afectivo y falta de iniciativa (Morice y Delahunty, 1996). Se ha constatado que los esquizofrénicos presentan déficit en tareas sensibles a la disfunción frontal. De esta forma, desde que Fey (1951) encontró que los esquizofrénicos crónicos realizaban mal la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST), se han publicado numerosos estudios que demuestran que esta prueba resulta sensible y específica para el estudio de la esquizofrenia (Cuesta *et al.*, 1995; Seldman *et al.*, 1997).

El WCST es un test en el que se requiere alternar y atender a cambios en la estimulación. El objetivo de la prueba es emparejar cada una de las cartas de un mazo con una de las cuatro cartas objetivo que se presentan, siguiendo algún principio que las guíe (color, forma o cantidad de figuras). Cuando se empareja de forma correcta diez veces consecutivas se cambia el principio de emparejamiento.

Algunos estudios han encontrado un pobre rendimiento en el Wisconsin en muestras de esquizofrénicos (Morice, 1990), pero otros no han encontrado diferencias en el rendimiento de esquizofrénicos comparados con sujetos normales (Saykin *et al.*, 1991). Este déficit persiste incluso cuando se le intenta enseñar la tarea a los pacientes (Goldberg *et al.*, 1987). No obstante, la mayoría de estos estudios no suelen tener en cuenta factores como un bajo cociente intelectual, deterioro intelectual o la presencia de otros déficit neuropsicológicos, siendo el WCST una prueba sensible a estos fac-

tores (Shallice *et al.*, 1991). Cuando se ha tenido esto en cuenta se observa un patrón de déficit relativamente generalizado en el que las puntuaciones del WCST se encuentran sólo levemente afectadas (Braff *et al.*, 1991).

Además, también se ha encontrado un rendimiento deficitario en otras pruebas neuropsicológicas que evalúan lóbulo frontal tales como fluidez verbal (Landre y Taylor, 1995; Morice y Delahunty, 1996). Morrison-Stewart *et al.* (1992) compararon el rendimiento en el WCST, fluidez verbal y fluidez de diseño en treinta personas diagnosticadas de esquizofrenia y treinta sujetos normales encontrando que, en comparación con los normales, los esquizofrénicos mostraban un déficit significativo en la tarea de fluidez verbal, ningún déficit en la prueba de diseño y aparecía un posible déficit en el WCST (había una tendencia significativa sólo en algunos valores de la prueba).

En relación con las técnicas de neuroimagen no existe un patrón claro de metabolismo o de perfusión cerebral; aparecen resultados contradictorios. Mientras que unos estudios hablan de una hipofrontalidad (Frith, 1995), otros no han encontrado esta disminución del flujo sanguíneo en la corteza prefrontal dorsolateral o incluso han encontrado un aumento en la actividad frontal (Stephan *et al.*, 1995).

1.5. Lenguaje

Con la aparición de la psicolingüística en los años sesenta comenzó la investigación experimental psicológica de la función lingüística en la esquizofrenia. Ya desde sus inicios la investigación ha estado influida por un debate: ¿se puede considerar de forma desligada el lenguaje y el pensamiento?, de tal forma que el objetivo es detectar si la esquizofrenia está caracterizada por un trastorno del pensamiento, del lenguaje o de ambos.

En este trabajo se va a hacer referencia solamente a los trabajos sobre neuropsicología del lenguaje en la esquizofrenia.

El enfoque más utilizado ha sido el analizar los diversos componentes del lenguaje fonéticos, sintácticos y semánticos). Desde esta perspectiva se ha encontrado que, aunque algunos pacientes presentan dificultad para distinguir los aspectos prosódicos del lenguaje (por ejemplo, detectar en qué tono se dice una frase), no se han encontrado alteraciones consistentes en cuanto a los aspectos fonéticos (Cutting, 1985; Kerr y Neale, 1993).

En relación con los aspectos sintácticos, los hallazgos manifiestan que si bien estos pacientes no presentan dificultades en lo que respecta a la percepción sintáctica sí manifiestan problemas en lo que respecta a la estructura sintáctica emitida por ellos, muestran una menor complejidad sintáctica, emiten menos frases bien formadas, cometen más errores sintácticos y muestran un nivel más alto de carencias en la fluidez (por ejemplo, palabras repetidas y falsos comienzos) en comparación con los normales (Thomas *et al.*, 1990).

Finalmente, en lo que respecta al componente semántico del lenguaje, parecen no existir anomalías en sus aspectos receptivos (Cuttin, 1985) si bien los datos sobre el contenido semántico del lenguaje expresado en pacientes esquizofrénicos son contradictorios: mientras que algunos autores han encontrado una disminución en el significado y un aumento de errores y desviaciones semánticas (Fraser *et al.*, 1986), otros no han encontrado dichas diferencias (Allan y Allen, 1985).

2. DÉFICIT COGNITIVOS Y SINTOMATOLOGÍA

¿Todas las personas con esquizofrenia presentan los mismos déficit cognitivos? Un tema importante es descubrir si las alteraciones cognitivas y las características clínicas del

trastorno están relacionadas. Debido a la heterogeneidad de los síntomas de estos pacientes se ha hecho necesario el intentar encontrar alguna homogeneidad clínica para dar sentido a los resultados que se encuentran en el área cognitiva. Diversas formas de clasificar pacientes ha derivado en grupos de pacientes con diferente ejecución cognitiva, por ejemplo, diferencias en la ejecución entre paranoides-no paranoides o síntomas positivos-negativos.

Con respecto a la relación entre la dicotomía, síntomas positivos-negativos y su relación con un amplio rango de funciones neuropsicológicas (Zakzanis, 1998), se ha encontrado que las personas con *niveles altos de síntomas negativos* están asociados con una pobre ejecución en pruebas de memoria visual y tareas de velocidad y destreza motora mientras que los esquizofrénicos con *niveles altos de síntomas positivos* están asociados con déficit en memoria verbal y comprensión del lenguaje. Parece que los déficit en el procesamiento visual y motor están asociados con síntomas negativos, mientras que los déficit en el procesamiento auditivo están asociados con síntomas positivos (Walker y Levine, 1988).

Otros estudios giran en torno a la dicotomía paranoide *versus* no paranoide. Parece que el subtipo paranoide está asociado con una ejecución superior en tests de funciones ejecutivas, atención, memoria y habilidades motoras (Zalewski *et al.*, 1998) aunque los resultados no son muy consistentes.

A pesar de haberse encontrado que pacientes con diferentes perfiles sintomatológicos difieren en su ejecución cognitiva, el problema surge al intentar clasificar los pacientes para comparar grupos. Por ello, análisis más recientes recomiendan centrarse en síntomas (por ejemplo, alucinaciones) en vez de en diagnósticos psiquiátricos. Siguiendo esta línea de investigación se ha encontrado que los pacientes con *alucinaciones* tienen déficit para discriminar la fuente de información (Heilbrun, 1980) y los que sufren *delirios* presen-

tan procesos de inferencia anormales, una forma inusual en la distribución de la atención, además de experiencias perceptivas anómalas (Chapman y Chapman, 1988).

3. EFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS SOBRE EL RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO

El tratamiento psicofarmacológico que habitualmente reciben este tipo de pacientes es de antipsicóticos, cuyo principal objetivo suele ser la disminución de los síntomas positivos (alucinaciones, delirios...). Una de las cuestiones es qué papel desempeña esta medicación sobre los déficit cognitivos. En general, los efectos de los antipsicóticos suele ser nulo o incluso ligeramente positivo. La administración aguda de estos fármacos puede producir un enlentecimiento temporal de las funciones motoras y, por lo tanto, un peor rendimiento en aquellas pruebas que impliquen la utilización de dichas funciones. No obstante, cuando la administración se prolonga se produce una mejoría o, al menos, no altera la ejecución en tareas que miden atención, concentración, memoria, velocidad psicomotora, habilidades relacionadas con la solución de problemas y otras funciones superiores (Espert, Navarro y Gadea, 2000).

Por otro lado, es necesario señalar que la medicación anticolinérgica, bien la utilizada para contrarrestar los efectos secundarios de los neurolepticos y/o la actividad anticolinérgica de determinados neurolepticos, puede contribuir a un deterioro mnésico de los pacientes esquizofrénicos (Faustman y Hoff, 1996).

4. EVOLUCIÓN DE LOS DÉFICIT COGNITIVOS

Un elemento muy importante para la rehabilitación cognitiva es la de si los déficit cognitivos en la esquizofrenia

empeoran con el paso del tiempo o no. Para averiguar esto se han realizado diversos estudios que pueden agruparse en dos modalidades: los que se basan en una metodología transversal y los que emplean un diseño longitudinal.

Los *estudios transversales* analizan diversas variables para diferentes muestras, en un momento dado. Desde esta perspectiva se ha encontrado que no hay relación entre el funcionamiento cognitivo y la duración de la enfermedad, el tiempo de hospitalización o la edad de inicio de la enfermedad (Heaton *et al.*, 2001).

En los *estudios longitudinales* se analizan diversas variables, en una muestra, a lo largo del tiempo. Waddington y colaboradores (1990) encontraron evidencia de déficit cognitivos que permanecían estables en un período de cinco años. Rund (1998) revisó un total de quince estudios longitudinales encontrando en todos ellos que las funciones cognitivas no declinaban con el paso del tiempo.

Los datos que se derivan de ambos tipos de estudios permiten concluir que en la esquizofrenia los déficit cognitivos no empeoran con el paso del tiempo, no obstante, se debe hacer una matización. Knoll y colaboradores (1998) revisaron diversos estudios transversales y longitudinales y encontraron un subgrupo de pacientes en los que se producía un progresivo incremento en el tamaño de los ventrículos, una pérdida acelerada de tejido cerebral, una demora progresiva en la respuesta al tratamiento e índices neuroquímicos y neurofisiológicos que evidenciaba un deterioro cerebral. Concluyeron que existiría un grupo de personas con una sintomatología similar a la presentada en la esquizofrenia, que presentarían un trastorno neurodegenerativo, en los que no parece que haya evidencia de una relación con una hiperactividad del sistema dopaminérgico o con un desarrollo temprano de la patología. Posiblemente se trate de un grupo de pacientes que no se corresponda a un diagnóstico de esquizofrenia, aunque sintomatológicamente puedan confundirse. No obstante, en estos estudios no se explicaban los

efectos a nivel neuropsicológico de esta degeneración cerebral.

5. CONCLUSIÓN

El enfoque clásico de la neuropsicología intenta localizar lesiones cerebrales basándose en el rendimiento del sujeto en diversas pruebas estandarizadas. Esta aproximación se ha aplicado a la esquizofrenia pero con resultados poco claros debido a la heterogeneidad de esta patología que no ha permitido hallar un perfil neurológico típico.

Inicialmente esta aproximación se desarrolló para el estudio de pacientes con lesiones cerebrales localizadas, los cuales suelen rendir bien en un amplio rango de pruebas mostrando deterioro en determinadas funciones cognitivas concretas que se relaciona con la localización de la lesión. No obstante, existen al menos tres motivos para dudar que la esquizofrenia comparta estos postulados localizacionistas de la neuropsicología clásica: no se ha encontrado una lesión cerebral macroscópica circunscrita a un determinado lóbulo, los pacientes esquizofrénicos no muestran déficit cognitivos con un perfil definido y existe evidencia de que la esquizofrenia pudiera ser un trastorno de tipo neuroevolutivo más que un trastorno adquirido o degenerativo.

Un modelo que podría ser seguido por la investigación en la esquizofrenia son los estudios neuropsicológicos amplios sobre los procesos cognitivos realizados en pacientes con demencia. Se trataría no tanto de estudiar un lóbulo en particular sino de intentar hallar las relaciones que existen entre los distintos lóbulos a través del estudio de las áreas asociativas basándose en el paradigma cognitivo del procesamiento de la información (Espert, Navarro y Gadea, 2000).

No obstante, desde la neuropsicología clásica se ha podido inferir la existencia de al menos tres áreas cerebrales

implicadas en la esquizofrenia: el lóbulo temporal medial (responsable del bajo rendimiento mnésico), los ganglios basales (relacionado con la lentitud motora) y la corteza prefrontal (deterioro de las funciones ejecutivas). No obstante estas conclusiones deben analizarse desde la eterna pregunta: ¿es la esquizofrenia una única patología o varias?

6. BIBLIOGRAFÍA

- ALLEN, H. A., y ALLEN, D. S.: «Positive symptoms and the organization of within and between ideas in schizophrenic speech». *Psychological Medicine*, 1985; 15: 77-80.
- ASARNOW, R. F. y, GRANHOLM, E.: «The contributions of cognitive psychology to models of vulnerability to schizophrenia». En: H. Hafner y W. F. Gattaz (eds). *Search for the causes of schizophrenia*. Berlín: Springer-Verlag, 1990; vol. 2, pp. 205-220.
- ASARNOW, R. F.; GRANHOLM, E. y SHERMAN, T.: «Span of apprehension in schizophrenia». En: Steinhausen, S. R. G. Gruzelier, J. H. y J. Zubin (eds). *Handbook of schizophrenia: Neuropsychology, psychophysiology and information processing*. Amsterdam: Elsevier, 1991; vol. 5, pp. 353-370.
- BAUMAN, F. y MURRAY, D. J.: «Recognition versus recall in schizophrenia». *Canadian Journal of Psychology*, 1988; 22: 18-25.
- BLEULER, E.: *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig 1911.
- BOGREN, U. Y., y BOGREN, B. H. H.: «Early visual information processing and the Defence Mechanism Test in schizophrenia». *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1999; 99: 660-665.
- BRAFF, D. L.: «Sensory input deficits and negative symptoms in schizophrenic patients». *American Journal of Psychiatry*, 1989; 146: 1006-1011.
- BRAFF, D. L.; HEATON, R. K.; KUCH, J. C.; GILM, M. M.; MORANVILLE, J.; GRANT, I.; y ZISOOKS, S.: «The generalised pattern of

- neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results». *Archives of General Psychiatry*, 1991; 48, 891-898.
- CEGALIS, J. A., y DEPTULA, D.: «Attention in schizophrenia: signal detection in the visual periphery». *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1981; 169: 751-760.
- CHAPMAN, L. J., y CHAPMAN, J. P.: «The genesis of delusions». En: T. F. Oltmans y B. A. Maher (eds.), *Delusional beliefs*. Nueva York: Wiley and Sons, 1988.
- CIARE, L.; MCKENNA, P. J.; MORTIMER, A. M., y BADDELEY, A. D.: «Memory in schizophrenia: What is impaired and what is preserved?». *Neuropsychologia*, 1993; 31: 1225-1241.
- CUESTA, M. J.; PERALTA, V.; CARO, F., y DE LEÓN, J.: «Schizophrenic syndrome and Wisconsin Card Sorting Test dimensions». *Psychiatry Research*, 1995; 58: 45-51.
- CULLUM, C. M.; HARRIS, J. G.; WALDO, M. C.; SMERNOFF, E.; MADISON, A.; NAGAMOTO, H. T.; GRIFFITH, J.; ADIER, L. E., y FREEDMAN, R.: «Neurophysiological and neuropsychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia». *Schizophrenia Research*, 1993; 10: 131-141.
- CUTTING, J.: *The psychology of schizophrenia*. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1985.
- ESPERT, R.; NAVARRO, J. F., y GADEA, M.: «Neuropsicología de la esquizofrenia». En: J. F. Navarro (coord.), *Bases biológicas de las psicopatologías*. Madrid: Pirámide, 2000; pp. 47-68.
- FARAONE, S. V.; SEIDMAN, L. J.; KREMEN, W. S.; TOOMEY, R.; PEPPE, J. R., y TSUANG-MING, T.: «Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a 4-year follow up study». *Journal of Abnormal Psychology*, 1999; 108: 176-181.
- FAUSTMAN, W. O., y HOFF, A. L.: «Effects of antipsychotic drugs on neuropsychological measures». En: J. G. Cse-narsky (dir.), *Antipsychotics*. Berlín: Springer-Verlag, 1996; pp. 445-477.
- FEY, E. T.: «The performance of young schizophrenics and young normal on the Wisconsin Card Sorting Test». *Journal of Consultive Psychology*, 1951; 15: 311-319.
- FRAME, C. L., y OLTMANS, T. F.: «Serial recall by schizophrenic and affective patients during and after psychotic episodes». *Journal of Abnormal Psychology*, 1982; 91: 311-318.
- FRASER, W. I.; KING, K. M.; THOMAS, P., y KENDELL, R. E.: «The diagnosis of schizophrenia by language analysis». *British Journal of Psychiatry*, 1986; 148: 275-278.
- FRITH, C. D.: «Abnormalities of perception». En: H. J. Eysenck (comps.), *Handbook of abnormal psychology*. Londres: Pitman, 1973; pp. 284-308.
- FRITH, C. D.: «Functional imaging and cognitive abnormalities». *The Lancet*, 1995; 346: 615-620.
- GAEBEL, W.; KOPCKE, W.; LINDEN, M.; MULLER, P.; MULLER-SPAHN, F.; PIEKCKER, A., y TEGELER, J.: «Two-year outcome of intermittent versus maintenance neuroleptic treatment in schizophrenia». *Schizophrenia Research*, 1991; 4: 288.
- GOLD, J. M.; CARPENTER, C.; RANDOLPH, CH.; GOLDBERG, T. E., y WEINBERGER, D. R.: «Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia». *Archives of General Psychiatry*, 1997; 54: 159-165.
- GOLDBERG, T. E.; WEINBERGER, D. R.; BERMAN, K. F.; PLISKIN, N. H., y PODE, M. H.: «Further evidence for dementia of prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test». *Archives of General Psychiatry*, 1987; 44: 1008-1014.
- GOLDBERG, T. E.; TORREY, E. F.; GOLD, J. M.; RAGLAND, J. D.; BIGELOW, L. B., y WEINBERG, D. R.: «Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia». *Psychological Medicine*, 1993; 23: 71-85.
- GÓMEZ, I.: «Marcadores pronósticos en la esquizofrenia y su utilidad clínica». Facultad de Medicina. Universidad Complutense, 1994 (tesis doctoral no publicada).

- GRANGER, G. W.: «Abnormalities of sensory perception». En: H. J. Eysenck (comp.), *Handbook of abnormal psychology*. Londres: Pitman, 1960.
- GRANHORM, E.; ASARNON, R. F., y MARDER, S. R.: «Display visual angle and attentional scampaths on the Span of Apprehension Task in Schizophrenia». *Journal of Abnormal Psychology*, 1996; 105: 17-24.
- GREEN, M. F.; HUGDAHL, K., y MITCHELL, S.: «Dichotic listening during auditory hallucinations in patients with schizophrenia». *American Journal of Psychiatry*, 1994; 151: 357-362.
- GRUZELIER, J.; SEYMOR, K.; WILSON, L.; JOLLEY, A., y HIRSCH, S.: «Impairments on neuropsychological test of tempero-hippocampal and frontohippocampal function in remitting schizophrenia and affective disorders». *Archives of General Psychiatry*, 1988; 45: 623-629.
- HEATON, R. K.; AKIKO GLADSDJO, J.; PALMER, B. W.; KUCK, J.; MARCOTTE, T. D., y JESTE, D. V.: «Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia». *Archives General of Psychiatry*, 2001; 58: 24-32.
- HEILBRUN, A. B.: «Impaired recognition of self-expressed thought in patients with auditory hallucinations». *Journal of Abnormal Psychology*, 1980; 89: 728-736.
- HEINRICHS, R. W.: «Schizophrenia and the brain. Conditions for a neuropsychology of madness». *American Psychologist*, 1993; 48: 221-233.
- KEEFE, R. S.; SILVERMAN, J. M.; LEES, S. E.; MOSKOWIK, J. M.; MOHS, R. C.; SIEVER, L. J., y DAVIS, K. L.: «Frontal deficits and good eye tracking in the nonpsychotic relatives of Kraepelian schizophrenics». *Biological Psychiatry*, 1992; 31: 148.
- KERR, S. L., y NEALE, J. M.: «Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance?». *Journal of Abnormal Psychology*, 1993; 102: 312-318.
- KIRSCHNER, D.: «Differences in gradients of stimulus generalization as a function of "abstract" and "concrete" attitude». *Journal of Consulting Psychology*, 1964; 28: 160-164.
- KLINE, J. S.; SMITH, J. E., y ELLIS, H. C.: «Paranoid and non-paranoid schizophrenic processing of facially displayed affect». *Journal of Psychiatric Research*, 1992; 26: 169-182.
- KNOLL, J. L.; GARVER, D. L.; RAMBERG, J. E.; KINGSBURY, S. J.; CROISSANT, D., y MCDERMOTT, B.: «Heterogeneity of the psychoses: is there a neurodegenerative psychosis?». *Schizophrenia Bulletin*, 1998; 24: 365-380.
- KRAEPELIN, E.: *Dementia praecox and paraphrenia*. (Traducido por R. M. Barclay). Edimburgo: Livingstone, 1913.
- LANDRE, N. A., y TAYLOR, M. A.: «Formal thought disorder in schizophrenia. Linguistic, attentional and intellectual correlates». *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 1995; 183: 673-680.
- LIEH-MARK, F., y LEE, P. W.: «Cognitive deficits measures in schizophrenia: factor structure and clinical correlates». *American Journal of Psychiatry*, 1997; 154: 39-46.
- LØBERG, E. M., HUGDAHL, K., y GRENN, M. F.: «Hemispheric asymmetry in schizophrenia: a "dual deficits" model». *Biological Psychiatry*, 1999; 45: 76-81.
- MANDAL, M. K.; SINGH, S. K., y SRIVASTAVA, P.: «Identification of tachistoscopically presented alphanumeric stimuli in schizophrenia». *British Journal of Clinical Psychology*, 1990; 20: 111-112.
- MARTIN, P.; TEWESMEIER, M.; ALBERS, M.; SCHMID, G., y SCHARFETTER, CH.: «Investigation of gestural and pantomime performance in chronic schizophrenic inpatients». *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1994; 244: 59-64.
- McKENNA, P. J.; TAMLYN, D.; LUND, C. E.; MORTIMER, A. M.; HAMMOND, S., y BADDELEY, A. D.: «Amnesic syndrome in schizophrenia». *Psychological Medicine*, 1990; 20: 967-972.

- MORICE, R.: «Cognitive inflexibility and pro-frontal dysfunction in schizophrenia and mania». *British Journal of Psychiatry*, 1990; 157: 50-54.
- MORICE, R., y DELAHUNTY, A.: «Frontal/executive impairments in schizophrenia». *Schizophrenia Bulletin*, 1996; 22: 125-137.
- MORRISON-STEWART, S. L.; WILLIAMSON, P. C.; COMING, W. C.; KUTCHER, S. P.; SNOW, W. G., y MERSKEY, H.: «Frontal and non-frontal labe neuropsychological test performance and clinical symptomatology in schizophrenia». *Psychological Medicine*, 1992; 22: 353-359.
- NEALE, J. M.; HELD, J. M., y CROMWELL, R. L.: «Size estimation in schizophrenics: a review and reanalysis». *Psychological Bulletin*, 1969; 71: 210-221.
- NELSON, E. B.; SAX, K. W., y STRAKOWSKI, S. M.: «Attentional performance in patients with psychotic and nonpsychotic major depression and schizophrenia». *American Journal of Psychiatry*, 1998; 115: 137-139.
- NUECHTERLEIN, K. H.: «Vigilante in schizophrenia and related disorders». En: S. Steinhauer, J. Zubin y J. H. Gruzeller (comps.), *Handbook of schizophrenia, neuropsychology, psychophysiology, and information processing*. Amsterdam: Elsevier, 1991; vol. 5, pp. 397-433.
- PARK, S.; HOLZMAN, P. S., y GOLDMAN-RAKIC, P. S.: «Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients». *Archives of General Psychiatry*, 1995; 52: 821-828.
- RIZO, L.; DANION, J.; VAN DEL LINDEN, M., y GRANGÉ, D.: «Patients with schizophrenia remember that an event has occurred, but no when». *British Journal of Psychiatry*, 1996; 168: 427-431.
- RODRÍGUEZ-FERRERA, S., y MCKENNA, P. J.: «Aspectos neuropsicológicos de la esquizofrenia». En: J. A. Aldaz y C. Vázquez (comps.), *Esquizofrenia: fundamentos psicológicos y psiquiátricos de la rehabilitación*. Madrid: Siglo XXI, 1996; pp. 75-88.

- RUND, B. R.: «A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients». *Schizophrenia Bulletin*, 1998; 24: 425-436.
- SAYKIN, A. J.; GUR, R. C.; GUR, R. E.; MOZLEY, P. D.; MOZLEY, L. H.; RESNICK, S. M.; KESTER, D. B., y STAFINIAK, P.: «Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning». *Archives of General Psychiatry*, 1991; 48: 618-624.
- SCHNELDER, S. J.: «Selective attention in schizophrenia». *Journal of Abnormal Psychology*, 1976; 85: 167-173.
- SCHRODER, J.; TITTIE, A.; STOCKERT, A., y KARR, M.: «Memory deficits in subsyndromes of chronic schizophrenia». *Schizophrenia Bulletin*, 1996; 21: 19-26.
- SEIDMAN, L. J.; GOLDSTEIN, J. M.; GOODMAN, J. M.; KOREN, D.; TUMER, W. M.; FARSONE, S. V., y TSUANG, M. T.: «Sex differences in olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance in schizophrenia: relationship to attention and verbal ability». *Biological Psychiatry*, 1997; 42: 104-115.
- SERVAN-SCHREIBER, D.; COHEN, J. D., y STEINGARD, S.: «Schizophrenic deficit in the processing of context». *Archives of General Psychiatry*, 1996; 53: 1105-1112.
- SHAKOW, D.: *Adaptation in schizophrenia: the theory of segmental set*. Nueva York: John Wiley, 1979.
- SHALLICE, T.; BURGESS, P. W., y FRITH, C. D.: «Can the neuropsychological case study approach be applied to schizophrenia?». *Psychological Medicine*, 1991; 21: 661-673.
- STEPHAN, K. M.; FINK, G. R.; PASSINGHAM, R. E., y SILBERSWEIG, D.: «Imaging the execution of movements». *Journal of Neurophysiology*, 1995; 73: 373-386.
- STRANDBURG, R. J.; MARSH, J. T.; BROWN, W. S.; ASARNOW, R. F.; GUTHRIE, D.; HARPER, R., y NUECHTERLEIN, K. H.: «Continuous-processing related ERPS in adult schizophrenia: continuity with childhood onset schizophrenia». *Biological Psychiatry*, 1999; 45: 1356-1369.

- TAMLYN, D.; MCKENNA, P. J.; MORTIMER, A. M.; LUND, C. E.; HAMMOND, S., y BADDELEY, A. D.: «Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character». *Psychological Medicine*, 1992; 2: 101-115.
- THOMAS, P.; KING, K.; FRASER, W. I., y KENDELL, R. E.: «Linguistic performance in schizophrenia: A comparison of acute and chronic patients». *British Journal of Psychiatry*, 1991; 156: 204-210.
- VENABLES, P. H.: «Sensory aspects of psychopathology». En: J. Zubin y C. Shagass (comps.), *Neurobiological aspects of psychopathology*. Nueva York: Grane and Stratton, 1969.
- WADDINTON, J. L.; YOUSSEF, H. A., y KINSELLA, A.: «Cognitive dysfunction in schizophrenia followed up over 5 years, and its longitudinal relationship to the emergence of tardive dyskinesia». *Psychological Medicine*, 20: 1990: 835-842.
- WECKOWICZ, T. E.: «Size constancy in schizophrenic patients». *Journal of Mental Science*, 1957: 108: 475-486.
- WEISS, K. M.; CHAPMAN, H. A.; STRAUSS, M. A., y GILMORE, C. C.: «Visual information decoding in schizophrenia». *Psychiatry Research*, 1992; 44: 203-216.
- ZAKZANIS, K. K.: «Neuropsychological of positive versus negative schizophrenic symptomatology». *Schizophrenia Research*, 1998; 29: 227-233.
- ZALEWSKI, C.; JOHNSON-SELFRIDGE, J.; OHRINER, S.; ZARRELLA, K., y SELKER, J. C.: «A review of neuropsychological differences between paranoid and nonparanoid schizophrenia patients». *Schizophrenia Bulletin*, 1998; 24: 127-146.

12

TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO DE LA ESQUIZOFRENIA

Á. HUIDOBRO PÉREZ-VILLAMIL*

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es uno de los trastornos mentales «maiores» más frecuentes en la población general y en la práctica clínica. Se calcula que entre el 0,5 y el 1% de la población cumple los criterios actuales para el diagnóstico de esquizofrenia en algún momento de su vida, siendo esta prevalencia relativamente constante en todo el mundo con independencia del sexo, la cultura, la clase social o la raza (1). Anualmente debutan uno o dos casos por cada 10.000 habitantes, prácticamente el doble de casos que en la epilepsia (2). De estos pacientes sólo una cuarta parte se recuperan y no experimentan posteriormente recaídas; otro 25% presentan síntomas de forma continua y el 50% restante tienen una enfermedad recurrente pero con una recuperación considerable entre los episodios, al menos en lo que se refiere a los síntomas «positivos» (alucinaciones, delirios, etc.). En estos pacientes con una forma recurrente de la enfermedad el principal problema a largo plazo va a ser la presen-

* Psiquiatra. Hospital 12 de Octubre. Madrid

cia de síntomas deficitarios o «negativos» (aislamiento social, falta de iniciativa, escasa reactividad emocional, anhedonia, alteraciones de la atención y el pensamiento abstracto, etc.) con mayor o menor intensidad (3). Estos síntomas condicionan sus posibilidades de adaptación social y laboral y tienen un origen complejo; en parte forman el núcleo intrínseco de la enfermedad pero también pueden verse agravados por los efectos secundarios de la medicación, por la coexistencia de otras enfermedades psiquiátricas (sobre todo la depresión o el abuso de sustancias) y por las consecuencias de la falta de estimulación social debida al empobrecimiento de la vida de relación propio de la enfermedad y al aislamiento que condiciona el estigma que portan estos enfermos. Pero no sólo la capacidad de funcionamiento social se va a ver mermada en estos pacientes, si no que la esperanza de vida de los enfermos con esquizofrenia es menor que la de la población general (4), en parte por el aumento de la morbilidad somática, los accidentes y las muertes por suicidio (5).

Podemos calcular que en España cerca de 100.000 personas sufren actualmente esta enfermedad, siendo por tanto muy importante su repercusión socioeconómica. Estos enfermos precisan frecuentes ingresos hospitalarios y una serie de estructuras de soporte psicosocial para favorecer su permanencia en la comunidad (hospitales de día, centros de día, pisos protegidos, etc.). De hecho, el coste del tratamiento farmacológico es sólo una pequeña parte de los costes directos totales de la enfermedad (Tabla I). Dentro de los llamados costes indirectos destacan las consecuencias de la discapacidad laboral de muchos enfermos y las repercusiones en el funcionamiento de las familias de los mismos, que en nuestro país constituyen el principal soporte social de los enfermos (6). Difícilmente el *cuidador* de un enfermo esquizofrénico grave podrá llevar a cabo una vida relativamente estable, habiéndose demostrado importantes efectos sobre la salud física y mental de los cuidadores (como, por otra parte, sucede en otras enfermedades crónicas) (7).

TABLA I
Costes de la esquizofrenia

Directos:

- Precio de los fármacos.
- Gasto en consultas médicas.
- Coste de la hospitalización y de otros recursos terapéuticos.
- Inversiones realizadas en centros para su cuidado.
- Sistemas de protección social.

Indirectos:

- Gastos realizados por la familia o cuidadores.
- Reducción de las posibilidades de utilizar los recursos para otras necesidades.
- Disminución de la productividad de los pacientes y sus cuidadores.

Intangibles:

- Sufrimiento de los pacientes y sus cuidadores.
- Disminución de la calidad de vida percibida.

Desde que a principios de los años cincuenta comenzó a utilizarse la clorpromacina los fármacos antipsicóticos han constituido la base del tratamiento de la esquizofrenia (8). No resulta exagerado decir que estos fármacos fueron en gran medida agentes fundamentales en el proceso de desinstitutionalización psiquiátrica que tuvo lugar en los países occidentales desde los años sesenta; gracias a estos fármacos fue posible dar de alta a pacientes que antes, como consecuencia de la persistencia de muchos de sus síntomas, debían permanecer ingresados durante años en los hospitales psiquiátricos. La reducción del número de camas psiquiátricas ha sido espectacular, existiendo en la actualidad una quinta parte de las que había antes de la «revolución farmacológica» (9).

Sin embargo, pronto se vio que estos fármacos no estaban libres de complicaciones y efectos adversos. En los primeros fármacos utilizados la somnolencia era una caracte-

rística predominante, que motivó su calificación como "*tranquilizantes mayores*"; a este efecto central se añadían otros efectos periféricos como la hipotensión, la sequedad de boca, el estreñimiento, etc. Por otra parte, el inicial nombre de "*neurolépticos*" hacía referencia a la alta frecuencia de síntomas neurológicos secundarios a su uso, tanto a corto plazo como a largo plazo. Los llamados *síntomas extrapiramidales* constituyen uno de los principales puntos negros de este grupo de fármacos (Tabla II); en algunos casos van a comprometer el cumplimiento del tratamiento (como ocurre con la acatisia o inquietud secundaria a los antipsicóticos); otros pacientes van a presentar un agravamiento de sus síntomas negativos como consecuencia del uso de antipsicóticos (por la aparición de un síndrome acinético-rígido que no sólo implica síntomas motores si no también cognitivos y emocionales); finalmente hay algunos efectos extrapiramidales que pueden ser irreversibles en un porcentaje considerable de pacientes y que pueden condicionar gravemente la calidad de vida del paciente (discinesias tardías) (10).

Ya a mediados de los sesenta se podían clasificar los neurolépticos en dos grandes grupos: aquellos con un perfil más *sedante* y aquellos con un perfil más *incisivo*; aunque la eficacia era similar en todos los fármacos no ocurría lo mismo con los efectos adversos; en los primeros la somnolencia, la hipotensión y los síntomas muscarínicos destacaban sobre los síntomas extrapiramidales; en los fármacos incisivos apenas se producía sedación y no se evidenciaban síntomas cardiovasculares importantes pero los efectos extrapiramidales eran mucho más marcados.

Conforme el avance de las técnicas bioquímicas permitió estudiar el mecanismo de acción de los psicofármacos se pudieron construir las primeras hipótesis sobre las bases neurobiológicas del efecto antipsicótico y de los efectos secundarios. La teoría dopaminérgica de la esquizofrenia atribuía los síntomas de la enfermedad a un exceso de actividad de un neurotransmisor (dopamina) en el sistema nervioso

TABLA II
Efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos

Efectos motores:

- Distonias agudas.
- Parkinsonismo.
- Acatisia objetiva (inquietud).
- Discinesia tardía.

Acatisia subjetiva (intranquilidad).

Síntomas emocionales:

- Indiferencia emocional.
- Embotamiento afectivo.
- Anhedonia.

Síntomas cognitivos:

- Entecimiento del pensamiento.
- Problemas de atención y concentración.

Síntomas «sociales»:

- Disminución de la iniciativa.
 - Falta de motivación.
 - Falta de energía.
-

central; los fármacos antipsicóticos lograrían un alivio sintomático al reducir su actividad, comprobándose más tarde que esta reducción se debía al bloqueo del receptor dopaminérgico postsináptico. Simultáneamente se relacionaron los síntomas extrapiramidales con el mismo efecto antidopaminérgico en un claro paralelismo con la enfermedad de Parkinson, que se relaciona con la destrucción de una de las principales vías dopaminérgicas cerebrales (vía nigroestriada). Más adelante se identificaron diferentes subtipos de receptor dopaminérgico, defendiéndose la relación entre el bloqueo de un subtipo concreto de receptor dopaminérgico (D2), la potencia antipsicótica y la aparición de síntomas extrapiramidales.

De igual forma fueron identificándose uno a uno los mecanismos bioquímicos responsables de los efectos secundarios no extrapiramidales; así la somnolencia parecía relacionada fundamentalmente con acciones antihistamínicas que también se relacionaban con el aumento de peso que muchos pacientes experimentaban; la hipotensión se debía a efectos de bloqueo alfa-adrenérgico y los síntomas muscarínicos (sequedad de boca, visión cercana borrosa, etc.) al bloqueo anticolinérgico (Tabla III).

Cada uno de los antipsicóticos clásicos combina varios de estos efectos neuroquímicos, mostrando un perfil de efectos adversos particular. En general todos se han mostrado superiores al placebo en el tratamiento de la esquizofrenia pero sin grandes diferencias de eficacia entre ellos (siempre que se utilicen dosis equivalentes).

TABLA III
Relación entre efectos farmacológicos y efectos clínicos

Bloqueo dopaminérgico	Efecto antipsicótico. Síntomas motores. Alteraciones cognitivas. Síntomas emocionales (depresivos). Disfunción neuroendocrina (prolactina).
Bloqueo colinérgico	Sequedad de boca. Estreñimiento. Visión cercana borrosa. Retención urinaria. Alteraciones cognitivas. Somnolencia.
Bloqueo histaminérgico	Somnolencia. Aumento de peso.
Bloqueo adrenérgico	Hipotensión ortostática. Somnolencia.
Bloqueo serotoninérgico	Disfunción sexual. Efecto sobre los síntomas negativos. Reducción de los síntomas motores.

Sin embargo, esta teoría dopaminérgica pronto se demostró insuficiente. Para empezar no todos los síntomas mejoran en la misma magnitud, y de hecho algunos síntomas (los llamados *negativos*) parecen empeorar, en gran medida, por el solapamiento de los efectos secundarios. Además no todos los pacientes responden favorablemente al tratamiento antipsicótico, describiéndose un 10-20% de formas *resistentes* a los fármacos tradicionales. Por otra parte, la evidente reducción de los síntomas *positivos* agudos (sobre todo las alucinaciones y los delirios) no está claro que modifique sustancialmente la calidad de vida del paciente a largo plazo, aun permitiéndole su permanencia en la comunidad. Estos medicamentos por tanto son básicamente antipsicóticos pero no antiesquizofrenia; alivian parcialmente la enfermedad y reducen sus decaídas pero no curan la esquizofrenia (suponiendo que ésta pueda curarse).

Así, en los años ochenta se produjo un cierto desencanto respecto de las posibilidades reales de conseguir mejores resultados mediante la intervención farmacológica en la esquizofrenia, desplazándose el peso de la investigación al estudio de estrategias psicosociales para la enfermedad y al desarrollo de otros psicofármacos (sobre todo antidepresivos).

Sin embargo los estudios realizados con un antipsicótico que permanecía casi olvidado reabrieron el interés en el desarrollo de fármacos para la esquizofrenia. La clozapina es un fármaco derivado de la imipramina (el primer antidepresivo tricíclico) que, tras unos prometedores resultados en los primeros estudios realizados en esquizofrenia a finales de los sesenta y principios de los setenta, fue retirado de muchos países tras la aparición de varios casos de muerte por agranulocitosis (detectados inicialmente en Finlandia en 1975). Sin embargo, sus propiedades farmacológicas (escasa tasa de efectos extrapiramidales) y su aparente alta eficacia (superior incluso a la del resto de antipsicóticos disponibles entonces) impulsaron toda una serie de trabajos destinados

a demostrar sus potenciales ventajas. Tras un ensayo clínico multicéntrico realizado en Estados Unidos, y publicado en 1988, quedaron establecidas las diferencias entre clozapina y el resto de antipsicóticos, autorizándose su uso en muchos países a partir del año 1990. La clozapina fue el primero de una nueva clase de fármacos que se ha dado en llamar antipsicóticos «atípicos» (11) y que suponen el avance más importante en el tratamiento de la esquizofrenia desde la introducción de la clorpromacina. La clozapina tenía en su contra la necesidad de un control hematológico estricto durante todo el tiempo de tratamiento, para minimizar el riesgo de la agranulocitosis (pues en cuanto se detecta una reducción importante de las cifras de leucocitos puede evitarse su progresión suspendiendo el fármaco). Además aunque se puede decir que es el antipsicótico que menos efectos extrapiramidales produce, no carece de otros efectos secundarios (somnolencia, hipotensión, aumento de peso) que complican su utilización.

Los estudios sobre el mecanismo de acción de la clozapina arrojaron nuevas dudas sobre la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia, ya que este fármaco apenas bloquea el receptor dopaminérgico D2 y, sin embargo, posee un importante efecto antipsicótico (de hecho el mayor de todos los antipsicóticos); este mínimo bloqueo D2 explica la bajísima tasa de síntomas extrapiramidales y la casi ausencia de elevación de la prolactina (otra de las consecuencias del bloqueo dopaminérgico por acción sobre las vías hipotalámicas). Queda sin explicar el mecanismo de su acción antipsicótica, que se atribuye a una combinación de los múltiples efectos que tiene sobre otros receptores, tanto dopaminérgicos (D4 sobre todo) como serotoninérgicos (5HT2 fundamentalmente); se desconoce la posible contribución de otros efectos neuroquímicos (anticolinérgico, antihistamínico, antialfa-adrenérgico) a su eficacia diferencial (12-13).

En los años noventa la investigación en busca de nuevos antipsicóticos «atípicos» va a tomar dos caminos diferentes:

por un lado se van a sintetizar fármacos que tratan de bloquear el receptor dopaminérgico D2 en las vías cerebrales presuntamente implicadas en los síntomas psicóticos (vías mesolímbicas) respetando las vías responsables de los efectos secundarios motores (vías extrapiramidal), cognitivo-emocionales (vías mesocortical) o neuroendocrinos (vías hipotálamo-hipofisaria). De esta línea de investigación surgió el remoxipride, un antipsicótico atípico *selectivo* que, desgraciadamente, tuvo que ser retirado del mercado al presentarse varios casos de muerte por complicaciones hematológicas. Un segundo camino ha resultado mucho más fructífero; considerando que el efecto de la clozapina sobre los receptores serotoninérgicos podría ser el responsable en parte de su eficacia diferencial se han diseñado diversos fármacos antagonistas de los dos sistemas dopaminérgico y serotoninérgico (Tabla IV); así apareció en 1994 la risperidona que unía al efecto antidopaminérgico D2 clásico un potente efecto antiserotoninérgico 5HT2a. La risperidona se sitúa por tanto a medio camino entre la clozapina y un antipsicótico clásico incisivo como el haloperidol; tiene menos efectos adversos extrapiramidales y mayor eficacia que éste pero no alcanza la baja tasa de extrapiramidalismos de la clozapina

TABLA IV
Afinidad por los principales receptores de los antipsicóticos atípicos (ref. 63)

Fármaco	D1	D2	5HT2a	Alfa 1	Alfa 2	H1	M1	5HT2a/D2
Clozapina	+++	+	+++	+++	++	+++	+++	+++
Risperidona	+	+++	+++	+++	+++	+++		+++
Olanzapina	+++	+++	+++	++/+++	+	+++	+++	+++
Quetiapina	+/++	+/++	+/++	++/+++	+++	-	+++	
Sertindol	++	+++	+++	++/+++	+	+	-/+	+++
Ziprasidona	+	+++	++++	++	-/+	++	-/+	++++

(y posiblemente tampoco su eficacia). Sin embargo la ausencia de complicaciones hematológicas produjo su utilización masiva en los países desarrollados, alcanzando actualmente una tasa de prescripción cercana o superior al haloperidol. En 1997 sale al mercado español la olanzapina que se aproxima aún más al perfil farmacodinámico de la clozapina; su actividad antidopaminérgica D2 es muy baja y, por tanto, sus efectos secundarios extrapiramidales escasos (y por supuesto sin agranulocitosis). En apenas tres años la olanzapina ha experimentado una tasa anual de crecimiento de su utilización impresionante, colocándose entre los tres fármacos cuyo gasto a cargo del Sistema Nacional de Salud más ha crecido en el último año. En el año 2000 aparece la quetiapina que de momento es el tercer fármaco atípico comercializado tras la clozapina (previamente apareció el sertindol pero fue retirado por su posible toxicidad cardíaca) y que se parece mucho en su perfil farmacológico a la olanzapina. En teoría estos fármacos son más eficaces que los antipsicóticos clásicos y con menor riesgo de efectos secundarios extrapiramidales (salvo risperidona a dosis altas). No parecen aumentar las cifras de prolactina (risperidona sí), reduciéndose los efectos sobre la fertilidad y la función sexual. Sin embargo no hay que olvidar que la experiencia con ellos es mucho más reducida que con los antipsicóticos clásicos y que alguno de sus supuestos efectos diferenciales (sobre todo la mejoría de los síntomas negativos) puede deberse a la forma de presentación de los resultados (no diferenciando síntomas negativos *intrínsecos* de síntomas negativos *secundarios a síntomas extrapiramidales*) más que a un auténtico efecto del fármaco sobre la enfermedad.

A parte de las dudas que generan muchos de los ensayos clínicos realizados actualmente con antipsicóticos atípicos en cuanto a la selección de los pacientes, las herramientas de medida de los cambios o la verosimilitud de los resultados (Tabla V) existen tres importantes déficits en los antipsicóticos modernos (14-16). En primer lugar no se han desarro-

TABLA V
Posibles sesgos y problemas metodológicos en la investigación de los nuevos antipsicóticos (ref.18).

-
- Financiación de los ensayos por las compañías farmacéuticas que produce la casi total ausencia de publicaciones con resultados negativos o sin interés para el fármaco y la fragmentación de los resultados de un solo ensayo clínico en múltiples artículos.
 - Criterios de selección de pacientes que impiden la aplicación y generalización de los resultados a la práctica clínica.
 - Predominio de los estudios a corto plazo.
 - Estudios comparativos con haloperidol a dosis cuestionables y escasos estudios comparativos con otros antipsicóticos convencionales.
 - Protocolos rigurosos que generan un alto número de abandonos.
 - Análisis de los resultados mediante la «última medida arrastrada» en vez de mediante la «intención de tratar».
 - Utilización de las escalas clínicas para medir la eficacia como escalas de intervalo.
 - Imposibilidad de traducir la mejoría de las puntuaciones de las clínicas en cambios en el funcionamiento real de los pacientes.
 - Carencia de estudios adecuados que valoren la satisfacción de los pacientes y los cuidadores con el tratamiento, los cambios en el funcionamiento psicosocial o el la calidad de vida y las repercusiones farmacoeconómicas.
-

llado formas parenterales (ni intramusculares ni intravenosas) de estos fármacos, lo que imposibilita su uso en pacientes que rechazan el tratamiento oral (ya sea pacientes agudos, agitados o no, o pacientes crónicos que se niegan a tomar medicación); en estos casos nos vemos obligados a utilizar antipsicóticos intramusculares de acción rápida o de liberación prolongada (preparaciones *depot*). Por otra parte, no están carentes de efectos adversos, tanto extrapiramidales (risperidona) como de otro tipo (clozapina, olanzapina, quetiapina), destacando la importancia del aumento de peso sobre la morbilidad cardiovascular (aparición de alteraciones hidrocarbonadas o de dislipemias) y la interferencia

de la somnolencia en la vida del paciente. Finalmente, el elevado precio de estos fármacos ha desencadenado un debate público sobre todo en aquellos países (España, Reino Unido) en donde la financiación de los medicamentos para la esquizofrenia recae fundamentalmente en un Sistema Nacional de Salud (17-20) (Tabla VI).

Vamos a revisar a continuación varios de estos aspectos controvertidos del tratamiento de la esquizofrenia, centrándonos en: 1) las evidencias sobre la mayor eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos, y en 2) los estudios sobre las repercusiones farmacoeconómicas de la selección del antipsicótico. Finalmente, revisaremos las diferencias entre los antipsicóticos atípicos disponibles en España, tratando de perfilar sus posibles indicaciones específicas.

TABLA VI
Coste anual del tratamiento farmacológico con antipsicóticos

	Fármaco	Dosis	Coste anual (ptas)
Clásicos	Clorpromacina	300 mg/día	11.952
		600 mg/día	23.904
	Haloperidol	5 mg/día	3.618
		10 mg/día	7.236
	Flufenacina (<i>depot</i>)	25 mg/mes	3.125
		25 mg/2 semanas	6.250
Atípicos	Clozapina*	200 mg/día	78.183
		400 mg/día	156.366
	Risperidona	3 mg/día	165.420
		6 mg/día	330.840
	Olanzapina	10 mg/día	353.964
		20 mg/día	707.928
	Quetiapina	400 mg/día	280.454
		600 mg/día	420.680

* Al precio del tratamiento con clozapina habría que añadir el precio del control hematológico mensual (6.000-12.000 ptas/año).

¿SON REALMENTE MÁS EFICACES LOS NUEVOS ANTIPSICÓTICOS?

En el caso de los antipsicóticos convencionales hay abundantes trabajos que apoyan su eficacia en el tratamiento agudo de la esquizofrenia. Una revisión sistemática de los estudios comparativos entre clorpromacina (el primer antipsicótico) y placebo confirma y cuantifica tanto los beneficios del fármaco como sus efectos adversos (21). No hay revisiones cuantitativas con otros antipsicóticos clásicos pero si estudios comparativos frente a clorpromacina, sin que existan diferencias significativas en los resultados.

Por lo que se refiere al tratamiento a largo plazo surge como problema fundamental el *abandono del tratamiento*. Son muchos los factores implicados en este fenómeno (hay claros factores sociales e individuales) que no debe ser atribuidos de forma simplista a las características del fármaco; sin embargo, los efectos secundarios son uno de los motivos referidos por los pacientes para abandonar cualquier tipo de tratamiento. En el caso de los antipsicóticos convencionales disponemos de presentaciones intramusculares de liberación prolongada (*depot*) (22-27); los estudios comparativos con presentaciones orales no han demostrado una clara diferencia en las tasas de abandono entre las dos formas, pero se plantean importantes dudas metodológicas que podrían sesgar los resultados, disminuyendo las ventajas que en clínica parecen ofrecer las formas *depot* (los pacientes seleccionados para estos estudios suelen ser pacientes altamente motivados y con una probabilidad de abandono *a priori* claramente inferior a la de la población clínica) (28).

Se ha sugerido que algunos antipsicóticos convencionales tendrían características que les acercarian a los fármacos atípicos. Así, la *loxapina* presenta un cierto efecto sobre los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico que se haría interesante como complemento de los fármacos atípicos, sobre todo por su presentación intramuscular (no disponible para

esos fármacos) (29). La alta potencia del *pimocide* le hacen interesante para pacientes que no toleran la sedación de muchos antipsicóticos; sin embargo existen dudas sobre su seguridad a dosis altas, sobre todo por la aparición de alteraciones de la conducción cardíaca (30). El *sulpiride* se comporta como un antagonista dopaminérgico D2 selectivo que apenas afecta a la vía extrapiramidal; sus efectos sedantes y neuroendocrinos, por el contrario, son muy importantes, limitando su uso a dosis antipsicóticas (31). Por último, la *tioridacina* posee notables efectos anticolinérgicos (que disminuyen claramente la tasa de extrapiramidalismo) y otra serie de bloqueos sobre receptores cerebrales que le acercan a los fármacos atípicos; lamentablemente no hay evidencia por el momento de un efecto diferencial y la sedación que producen las dosis antipsicóticas unida a la aparición de alteraciones electrocardiográficas a esas dosis han condicionado su utilización (32).

Los dos antipsicóticos atípicos más utilizados son la *risperidona* y la *olanzapina*; en ambos casos los estudios demuestran una mayor eficacia que los antipsicóticos clásicos, con unas tasas de cumplimiento del tratamiento superiores, menos síntomas extrapiramidales y menor sedación. Aún así, el abandono del tratamiento en los estudios a corto plazo (menos de 12 semanas) sigue siendo importante (42% en el caso de olanzapina, 30% en risperidona), sin que existan claros datos a cerca de la evolución de los pacientes que abandonaron, lo que plantea dudas sobre la eficacia en condiciones reales del fármaco.

Muchos de los trabajos realizados con estos fármacos presentan importantes problemas metodológicos, centrados sobre todo en los análisis estadísticos utilizados y la interpretación de los resultados obtenidos según las escalas de medición de la intensidad de los síntomas (33). El significado clínico de las mejoras obtenidas es difícil de interpretar, sobre todo cuando se compara con los resultados obtenidos en la población real de pacientes esquizofrénicos.

Además en los trabajos con estos dos fármacos el *patrón-oro* utilizado (fármaco de referencia) suele ser el haloperidol; este medicamento produce importantes efectos secundarios que, en condiciones reales, suelen tratar de corregirse con distintos fármacos coadyuvantes (anticolinérgicos, benzodiazepinas, etc.); en los ensayos clínicos no sólo la dosis de haloperidol es cuestionable (tanto por insuficiente como por excesiva), si no que la imposibilidad de utilizar otra medicación correctora de los efectos adversos hace poco extrapolables los resultados obtenidos. De hecho, algunos autores sostienen que las tasas de abandono y la eficacia de risperidona u olanzapina comparadas con haloperidol a 12 mg/día son similares (34-36).

La existencia de posibles sesgos de publicación (los trabajos con resultados desfavorables apenas se publican) y de información (los resultados desfavorables no suelen alcanzar una difusión importante) limitan aún más la interpretación de los resultados (37).

Sobre la *quetiapina* hay menos trabajos, pero los estudios a corto plazo sugieren que es al menos tan eficaz como los antipsicóticos típicos con una tasa de efectos extrapiramidales inferior. Sin embargo, la alta tasa de abandono del tratamiento en las primeras semanas (mayor del 50%) hace casi imposible interpretar los resultados. Por el momento no se puede decir que haya suficientes datos que aseguren el valor diferencial del fármaco (38).

El *sertindol* tuvo una vida corta en el mercado español; a los pocos meses de salir, en 1998, fue retirado ante la publicación de varios casos de arritmias ventriculares graves y muerte súbita de origen cardíaco; aunque se presumía que sus efectos farmacológicos le acercarían a la ciazapina no se ha podido comprobar esa hipótesis (39).

Existen otros tres fármacos aprobados en otros países o pendientes de aprobación que se presentan como antipsicóticos atípicos. El *amisulpride*, un derivado del sulpiride, se presenta como un antipsicótico eficaz, con menos efectos

secundarios y menor tasa de abandonos; por el momento no hay datos que permitan confirmar una supuesta mayor eficacia sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia y tampoco datos que le diferencien claramente del sulpiride (que es considerablemente más barato) (40). La *ziprasidona* parece ofrecer unas tasas de abandonos y de efectos motores especialmente bajas pero dudas a cerca de su seguridad cardíaca están retrasando su salida al mercado (41). La *zotepina* podría tener un perfil similar, pero los datos sobre su eficacia diferencial no han alcanzado la suficiente potencia como para que se autorice su comercialización en España (está disponible en Alemania y Japón) (42).

La *clozapina* sigue ocupando un lugar único en la farmacología de la esquizofrenia. Los estudios a su favor son numerosos y las peculiaridades de su uso (la necesidad de un control hematológico) aseguran una baja tasa de abandonos. Su eficacia antipsicótica es superior a la del haloperidol y sus efectos extrapiramidales prácticamente nulos. Sin embargo es un fármaco sedante y produce un importante aumento de peso. El riesgo de agranulocitosis (y algunos casos de miocardiopatía en pacientes previamente sanos) reducen su utilización a aquellos casos de intolerancia a los antipsicóticos por graves efectos extrapiramidales y a los casos de resistencia al tratamiento (tras haber probado previamente con los otros fármacos atípicos) (43, 44). Por el momento algunos trabajos han defendido que su eficacia en casos de esquizofrenia resistente (con todas las dudas que genera este concepto) puede ser similar a la de risperidona u olanzapina, pero todavía el número de pacientes incluidos en estos estudios es insuficiente para generalizar los resultados (Tabla VII).

¿COMPENSAN CON SU EFICACIA SU ELEVADO PRECIO?

La gran diferencia de precio entre los antipsicóticos atípicos y los clásicos neurolépticos supone un verdadero problema para los sistemas sanitarios de financiación pública e impide el acceso a estos fármacos a médicos y pacientes que vivan en países en vías de desarrollo. Aunque, aún así, el porcentaje que el tratamiento farmacológico representa dentro del total del coste de la enfermedad sigue siendo considerablemente pequeño, no se debe olvidar que el gasto farmacéutico es una de las medidas de control utilizadas por los sistemas gestión sanitaria actuales (45-47).

De los estudios farmacoeconómicos publicados se desprende que el tratamiento con antipsicóticos atípicos puede reducir (o al menos no aumentar) el coste global de la enfermedad; los datos son más favorables con clozapina y risperidona (a dosis bajas) y menos con olanzapina; sin embargo, las diferencias entre los entornos en donde se han realizado los estudios (facilidad de ingreso, nivel socioeconómico de la población, período de tiempo estudiado) hacen difícilmente extrapolables los resultados a nuestra población (48-52).

Muchos de los trabajos publicados sobre la repercusión económica del uso de antipsicóticos atípicos han sido patrocinados por los laboratorios fabricantes de esos productos lo que cuestiona su imparcialidad. Los estudios que comparan el coste del tratamiento con risperidona frente al tratamiento con antipsicóticos clásicos encuentran una reducción del número de hospitalizaciones y de la duración de los ingresos, y quizás también del número de consultas ambulatorias que realizan los pacientes (aquí los datos son contradictorios); se produciría por tanto un importante ahorro que se asociaría además, según algún estudio, con una mejora en la calidad de vida de los pacientes (53-58). Los estudios realizados con olanzapina y haloperidol ofrecen inicialmente resultados menos favorables, pero el único estudio encontra-

TABLA VII
Resultados obtenidos con AP atípicos (revisiones de la literatura)

DISEÑO	RESULTADOS		
	A corto plazo (0-6 semanas)	A medio plazo (2-6 meses)	A largo plazo (más de 6 meses)
Clozapina <i>n</i> = 1.165 AP típicos <i>n</i> = 1.266 (ref. 68)	Más eficacia Menos recaídas Iguales abandonos Menos SEP Más sedación Más aumento de peso		Más eficacia Menos recaídas Iguales abandonos
Clozapina <i>n</i> = 616 AP típicos <i>n</i> = 600 (resistentes al tratamiento) (ref. 68)	Más eficacia Iguales recaídas Iguales abandonos Menos SEP Más sedación Más aumento de peso		Más eficacia Menos recaídas Iguales abandonos
Clozapina <i>n</i> = 90 Risperidona <i>n</i> = 90 (resistentes al tratamiento) (ref. 79)	Igual eficacia Iguales abandonos Iguales SEP Igual sedación Igual aumento de peso		
Clozapina <i>n</i> = 43 Olanzapina <i>n</i> = 43 (resistentes al tratamiento) (ref. 79)		Igual eficacia Iguales abandonos Iguales SEP Igual sedación	
Risperidona <i>n</i> = 2.299 AP típicos <i>n</i> = 1.113 (ref. 35)	Más eficacia Menos recaídas Iguales abandonos Menos SEP Menos sedación Más aumento de peso		
Olanzapina <i>n</i> = 2.049 AP típicos <i>n</i> = 925 (ref. 34)	Más eficacia Menos recaídas Iguales abandonos Menos SEP Más sedación		Iguales recaídas Menos abandonos
Olanzapina <i>n</i> = 193 Risperidona <i>n</i> = 188 (ref. 34)	Igual eficacia Iguales abandonos Menos SEP	Menos abandonos	Iguales abandonos
Ziprasidona <i>n</i> = 517 AP típicos <i>n</i> = 312 (ref. 41)		Igual eficacia Iguales abandonos Menos SEP Igual sedación	
Amisulpride <i>n</i> = 415 AP típicos <i>n</i> = 219 (ref. 40)		Más eficacia Menos abandonos Menos SEP Menos sedación	
Zotepina <i>n</i> = 517 AP típicos <i>n</i> = 312 (ref. 42)	Más eficacia Iguales abandonos Menos SEP Igual sedación		
Zotepina <i>n</i> = 55 Otros AP típicos <i>n</i> = 55 (ref. 42)	Iguales abandonos Más SEP		

do que compara los tres fármacos resulta paradójicamente positivo para olanzapina y sitúa al haloperidol como una opción algo más económica

En los distintos trabajos las diferencias en las medidas elegidos para comparar eficacia y efectividad o las variables incluidas en el estudio de costes directos e indirectos son tan marcadas que hacen casi difícil extraer una conclusión global.

¿SON TODOS LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS IGUALES?

Los fármacos llamados antipsicóticos atípicos comparten (en teoría) una serie de características clínicas que les diferencian (de nuevo en teoría) de los neurolépticos clásicos (63) (Tabla VIII):

1. Menor tasa de efectos extrapiramidales, incluyendo discinesias tardías, pudiendo en algunos casos no verse este tipo de síntomas.

TABLA VIII

Criterios de atipicidad de los fármacos antipsicóticos (ref. 63)

Criterios farmacológicos:

- Eficacia en los modelos animales de acción antipsicótica.
- Sin inducción de catalepsia.
- Ausencia de regulación al alza de los receptores D2.
- Sin desarrollo de tolerancia al aumento del recambio de dopamina durante el tratamiento crónico.

Criterios clínicos:

- Eficacia antipsicótica.
- Eficacia sobre los síntomas negativos.
- Eficacia en pacientes resistentes.
- Ausencia de efectos extrapiramidales agudos o crónicos (discinesias tardías).
- No elevación de los niveles de prolactina.

2. Menor aumento de la prolactina, que en algunos fármacos puede no aumentar en absoluto.
3. Mayor eficacia tanto en lo referido a síntomas negativos como en los síntomas positivos *resistentes* a los fármacos tradicionales.

Se supone que estas características clínicas proceden de un perfil farmacodinámico en donde aparecen importantes efectos antiserotoninérgicos junto con otros muchos bloques menos estudiados (64). No podemos por el momento relacionar cada efecto clínico con un mecanismo farmacológico específico sin caer en una simplificación similar a la que implicaba la teoría dopaminérgica clásica. Además los distintos fármacos no comparten las mismas características farmacodinámicas con lo que sus efectos clínicos podrían proceder de diferentes mecanismos. Así, la mayor eficacia de la clozapina sobre los síntomas negativos se ha relacionado con su efecto doble serotoninérgico-dopaminérgico, que dista mucho de parecerse al que produce la risperidona, otro fármaco con potenciales efectos sobre estos síntomas (65, 66).

La *clozapina*, de hecho, es el fármaco prototipo de este grupo y el único que cumple con las tres características anteriormente mencionadas: muy baja tasa de efectos extrapiramidales (casi inexistentes con clozapina), ausencia de cambios en la prolactina y eficacia en sintomatología negativa y en pacientes refractarios a antipsicóticos convencionales (67-69). El perfil farmacológico es probablemente el más complejo de todos los psicofármacos, afectando a los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, histaminérgico, colinérgico y adrenérgico, sin que por el momento pueda determinarse cuál de sus efectos farmacodinámicos es más importante. Sin embargo, la clozapina no puede considerarse un fármaco de primera línea al existir importantes problemas de seguridad y de efectos secundarios; la agranulocitosis y el posible riesgo de miocardiopatía, junto con la

alta tasa de convulsiones (sobre todo cuando se superan los 500 mg/día), la somnolencia y el aumento de peso limitan su utilización masiva. Se considera actualmente como el fármaco de reserva, especialmente indicado en los casos de graves síntomas motores secundarios al tratamiento antipsicótico y cuando fallan todos los demás fármacos. Hay algunos trabajos que relacionan el tratamiento con clozapina con una reducción de los síntomas afectivos, los problemas de agresividad y vialencia y las tasas de suicidio en pacientes esquizofrénicos, efectos que por el momento apenas han sido estudiados con otros fármacos (70).

La *risperidona* tendría un perfil atípico incompleto; a dosis bajas sus efectos extrapiramidales son inferiores a los del haloperidol y comparables a los del placebo, pero a dosis altas comienzan a producirse efectos motores y no puede descartarse la aparición de discinesia tardía inducida por risperidona (71). Los cambios en las cifras de prolactina son iguales o mayores que los alcanzados con los antipsicóticos clásicos. Por último, su eficacia en sintomatología negativa parece superior a la del haloperidol (cuando éste se usa a dosis altas) pero falta por demostrar de forma tajante su efecto en las formas refractarias de psicosis (72). Su utilización se está extendiendo a otras formas de psicosis (demenias, trastornos bipolares, psicosis infantiles) en gran medida por su mejor perfil de efectos motores. A dosis bajas (hasta 6 mg/día) el problema del elevado precio del medicamento parece corregirse por su mayor eficacia y mejor tolerancia, lo que facilita el cumplimiento. Por otra parte el aumento de peso que induce parece inferior al de otros antipsicóticos atípicos (aunque también se aprecia). La aparición de una formulación líquida y los estudios que demuestran la eficacia de su administración en una dosis única diaria han facilitado su utilización; incluso se prevé el desarrollo de un derivado de la risperidona para su administración intramuscular *depot* y de sistemas de monitorización del tratamiento mediante la detección del fármaco en orina o saliva (73).

La *olanzapina* se acerca un poco más al perfil atípico en lo que se refiere a las alteraciones motoras, que solamente van a verse a dosis francamente altas y en una proporción pequeña de pacientes (74, 75). De igual forma, sus efectos sobre la prolactina son menores y casi siempre transitorios. Sin embargo, los datos acerca de su eficacia son aún limitados; parece superior al haloperidol en su efecto sobre los síntomas negativos, pero no queda demostrado que sea eficaz en formas resistentes. De igual forma que la risperidona su uso se va extendiendo más allá de los límites de la esquizofrenia (trastorno bipolar, demencias, depresión psicótica), sobre todo a dosis bajas. La presencia de efectos anticolinérgicos le convierte en un fármaco teóricamente desfavorable para pacientes ancianos y para los síntomas cognitivos de la esquizofrenia, pero su repercusión clínica parece escasa. Uno de sus graves inconvenientes es la inducción de un espectacular aumento de peso en muchos pacientes con la posibilidad de que aparezcan complicaciones secundarias a la obesidad (Tabla IX) (76). La administración en una dosis única diaria y la aparición de una formulación sublingual facilitan su uso, si bien su elevado precio obliga a disponer de datos fiables sobre sus beneficios farmacoeconómicos.

Con respecto a la *quetiapina* parece claro su perfil atípico en lo que respecta a efectos adversos (extrapiramidales y neuroendocrinológicos); las principales dudas surgen en cuanto a su eficacia diferencial, tanto en sintomatología negativa como en pacientes refractarios; los estudios son por el momento muy limitados y de corta duración. Podría resultar interesante en pacientes con síntomas psicóticos en el contexto de una enfermedad de Parkinson o en la demencia por cuerpos de Lewy, como alternativa a la clozapina. Además de las dudas sobre su eficacia (que parece aumentar al alcanzar dosis muy altas, cercanas a los 600 mg/día), su forma de administración es compleja al precisar al menos dos tomas diarias y un aumento muy lento de la dosis para minimizar sus efectos sedantes y la aparición de hipotensión (77).

TABLA IX
Relación entre antipsicóticos y aumento de peso (ref. 76).

Sin cambios de peso o con reducción del peso:

- Loxapina.
- *Molindona*.

Con aumento de peso (de menor a mayor probabilidad):

- *Ziprasidona*.
- Flufenacina (depot).
- Haloperidol.
- Risperidona.
- Clorpromacina.
- *Sertindol*.
- Tioridacina.
- Olanzapina.
- Zotepina.
- Clozapina.

*En cursiva los fármacos NO disponibles en España

Del *sertindol* se tenían suficientes datos como para comparar su perfil atípico con la olanzapina, tanto en efectos secundarios como en eficacia; sin embargo su retirada del mercado como consecuencia de la posible cardiotoxicidad ha impedido comprobar otras posibles ventajas (sobre todo el escaso aumento de peso).

La *ziprasidona* presenta un perfil farmacológico único, con efectos sobre la recaptación de serotonina y noradrenalina; estas acciones sugieren una ventaja potencial sobre los síntomas emocionales asociados a la esquizofrenia. Tiene la mejor relación dopaminérgica/serotoninérgica (D2/5HT2) de los antipsicóticos. Su perfil atípico recuerda al de olanzapina, con un menor aumento de peso pero más síntomas digestivos (náuseas, vómitos). Sin embargo aparecen otra vez dudas sobre su seguridad cardíaca lo que ha bloqueado su aparición, especialmente interesante puesto que se dispondría de una presentación intramuscular de absorción rápida.

El *amisulpride* tiene un comportamiento diferencial en función de la dosis utilizada; a dosis bajas (hasta 300 mg/día) actúa sobre receptores dopaminérgicos presinápticos aumentando la actividad de este sistema y a dosis altas (600-1.200 mg/día) muestra un efecto antidopaminérgico clásico. De forma similar al sulpiride se ha planteado su eficacia sobre los síntomas negativos a dosis bajas pero los estudios son todavía insuficientes como para asegurar su utilidad.

En conjunto, el perfil clínico de los diferentes antipsicóticos atípicos coincide fundamentalmente en la menor tasa de efectos extrapiramidales, que a su vez puede ser la responsable de la mejoría de los síntomas negativos y de los síntomas cognitivos y afectivos (al reducir los síntomas negativos y los síntomas cognitivo-emocionales secundarios al parkinsonismo).

Sin embargo, existen varios puntos de conflicto entre la información ofrecida oficialmente por los laboratorios fabricantes y los ensayos clínicos y las características de estos fármacos al utilizarse de forma generalizada (78). Por ejemplo, las dosis recomendadas por los laboratorios no siempre coinciden con las útiles en la realidad. Además sus efectos antipsicóticos puede que tarden en aparecer algo más de tiempo que con los fármacos convencionales, lo que complica su utilización en los episodios psicóticos agudos, sobre todo si existe una agitación importante asociada. Su eficacia, en cualquier caso, no es espectacular, y en pacientes refractarios la clozapina sigue siendo la referencia, pudiendo encontrar incluso pacientes que respondan mejor a antipsicóticos convencionales que a los más modernos atípicos (Tabla X) (79).

CONCLUSIONES

- Los profesionales implicados en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia deben tener un especial cui-

TABLA X
Comparación entre los principales antipsicóticos atípicos (ref. 10)

	Acción DA-5HT	Menos SEP que haloperidol	Escasos SEP	Bajo riesgo de discinesia tardía	Menos PRL que haloperidol	Escaso efecto sobre PRL	Eficacia en síntomas negativos	Eficacia en síntomas refractarios
Clozapina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Risperidona	Sí	Sí	No	Probable	No	No	Sí	Probable
Olanzapina	Sí	Sí	Sí	Probable	Sí	Sí	Sí	Probable
Quetiapina	Sí	Sí	Sí	Probable	Sí	Sí	Probable	Probable
Sertindol	Sí	Sí	Sí	Probable	Sí	No	Sí	Probable
Ziprasidona	Sí	Sí	No	Posible	Sí	Sí	Posible	Posible
Zotepina	Sí	Posible	No	Posible	No	No	Posible	Posible
Amisulpride	No	Sí	Sí	Posible	No	No	Posible	Dudosa

dado en la interpretación de los trabajos realizados con los modernos antipsicóticos atípicos. El riesgo de sesgos de muy diferentes procedencias convierte a la información actual en poco fiable, siendo necesario contrastar diferentes fuentes y prestar especial cuidado en los sistemas de valoración de resultados.

- Existe suficiente evidencia como para afirmar que la clorpromacina, el primer antipsicótico que apareció hace ya 50 años, tiene un efecto antipsicótico valioso en los episodios agudos de esquizofrenia y una capacidad de prevención de recaídas considerable; sin embargo produce importantes trastornos motores que afectan al funcionamiento del paciente y pueden llegar a ser irreversibles. El resto de antipsicóticos clásicos ofrecen ventajas tan sólo en el perfil de efectos secundarios.
- La clozapina se ha demostrado eficaz en pacientes que no respondían a antipsicóticos clásicos. Sin embargo, sus riesgos son considerables (agranulocitosis, miocardiopatía) y su utilización, por tanto, restringida.
- Los modernos antipsicóticos atípicos suponen un paso adelante en la búsqueda de mejores fármacos para esta enfermedad, pero por el momento no han demostrado que supongan un cambio radical en relación con los antipsicóticos clásicos (salvo en lo que se refiere a la tasa de efectos motores) o la clozapina (al menos en lo que se refiere a eficacia). Los datos que nos presentan los ensayos clínicos con estos fármacos son especialmente difíciles de interpretar; la selección de los pacientes, las pautas de tratamiento y las medidas de resultados hacen complicado extraer conclusiones claras, y los intereses económicos que subyacen a estos fármacos generan dudas sobre la verosimilitud de los resultados. Su mejor perfil de efectos motores les convierte, eso sí, es una valiosa alternativa para

pacientes que muestran problemas de tolerancia a los antipsicóticos clásicos.

— El coste directo de estos fármacos es elevado; la reducción de costes por hospitalización, costes indirectos y costes intangibles no ha sido suficientemente demostrada. Algunos sistemas sanitarios públicos no recomiendan su uso como fármaco de primera línea.

— Para poder recomendar oficialmente en un sistema sanitario público la utilización de estos fármacos como tratamiento de primera elección en la esquizofrenia serían necesarios estudios a largo plazo, con un diseño correcto (tamaño de la muestra, aleatorización del tratamiento, regímenes terapéuticos habituales) y cercano a la realidad del tratamiento diario de la enfermedad (pacientes no seleccionados, intervenciones psicosociales, medidas de resultados aplicables a la actividad clínica).

BIBLIOGRAFÍA

1. SARTORIUS, N.; JABLENSKY, A.; KORTEN, A., *et al.*: «Early manifestations and first contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders». *Psychol. Med.*, 1986; 16: 909-928.
2. TURNER, T.: «ABC of mental health. Schizophrenia». *BMJ*, 1997; 315: 108-111.
3. BREIER, A.; SCHREIBER, J.; DYER, J., *et al.*: «National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1991; 48: 239-246.
4. TSUANG, M. T.; WOOLSON, R. F., y FLEMING, J. A.: «Premature deaths in schizophrenia and affective disorders. An analysis of survival curves and variables affecting the

shortened survival». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1980; 37: 979-983.

5. CALDWELL, C., II G.: «Schizophrenia - a high risk factor for suicide: clues to risk reduction». *Suicide Life Threat Behav.*, 1992; 22: 479-493.
6. JONES, P.; BEBBINGTON, P.; FOERSTER, A., *et al.*: «Premorbid social underachievement in schizophrenia. Results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study». *Br. J. Psychiatry*, 1993; 162.
7. KNAPP, M.: «Costs of schizophrenia». *Br. J. Psychiatry*, 1997; 171: 509-518.
8. KANE, J. M., y MCGLASHAN, T. H.: «Treatment of schizophrenia». *Lancet*, 1995; 346: 820-825.
9. GROZIER, L.: «The third revolution in psychiatry: fluphenazine decanoate». En: F. J. Ayd (ed.), *The future of pharmacotherapy: drug delivery systems*. Baltimore: International Drug Therapy Newsletter, 1973.
10. STAHL, S. M.: *Psychopharmacology of antipsychotics*. Londres: Martin Dunitz Ltd., 1999.
11. KINON, B., y LIEBERMAN, J.: «Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis». *Psychopharmacology Berl.*, 1996; 24: 2-34.
12. WADDINGTON, J. L., y O'CALLAGHAN, E.: «What makes an antipsychotic "atypical"? Conserving the definition». *CNS Drugs*, 1997; 7: 341-346.
13. KANE, J.: «What makes an antipsychotic "atypical"? Should the definition be preserved?». *CNS Drugs*, 1997; 7: 347-348.
14. HORROBIN, D.: «Beyond conflict of interest. Non-financial conflicts of interest are more serious than financial conflicts». *BMJ*, 1999; 318: 466.
15. SMITH, R.: «Unscientific practice flourishes in science». *BMJ*, 1998; 316: 1036.
16. SMITH, R.: «Beyond conflict of interest. Transparency is the key». *BMJ*, 1998; 317: 291-292.
17. GEDDES, J.; FREEMANTLE, N.; HARRISON, P., y BEBBINGTON, P.: «Atypical antipsychotics in the treatment of schizo-

- phrenia: systematic overview and meta-regression analysis». *BMJ*, 2000; 321: 1371-1376.
18. ORTIZ, A., y DE LA MATA, I.: «Nuevos antipsicóticos». In: *Formación Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 2001; 25: 1-8.
 19. American Psychiatric Association: *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*. Washington, DC: APA, 1997.
 20. LEHMAN, A. F., y STEINWACHS, D. M.: «Patterns of usual cure for schizophrenia: initial results from the schizophrenia patient outcomes research team (PORT) client survey». *Schizophr. Bull.*, 1998; 24: 11.
 21. THORNLEY, B.; ADAMS, C. E., y AWAD, G.: *Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999.
 22. QURAISHI, S.; DAVID, A., y ADAMS, C.: *Depot bromperidol decanoate for schizophrenia or other similar psychotic disorders (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999.
 23. QURAISHI, S., y DAVID, A.: *Depot flupenthixol decanoate for schizophrenia or other similar psychotic disorders (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999.
 24. QURAISHI, S.: *Depot fluspirilene for schizophrenia (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999.
 25. QURAISHI, S., y DAVID, A.: *Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999.
 26. QURAISHI, S., y DAVID, A.: *Depot perphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999.
 27. QURAISHI, S., y DAVID, A.: *Depot Pipothiazine palmitate and undeclynate for schizophrenia (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999.
 28. ADAMS, C., y EISENBRUCH, M.: *Depot fluphenazine versus oral fluphenazine for schizophrenia (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999.
 29. MURPHY, B.; FENTON, M.; BAGNALL, A-M., et al.: *Loxapine for schizophrenia (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2000.
 30. SULTANA, A., y MCMONAGLE, T.: *Pimozide for schizophrenia (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2000.
 31. SOARES, B. G. O.; FENTON, M., y CHUE, P.: *Sulpiride for schizophrenia (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999.
 32. SULTANA, A.: *Thioridazine for schizophrenia (Cochrane Protocol)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2000.
 33. HUSTON, P., y MOHER, D.: «Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research». *Lancet*, 1996; 347: 1024-1026.
 34. DUGGAN, L.; FENTON, M.; DARDENNES, R., et al.: *Olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999.
 35. KENNEDY, E.; SONG, F.; HUNTER, R., et al.: *Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999.
 36. TOLLEFSON, G. D.; BEASLEY, C. M.; TRAN, P. V., et al.: «Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial». *Am. J. Psychiatry*, 1997; 154: 457-465.
 37. WAHLBECK, K., y ADAMS, C. E.: «Beyond conflict of interest. Sponsored drug trials show more-favourable outcomes». *BMJ*, 1999; 318: 465.
 38. SRISURAPANONT, M.; DISAYAVANISH, C., y TAIMKAEW, K.: *Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review)*. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 1999.

39. LEWIS, R., y BAGNALL, A-M.: *Sertindole for schizophrenia (Cochrane Review). The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2000.
40. MOTA NETO, J.; LIMA, M., y SOARES, B.: *Amisulpride for schizophrenia (Cochrane Review). The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2000.
41. BAGNALL, A., y LEWIS, R.: *Ziprasidone for schizophrenia and severa mental illness (Cochrane Review). The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2000.
42. FENTON, M.; MORRIS, S.; DE-SILVA, P., *et al.*: *Zotepine for schizophrenia (Cochrane Review). The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2000.
43. ALVIR, J.; JEFFREY, P.; LIEBERMAN, A., *et al.*: «Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factor in the United States». *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 162-167.
44. KILIAN, J. G.; KERR, K.; LAWERENCE, C., y CELERMAJER, D. S.: «Myocarditis cardiomyopathy associated with clozapine». *Lancet*, 1999; 354.
45. DAVIES, L., y DRUMMOND, M.: «Assessment of costs and benefits of drug therapy for treatment-resistant schizophrenia in the United Kingdom». *Br. J. Psychiatry*, 1993; 162: 38-42.
46. GLAZER, W., y Johnstone, B.: «Pharmacoeconomic evaluation of antipsychotic therapy for schizophrenia». *J. Clin. Psychiatry*, 1997; 58: 504.
47. PALMER, C. S.; REVICKI, D. A.; GENDUSO, L. A., *et al.*: «A cost-effectiveness clinical decision analysis modal for schizophrenia». *American Journal of Managed Care*, 1998; 4: 345-355.
48. AITCHISON, K., y KERWIN, R.: «Cost-effectiveness of clozapine». *Brit. J. Psychiatry*, 1997; 125: 30.
49. FITTON, A., y BENFIELD, P.: «Clozapine an appraisal of its pharmacoeconomic benefits in the treatment of schizophrenia». *Pharmaco-Economics*, 1993; 4: 131-156.
50. GLENNIE, J. L.: *Pharmacoeconomic evaluations of clozapine in treatment resistant schizophrenia and risperidone in chronic schizophrenia*. Ontario: CCOHTA, 1997.
51. HONIGFELD, G., y PATIN, J.: «A Two-year clinical and economic follow-up of patients on clozapine». *Hospital and Community Psychiatry*, 1990; 41: 882-885.
52. MELTZER, H.; COLA, P.; WAY, L., *et al.*: «Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia». *Am. J. Psychiatry*, 1993; 150: 1630-1638.
53. ADDINGTON, D.; JONES, B.; BLOOM, D., *et al.*: «Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patients treated with risperidone: a retrospective study». *Clin. Ther.*, 1993; 15.
54. CHOUINARD, G., y ALBRIGHT, P.: «Economic and Health State utility determinations for schizophrenic patients treated with risperidone or haloperidol». *J. Clin. Psychopharm.*, 1997; 17: 2998-2307.
55. GUEST, J.; HART, W.; COOKSON, R., *et al.*: «Pharmacoeconomic evaluation of longterm treatment with risperidone for patients with chronic schizophrenia». *British Journal of Medical Economics*, 1996; 10: 59-67.
56. NIGHTENGAL, B. S.; GARRET, L.; WAUGH, S., *et al.*: «Economic outcomes associated with the use of risperidone in a naturalistic group practice setting». *American Journal of Managed Care*, 1998; 4: 360-366.
57. ALBRIGHT, P. S.; LIVINGSTONE, S.; KEEGAN, D. L., *et al.*: «Reduction of healthcare resource utilization and costs following the use of risperidone for patients with schizophrenia previasusly treated with standard antipsychotic therapy: a retrospective analysis using the Saskatchewan health linkable databases». *Clinical Drug Investigations*, 1996; 11: 289-299.
58. SCHILLER, M. J.; SHUMWAY, M., y HARGREAVES, W. A.: «Treatment costs and patient outcomes with use of risperidone in a public mental health setting». *Psychiatric Services*, 1999; 50: 228-232.
59. ALMOND, S., y O'DONNELL, O.: «Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. A comparison of olanzapine and haloperidol». *Pharmacoeconomics*, 1998; 13: 575-588.

60. HAMILTON, S. H.; REVICKI, D. A.; EDGELL, E. T., *et al.*: «Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia: results from a randomised clinical trial». *Pharmacoeconomics*, 1999; 15: 469-480.
61. SACRISTÁN, J. A.; GÓMEZ, J. C.; MARTÍN, J., *et al.*: «Pharmacoeconomic assessment of olanzapine in the treatment of refractory schizophrenia based on a pilot clinical study». *Clinical Drug Investigation*, 1998; 15: 29-35.
62. SACRISTÁN, J. A.; GÓMEZ, J. C., y SALVADOR-CARULLA, L.: «Análisis coste-efectividad de olanzapina frente a haloperidol en el tratamiento de la esquizofrenia en España». *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 1997; 25: 225-234.
63. GARCÍA RIBERA, C.: *Nuevos antipsicóticos atípicos*. Barcelona: Masson, 1996.
64. FLEISCHAKER, W. W., y HUMMER, M.: «Drug treatment of schizophrenia in the 1990's: achievements and future possibilities in optimising outcomes». *Drugs*, 1997; 53: 915-929.
65. CASEY, D. E.: «Side effects profiles of new antipsychotic agents». *J. Clin. Psychiatry*, 1996; 57 (supl. 11): 40-45.
66. BARNES, T. R. E., y MCPHILLIPS, M. A.: «Critical analysis and comparison of the side effect and safety profiles of the new antipsychotics». *Br. J. Psychiatry*, 1999; 174: 34-43.
67. ROSENHECK, R.; CRAMER, J.; WEICHUN, X., *et al.*: «A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalised patients with refractory schizophrenia». *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337: 809-815.
68. WAHLBECK, K.; CHEINE, M., y ESSALI, M. A.: *Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia (Cochrane Review)*. The Cochrane Library. Oxford: Update Software, 1999.
69. KANE, J.; HONIGFELD, G.; SINGER, J., *et al.*: «Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment of tre-

- atment-resistant schizophrenia: a double blind comparison with chlorpromazine». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1988.
70. MELTZER, H.: «Suicide and schizophrenia: clozapine and the InterSePT study. International Clozaril/Leponex Suicide Prevention Trial». *J. Clin. Psychiatry*, 1999; 60: 47-50.
71. SONG, F.: «Risperidone in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis». *J. Psychopharmacol.*, 1997; 11: 65-71.
72. MAHMOUD, R. E. L. P.: «Risperidone vs conventional antipsychotics in usual care: a prospective effectiveness trial of outcomes for patients with schizophrenia and schizoaffective disorder». *XXIst Collegium Internationale Neuro Psychopharmacologicum Congress*, 1998; p. 373.
73. GILBODY, S. M.; BAGNALL, A. M.; DUGGAN, L., y TUUNAINEN, A.: *Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review)*. The Cochrane Library. Oxford: Update Software, 2001.
74. BEASLEY, C. M.; DELLVA, M. A.; TAMURA, R. N.; MÖRGENTERN, H.; GLAZER, W. M.; FERGUSON, K., *et al.*: «Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol». *Br. J. Psychiatry*, 1999; 74: 23-30.
75. BEASLEY, C. M.: «Olanzapine and tardive dyskinesia». *Br. J. Psychiatry*, 1999; 175: 392.
76. ALLISON, D. B.; MENTORE, J. L.; HEO, M.; CHANDLER, L. P.; CAPPELLERI, J. C.; INFANTE, M. C., *et al.*: «Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis». *Am. J. Psychiatry*, 1999; 156: 1686-1696.
77. LEUCHT, S.; PITSCHEL-WALZ, G.; ABRAHAM, D., y KISSLING, W.: «Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials». *Schizophr. Res.*, 1999; 35: 51-68.

78. THORNLEY, B., y ADAMS, C. E.: «Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years». *BMJ*, 1998; 317: 1181-1184.
79. TUUNAINEN, A., y GILBODY, S. M.: *Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia (Cochrane Review)*. The Cochrane Library. Oxford: Update Software, 1999.

LA REHABILITACIÓN PSICOSOCIAL DEL ENFERMO MENTAL CRÓNICO

A. FLORIT ROBLES*

La enfermedad mental se ha tratado de formas muy diversas a lo largo de la historia. Hipócrates en el siglo IV a. C. propone una primera teoría y en la edad media los árabes crean los primeros centros de recogida para las personas «locas». En occidente se comienza con la persecución contra brudas y herejes. Muchas de las personas perseguidas eran realmente individuos con una enfermedad mental. Luego, con la Ilustración, la pérdida de la razón es considerada una enorme desgracia que había que ocultar y se pensaba que estos locos no sentían ni padecían, por lo que el trato que se les concedía era inhumano. Se construyen en Europa hospitales para recluir forzosamente a «los sin razón». Estos macro hospitales no se desarrollan en España. Aquí se abren las «casas de locos» donde se les concedía un trato muy humano. En la época de la Revolución Francesa, Pinel libera de las cadenas a todos sus enfermos dando indicaciones terapéuticas como el realizar actividades diarias o darles con-

* Director del Centro de Rehabilitación Psicosocial de Retiro. Hospital Beata María Ana. Hermanas Hospitalarias del Sagrado Corazón de Jesús. Madrid.

sejos verbales, algo que podríamos considerar los antecedentes del tratamiento rehabilitador actual. Esta manera de tratar a las personas con enfermedades mentales se generaliza al nuevo mundo, pero en el siglo XIX las casas de retiro empiezan a superpoblarse y se vuelven a producir tratos denigrantes. Como reacción surgen con virulencia las teorías biologicistas criticando la ineficacia de las casas de retiro. Se considera la enfermedad mental como enfermedad del cerebro, por lo que no se considera un tratamiento eficaz las actividades diarias o los consejos verbales. Es gracias al psicoanálisis cuando se retoma un modelo psicológico de la enfermedad mental aunque paralelamente se desarrollan otros métodos de tratamiento como la terapia electroconvulsiva, la psicocirugía o el coma insulínico.

Este modelo de tratamiento se extendió enormemente hasta la aparición de la psicofarmacología en los años cincuenta gracias a la cual la esquizofrenia comenzó a ser tratada con cierto éxito. Además de la aparición de medicamentos útiles para las enfermedades mentales, se produce, de forma casi simultánea, el desarrollo de las profesiones auxiliares de la medicina mental: las del psicólogo, la de la visitadora social (trabajo social) y la del técnico de la ergoterapia (terapia ocupacional). Estas profesiones entran de pleno derecho en el campo de la rehabilitación psicosocial del enfermo mental, especialmente una vez comenzada la reforma psiquiátrica.

En Madrid se puso en marcha en 1981 el Instituto de Salud Mental (INSAM), asentando las bases para la reforma de la asistencia psiquiátrica. Pero no es hasta 1985, con el informe de la Comisión Ministerial para la Reforma Psiquiátrica, cuando se pusieron en marcha los servicios de salud mental (SSM), ya con una zonificación de la atención psiquiátrica (Huertas, 1991), pretendiendo un desplazamiento del eje de atención desde el hospital a la comunidad. Además se propone ubicar las unidades de hospitalización psiquiátrica en los hospitales generales (unidad de hospitaliza-

ción breve), de manera que se reduzca el riesgo del estigma y las situaciones institucionales de cronicidad. Para llevar a cabo estas modificaciones sería necesario contar con un equipo interdisciplinario preparado para enfrentarse a este nuevo reto de la sanidad (Aparicio, 1996).

Para mantener, y si se puede, aumentar el nivel de independencia funcional del paciente sería necesario potenciar las alternativas a la hospitalización de larga estancia tal y como se indicó en el informe de la Comisión Ministerial. Estas alternativas se concretan en los recursos de rehabilitación psicosocial que se generaron desde el programa de servicios sociales alternativos a la institucionalización psiquiátrica de la Comunidad de Madrid (hoy denominado Programa de Atención Social a Personas con Enfermedad Mental Crónica). Este programa pretende «asegurar que las personas con trastornos psiquiátricos crónicos puedan desarrollar una vida lo más integrada y normalizada posible dentro de la comunidad, dotándoles para ello de las habilidades, recursos y apoyos necesarios».

Tratamiento psicofarmacológico y rehabilitación psicosocial han de entenderse como dos modos de intervención con objetivos diferentes pero complementarios entre sí (Cañamares *et al.*, 2001). El objetivo fundamental del tratamiento farmacológico es la mejora de la enfermedad, la reducción de síntomas, la estabilización sintomatológica; mientras que, complementariamente, el foco principal de la rehabilitación es el funcionamiento de la persona en su entorno, la mejora de sus capacidades personales y sociales, el apoyo al desempeño de los diferentes roles de la vida social y comunitaria, la mejora, en suma, de la calidad de vida de la persona afectada y de sus familiares, el apoyo a su participación social en la comunidad de un modo lo más activo, normalizado e independiente que en cada caso sea posible.

La individualización de la intervención es una característica central en todo el *proceso de rehabilitación psicosocial*. Para asegurar esta atención de calidad se inicia la atención

procurando un enganche adecuado con la persona (fase de trabajo previo) y de este modo asegurar una buena evaluación en un clima de confianza (fase de evaluación). La intervención en rehabilitación psicosocial debe partir siempre de una evaluación exhaustiva de la historia y el presente del sujeto, donde se estudie el nivel premórbido, la sintomatología actual que puede interferir en el proceso de rehabilitación, así como los déficit y capacidades en cada una de las diversas áreas del sujeto: capacidades cognitivas, conciencia de enfermedad, psicomotricidad, autocontrol, autocuidados y actividades de la vida diaria, integración comunitaria, actividades de ocio, habilidades sociales y red social, área familiar...

Ya en este momento todo el equipo está comprometido en cada caso, pues cada miembro del equipo cuenta con datos que pueden resultar de vital interés para la evaluación, que es coordinada por el «psicólogo-tutor». Una vez presentada la evaluación se diseña el Plan Individualizado de Rehabilitación (PIR) que es acordado entre el propio interesado y el psicólogo-tutor así como con la familia y se presenta al equipo asistencial. Desde este momento comienza la fase de intervención que se articula a través de un proceso individualizado que combina, por un lado, el entrenamiento y desarrollo de las habilidades y competencias que cada persona requiere para funcionar efectivamente en la comunidad; y, por otro lado, actuaciones sobre el ambiente que incluyen desde psicoeducación y asesoramiento a las familias hasta el desarrollo de soportes sociales destinados a ofrecer los apoyos necesarios para compensar o fortalecer el nivel de funcionamiento psicosocial del enfermo mental crónico (Liberman, 1993).

La fase de intervención es el grueso de todo el proceso y se asienta sobre cuatro grandes patas:

- *Tutorías*: se realizan con el psicólogo-tutor y en ellas se hace un seguimiento y análisis conjuntamente con

el usuario de todo su proceso de rehabilitación. Además se realizan intervenciones puntuales que dotan a la persona de estrategias efectivas de afrontamiento ante los problemas que pueden aparecer a lo largo del proceso.

- *Apoyo a las familias*: principalmente el psicólogo y la trabajadora social mantienen contactos frecuentes para que, manteniendo la debida confidencialidad de la información, se pueda llegar a un trabajo coordinado entre el centro, el usuario y la familia. Se les asesora en el afrontamiento de problemas en la relación con su familiar enfermo, se pretende producir un cambio en la emoción expresada familiar cuando éste es necesario y se les apoya en las múltiples gestiones que deben realizar. Además se les ofrece la participación en una escuela de familias que cada año se realiza con grupos de unas cinco familias y donde se les ofrece información acerca de la enfermedad, de su tratamiento, de las nociones básicas del control de contingencias dotándoles de las habilidades necesarias de comunicación para poder llegar a acuerdos y, si es necesario, a realizar contratos conductuales, etc.
- *Programas de rehabilitación*: el elevado número de programas de rehabilitación de los que se dispone, permite ofrecer un abanico muy extenso de caminos para conseguir los objetivos propuestos en el PIR. Se trata de elegir conjuntamente, usuario y psicólogo-tutor, aquellos programas de rehabilitación (medios) que aseguren el cumplimiento de los objetivos (fines) del modo más eficiente. No todos los usuarios pasan por todos los programas sino sólo por aquellos que se consideran oportunos. Seguidamente se describe en una tabla los programas terapéuticos que se están llevando a cabo en el centro así como qué profesional
- *Programas de soporte*: estos programas no pretenden conseguir objetivos específicos sino más el objetivo

Programa	Responsable	Objetivo principal
Habilidades sociales	Psicólogo	Mejora de la percepción social, las habilidades de comunicación y asertividad.
Entrenamiento en autocontrol	Psicólogo	Mejora las habilidades de afrontamiento, solución de problemas y adecuación del estilo cognitivo del sujeto.
Autoestima	Psicólogo	Adecuar la autoestima de forma que le ayude a afrontar adecuadamente las situaciones.
Relajación	Psicólogo	Entrenar una estrategia de relajación (principalmente Jacobson o respiración profunda) de forma que se facilite el afrontamiento en situaciones de estrés.
Psicoeducación	Psicólogo	Dar a conocer al sujeto su enfermedad mental y su medicación prescrita, dotándole de estrategias adecuadas para afrontar los síntomas de su trastorno así como los prodromos. También se ofrece información sobre el uso de los diversos servicios especializados en salud mental.
Sexualidad	Psicólogo	Ofrecer información adecuada sobre la sexualidad humana así como prevención de enfermedades de transmisión sexual.
Grupo de evaluación	T.O./monitor	Ofrecer datos para la evaluación general del sujeto así como detectar posibles vías de intervención eficientes.
Atención individualizada	T.O./monitor	Ofrecer una intervención (rehabilitación cognitiva, uso de transportes públicos, administración económica, entrenamiento en autocuidados...) que sólo pueden hacerse de forma individualizada.
Actualidad	T.O./monitor	Conocer temas de actualidad de forma que el individuo conozca la realidad social en la que vive inmerso y se mantenga informado.

Programa	Responsable	Objetivo principal
Proyecto grupal	T.O./monitor	Mejorar la red social del sujeto y la realización de un ocio compartido.
Tiempo libre	T.O./monitor	Mejorar el ocio fuera de la casa de la persona.
Ocio en casa	T.O./monitor	Mejorar el ocio dentro de la casa de la persona.
Ejercicio motórico	T.O./monitor	Mejorar la condición física de la persona, su psicomotricidad así como la percepción de su propio cuerpo. Potenciar la integración en recursos normalizados (gimnasios, piscinas...).
Información de la salud	T.O./monitor	Informar de aspectos básicos sobre la salud (sueño, alimentación, prevención de accidentes caseros, uso de fármacos sin prescripción médica...).
Belleza	T.O./monitor	Mejorar el cuidado de uno mismo y del vestuario.
Tareas de casa	T.O./monitor	Entrenar la realización de actividades domésticas (plancha, lavadora, limpieza...) así como mejorar la planificación de dichas tareas.
Cocina	T.O./monitor	Entrenar la elaboración de platos, preparación de menús equilibrados y realización de la compra en tiendas del barrio.
Manualidades	T.O./monitor	Mejora de la psicomotricidad fina, capacidades cognitivas básicas y ocio en casa.
Integración formativa o laboral	Trabajador social	Apoyo en la búsqueda y mantenimiento en recursos formativos o laborales.
Búsqueda de recursos de apoyo normalizados	Trabajador social	Apoyo en la búsqueda y mantenimiento de recursos de apoyo (ocio, centros culturales, asociaciones...) apropiados a las necesidades de cada individuo.
Realización de gestiones	Trabajador social	Apoyo y entrenamiento en la realización de las gestiones habituales (bancos, pensiones...).

general de ofrecer a las personas un espacio donde poder reunirse con otros usuarios (apoyo y red social), ocupar el tiempo libre cuando no se disponen de recursos más normalizados, facilitar el seguimiento de usuarios incluso una vez dados de alta del recurso de forma que se asegure el mantenimiento de los objetivos conseguidos durante la intervención. Entre estos grupos se destacan (aunque varían en función de la disponibilidad de recursos):

- Tertulias.
- Actividad cultural.
- Fútbol.
- Costura.
- Informática.
- Cultura general.
- Gimnasio.
- Salidas.
- Otras actividades puntuales.

Por último se mantiene la *fase de seguimiento* que pretende asegurar los objetivos conseguidos y ofrecer al usuario un soporte más allá de la fase de intervención. En definitiva se está hablando de personas con enfermedades mentales crónicas que necesitan un apoyo a muy largo plazo. Aunque algunas personas consiguen mantener una independencia absoluta del centro, lo cierto es que la mayoría necesitan un apoyo más frecuente ya que su integración plena en la comunidad es complicada. En este sentido se les ofrece la posibilidad de seguir acudiendo a los diversos programas de soporte que se realizan y a sesiones de tutorías que se van espaciando en el tiempo a menos que aparezcan indicios de descompensación, momento en el que se ofrece al usuario un apoyo más frecuente e intenso, contemplándose la posibilidad de incorporarse de nuevo al proceso de rehabilitación durante un tiempo. De este modo se asegura la disminución o, incluso, la desaparición de nuevos ingre-

sos psiquiátricos y el consiguiente ahorro tanto económico como social e individual (Fernández, 1999)

Este proceso de rehabilitación psicosocial descrito se realiza apoyado desde un centro y en colaboración con la familia. Pero en ocasiones es necesario el apoyo de un residencial del tipo de una miniresidencia. Este recurso de rehabilitación psicosocial no sólo pretende ofrecer la posibilidad de cubrir las necesidades básicas de alojamiento, manutención y soporte sino también el facilitar un lugar más oportuno para realizar una intervención directa y en un medio natural. En general, la miniresidencia cuenta con plazas de corta estancia (menos de un mes), media estancia (entre un mes y un año aproximadamente) e indefinidas (más de un año), ofreciendo la posibilidad de cubrir emergencias familiares y sociales, ofrecer descansos familiares (o unidad de respiro), asegurar una buena transición desde el hospital psiquiátrico a la comunidad, conseguir una preparación para mantener una vida más autónoma o evitar una hospitalización prolongada o marginalización. La miniresidencia cuenta con profesionales las 24 horas del día que apoyan a los residentes en las tareas del día a día pretendiendo generar un hábito adecuado y equilibrado entre las actividades productivas de ocio o de autocuidados. El panorama residencial es completado por los pisos supervisados, que ofrecen a aquellos individuos capacitados la posibilidad de vivir en un entorno más normalizado y con una menor supervisión por parte de los profesionales.

Sólo con una red integrada de recursos es posible la rehabilitación, de forma que se pueda obrecer a cada persona el recurso que necesite en el momento en que lo necesite. Pero no sólo es necesaria la existencia de recursos, también es necesaria la coordinación entre instituciones (recursos de rehabilitación, servicios de salud mental, hospital psiquiátrico, unidad de hospitalización breve, servicios sociales generales...) y entre profesionales (psicólogos, psiquiatras, trabajadores sociales, terapeutas ocupacionales, educadores,

enfermeras, auxiliares...); sólo así se puede asegurar que los múltiples profesionales e instituciones relacionadas con cada persona con enfermedad mental vayan caminando hacia el mismo fin, un plan individualizado de rehabilitación (Florit, 1997).

BIBLIOGRAFÍA

- APARICIO, V.: «Política asistencial en España: presente y futuro». En: J. A. Aldaz y C. Vázquez (eds.), *Fundamentos psicológicos y psiquiátricos de la rehabilitación*. Madrid: Siglo XXI, 1996.
- CAÑAMARES, J. M.; CASTEJÓN, M. A.; FLORIT, A.; GONZÁLEZ, J.; HERNÁNDEZ, J. A., y RODRÍGUEZ, A.: *Esquizofrenia*. Madrid: Síntesis, 2001.
- FERNÁNDEZ, J. M., y FLORIT, A.: «Rehabilitación psicosocial del enfermo mental y reflexión ética. A propósito de un caso». *Anales de psiquiatría*, 1999; 15: 118-123.
- FLORIT, A.; FERNÁNDEZ, J. M., y MORANTE, L.: «Coordinación interinstitucional en la integración social del psicótico. A propósito de un caso». *Psiquis*, 1997; 18: 349-355.
- HUERTAS, R.: «Salud pública y salud mental: el nacimiento de la política de sector en psiquiatría». *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 1991; 37: 73-91.
- Informe de la Comisión Ministerial para la Reforma Psiquiátrica*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1985.
- LIBERMAN, R. P.: *Rehabilitación integral del enfermo mental crónico*. Barcelona: Martínez Roca, 1993.

S SESIÓN DE COMUNICACIONES

Moderador: Dr. J. M. MUÑOZ CÉSPEDES

Unidad de Daño Cerebral

Hospital Beata M.^a Ana

Facultad de Psicología de la Universidad Complutense

MANEJO DE LAS CONDUCTAS DE AGRESIVIDAD EN PACIENTES CON PROBABLE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

S. FERNÁNDEZ GUINEA*, E. RUBÍN**, A. ESPINOSA**,
J. C. ARANGO***, E. PÉREZ****

Los avances científicos, médicos y técnicos han posibilitado que hoy en día la esperanza de vida sea cada vez mayor y que, por tanto, nos encontremos con un aumento progresivo del número de personas mayores de 65 años. Este cambio en la pirámide poblacional también conlleva la necesidad de prestar atención a las características y necesidades de estas personas, especialmente en relación con sus repercusiones asistenciales y sociales, y las enfermedades más frecuentes; en este sentido cabe destacar las demencias.

La demencia es un síndrome neurodegenerativo caracterizado por un deterioro global y progresivo de las capacidades intelectuales, con problemas de memoria, trastornos de conducta y de la personalidad, que afecta a la realización de las actividades diarias y sociales del individuo (1). La falta actual de marcadores bioquímicos, estructurales y de neu-

* Departamento de Psicología Básica II (Procesos Cognitivos). Facultad de Psicología de la Universidad Complutense. Madrid.

** Gabinete AIDAC (Atención Integral al Daño Cerebral).

*** Grupo de Neurociencias de Antioquía. Colombia.

**** Estudiante de Psicología Clínica. C.E.S., San Pablo CEU. Madrid.

roimagen y la necesidad de la comunidad científica internacional de compartir las mismas normas diagnósticas ha llevado al establecimiento de una serie de criterios utilizados hoy en la mayoría de los países. Los más empleados son los propuestos por la Organización Mundial de la Salud —la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión, CIE-10 (2)— y los elaborados por la American Psychiatric Association (DSM-IV) (3).

Existen diferentes sistemas de clasificación de las demencias en función de cual sea la edad de inicio, la etiología, la localización cerebral predominante, los signos neurológicos acompañantes y si son tratables o no (4). De todas ellas destaca por su gran prevalencia la enfermedad de Alzheimer (en adelante, EA) (entre el 50 y el 80% de todas las demencias), seguida de la vascular, las demencias asociadas a enfermedades subcorticales (por ejemplo, demencia de Parkinson), la demencia con cuerpo de Lewy, las del lóbulo frontal (por ejemplo, enfermedad de Pick), las demencias tratables (por ejemplo, neurosífilis) y las demencias potencialmente reversibles (por ejemplo, hipotiroidismo).

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza a nivel neuropatológico por la presencia de ovillos neurofibrilares y placas seniles en el hipocampo, corteza entorrinal, lóbulo temporal parietal y frontal principalmente (para una revisión de su etiología, epidemiología, neuropatología, alteraciones neuropsicológicas, técnicas de neuroimagen, proceso diagnóstico, alteraciones neuropsicológicas, evolución, tratamiento farmacológico y rehabilitación neuropsicológica (5, 6). En la Tabla I se muestran las características clínicas definitorias de probable enfermedad de Alzheimer del NINCDS-ADRDA (7).

Los primeros síntomas que hacen sospechar del inicio de una EA son: *a)* la desorientación temporal y espacial en ambientes no familiares; *b)* la reducción de la habilidad para alternar y dividir la atención en más de una tarea y para resistir la interferencia; *c)* las dificultades para encontrar palabras,

TABLA I
Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de probable enfermedad de Alzheimer

- I. Los criterios clínicos para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable incluyen:
 - A) Demencia establecida por un examen clínico, documentado por el Mini-mental State Examination, la escala de demencia de Blessed o algunas pruebas similares y confirmada a través de baterías neuropsicológicas.
 - B) Déficit en dos o más áreas cognitivas.
 - C) Deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
 - D) Ausencia de trastornos de la conciencia.
 - E) Inicio entre los 40 y los 90 años, más a menudo después de los 65 años.
 - F) Ausencia de trastornos sistémicos u otras enfermedades del cerebro que pudieran por ellos mismos explicar los déficit progresivos de la memoria y la cognición.
- II. El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable se sustenta por:
 - A) Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas, tales como lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia) y percepción (agnosia).
 - B) Dificultades para desarrollar las actividades de la vida diaria y patrones del comportamiento alterados.
 - C) Antecedentes familiares de trastornos similares, en particular si están confirmados neuropatológicamente.
 - D) Resultados de laboratorio: punción lumbar, evidencia de atrofia cerebral en la tomografía computerizada, etc.
- III. Algunas características clínicas coherentes con el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable incluyen:
 - A) Curso progresivo de la enfermedad.
 - B) Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, descontrol emocional, agitación psicomotora, trastornos sexuales y pérdida de peso.
 - C) Convulsiones epilépticas en estadios avanzados de la enfermedad.

comprender información compleja, uso de circunloquios, errores semánticos y parafásicos, disminución de la fluidez verbal; *d)* problemas importantes para retener nueva infor-

mación y dificultades en las etapas de codificación y recuperación; e) poco a poco mostrarán errores en el cálculo de la distancia y los ángulos entre los objetos, fenómeno de *closing-in*; f) disminución de la flexibilidad mental y dificultades para adoptar una actitud abstracta; g) falta de iniciativa, perseveración, dificultad para autocorregirse, etc. (1).

Junto a estos déficit cognitivos, y en estrecha relación con las alteraciones neuropatológicas que sufre el cerebro de las personas con EA, aparecen lo que la International Psychogeriatric Association (IPA) denominó en 1996 como «síntomas psicológicos y conductuales» y que hacen referencia a «los síntomas de alteración de la percepción, del contenido del pensamiento, el estado de ánimo o la conducta que a menudo se presentan en pacientes con demencia». Los principales son: la agitación, las ideas delirantes, las alucinaciones, la deambulación errática, la desinhibición, las reacciones catastróficas, la apatía, la depresión, la ansiedad y el insomnio (8) (Tabla II) (9). Estas alteraciones tienen importantes repercusiones tanto para el paciente como para los familiares, amigos y profesionales encargados de su cuidado, como son:

- Disminuyen de forma notable la calidad de vida del paciente.
- Constituyen la principal fuente de la carga del cuidador principal.
- Determinan el ingreso en residencias o instituciones especializadas.
- Provocan los síntomas de estrés y ansiedad en los profesionales que están a su cuidado.
- Conforme avanza la enfermedad y se dificulta su relación con estas personas es cuando aumenta de forma considerable la prevalencia de estos síntomas.

El principal tratamiento que se ha venido aplicando para tratar estos síntomas es el farmacológico. Aunque pueda parecer más simple y obtenga resultados a más corto plazo, no

TABLA II
Principales trastornos emocionales y conductuales
de los pacientes con EA (9)

-
- Problemas relacionados con los trastornos de memoria y la conciencia de estar enfermo.
 - Delirios.
 - Alucinaciones.
 - Identificación inadecuada.
 - Cambios de humor:
 - Depresión.
 - Labilidad emocional, reacciones catastróficas y enfados.
 - Ansiedad.
 - Agitación.
 - Agresividad.
 - Alteraciones de la personalidad:
 - Indiferencia/apatía.
 - Irritabilidad.
 - Alteraciones de la función neurodegenerativa:
 - Alteraciones del sueño y alteraciones del ritmo diurno.
 - Cambios en el apetito y la conducta alimentaria.
 - Cambios en la actividad sexual.
 - Síndrome de Kluver-Bucy.
 - Alteraciones de la actividad psicomotora:
 - Paseos e inquietud.
 - Deambular errante.
 - Seguimiento persistente del cuidador.
 - Actos y manipulación repetitivos.
-

es efectivo o aplicable en todas las situaciones. En cambio, sí tienen efectos secundarios no deseables. Paradójicamente, estos efectos secundarios pueden incluso producir un aumento de los síntomas cognitivos y conductuales de la demencia (1). Muchos de estos síntomas, como la agresividad, depresión, la agitación, el vagabundeo y la incontinencia, se pueden manejar o minimizar utilizando métodos de tratamiento no farmacológicos. Por ello, como destacan Mittelman y Ferris (10) es esencial desarrollar intervenciones no farmacoló-

gicas que se pueden aplicar en solitario o junto con las técnicas farmacológicas existentes. Las intervenciones no farmacológicas tienen la ventaja de optimizar las áreas de funcionamiento del paciente que permanecen intactas y evitan los efectos secundarios de los fármacos. Además implican a los familiares con sus seres queridos, con lo que se reduce su nivel de ansiedad y frustración al sentir que pueden hacer algo útil. Es interesante destacar también que recientemente se han mostrado que los beneficios que se obtienen de estos enfoques no farmacológicos en cuanto a la mejora de la capacidad de afrontamiento y reducción de trastornos psicológicos pueden tener efectos a largo plazo (11). Dentro de esta perspectiva no farmacológica se puede señalar la utilización de las técnicas de modificación de conducta. Uno de los aspectos esenciales es la definición de las conductas problemáticas que se quieren modificar. Para establecer de forma más fácil los objetivos del programa se divide la conducta en componentes específicos y claramente definidos. A continuación se establecen cuáles son las condiciones y los antecedentes que determinan la conducta (los estímulos discriminativos) y las consecuencias de la misma. Y mediante los principios del aprendizaje se reforzará o castigará la conducta.

Existen diferentes técnicas que tratan principalmente de eliminar o reducir las conductas inapropiadas y potenciar aquellas que son adecuadas o positivas para las personas con demencia. Podemos citar entre las más empleadas los programas de economía de fichas, el reforzamiento social de las conductas apropiadas, el reforzamiento diferencial, la técnica de «tiempo fuera», el control de estímulos, los programas de entrenamiento en habilidades sociales, el modelado, el encadenamiento hacia atrás, la relajación guiada por imaginación, etc. (12). Es importante señalar que en algunos casos estas técnicas han visto reforzada su eficacia cuando se han aplicado de forma conjunta con técnicas de modificación del entorno del paciente (1).

En esta comunicación vamos a presentar un caso de una persona con diagnóstico de probable enfermedad de Alzheimer en fases iniciales, que presenta conductas agresivas que perturban de forma notable el ambiente familiar. Comentamos los datos clínicos más relevantes y exponemos el programa de intervención que actualmente estamos llevando a cabo, en el que destacamos los objetivos planteados, las técnicas y estrategias empleadas y los resultados que hemos obtenido hasta la fecha. Finalmente hacemos una serie de sugerencias y comentarios que pueden ser útiles para la planificación de los programas de rehabilitación neuropsicológica para personas con demencia en estadios leves y moderados.

CASO CLÍNICO

Hombre de 83 años de edad, militar retirado, diagnosticado de probable enfermedad de Alzheimer hace aproximadamente un año, sin embargo con una evolución de los síntomas de casi cuatro años. El grado de demencia que presenta es leve (MEC = 30/35, CDR = 1). Existen antecedentes familiares de demencia en dos de sus tres hermanos.

Los déficits cognitivos que presenta son desorientación en lugares desconocidos y en el tiempo, aunque para éste último recurre al periódico para orientarse. Es capaz de seguir una conversación aunque, sin embargo tiene cierta dificultad para leer despacio, centrándose en una noticia o un párrafo escrito. Algo similar le ocurre a la hora de escribir, lo hace con cierta desgana. Manifiesta afectación en la memoria a corto plazo y ciertas lagunas en su memoria remota autobiográfica, con olvidos de algunos eventos significativos en su vida. Carece de conciencia sobre su enfermedad, existiendo una negación permanente de la misma. Su razonamiento y juicio de valor presentan cierta afectación, son concretos y no muy elaborados.

El resto de las funciones se mantienen relativamente preservadas, aunque se ha producido un enlentecimiento en el procesamiento de la información.

Alteraciones conductuales y emocionales

El paciente presenta ciertas alteraciones conductuales y emocionales derivadas de la enfermedad. Entre ellas destacamos:

- Rasgos de personalidad premórbida acentuados, rigidez, autoritarismo...
- Manifestaciones de delirios de celos acompañados de fabulaciones. Se muestra sospechoso de la fidelidad de su esposa.
- Desinhibición leve en la conducta sexual.
- Ha presentado alteraciones en la conducta alimentaria a modo de hiperfagia.
- La familia refiere trastornos del sueño que se traducen en hipersomnia diurna e insomnio nocturno, probablemente generados por la desorganización en sus horarios. No tienen una rutina bien establecida.
- Ha protagonizado episodios de agresividad motora dirigida contra objetos y de agresividad verbal contra las personas más cercanas, hijas y mujer. Estas alteraciones son las que mayor problema presentan y por las que se ve necesaria una intervención conductual combinada con el tratamiento farmacológico que sigue.
- La mayoría de estas alteraciones se han visto agravadas por cambios en su vida diaria, como el desplazamiento de residencia en el período vacacional y por el estadio moderado de demencia en el que se encuentra su esposa.

Programa de tratamiento

Como hemos comentado anteriormente se ha visto necesario una intervención conductual. Para desarrollar el programa de modificación de conducta, primeramente realizamos un análisis y valoración de la/s conducta/s problema, a la vez que de las habilidades, recursos y déficits tanto personales, como del entorno social con los que cuenta el paciente. El análisis es el siguiente:

Las *conductas problema* se dan sobre todo en las relaciones interpersonales, bien en los momentos en los que alguien le lleva la contraria a la hora de hacer ciertas cosas o bien cuando se siente obligado a realizar alguna actividad que no le apetece en ese momento. El paciente al haber sido una persona acostumbrada a dirigir, organizar y responsabilizarse de otras personas, tanto familiares como en el ámbito laboral, siente amenazada su condición de autoridad, su capacidad de decisión, su autonomía en definitiva. Puede surgir cierto sentimiento de frustración porque nota que le están tratando como a un niño. Ante esto el paciente sufre una activación fisiológica que se traduce en agresividad tanto verbal hacia personas como motora dirigida a objetos.

Las *variables personales* que más intervienen en estas situaciones son su personalidad premórbida y que por su condición de demencia presenta inflexibilidad cognitiva a la vez que negación y falta de conciencia de la enfermedad. Entre las *variables ambientales* destacamos cambios producidos en su entorno, ya que le genera desorientación en lugares nuevos o poco habituales y con gente nueva.

Con la evolución de la enfermedad han ido aumentando las situaciones de enfrentamiento y la consecuencia inmediata que tiene es conseguir lo que pretende ya que los demás terminan cediendo, reforzando de esta manera su conducta.

Para desarrollar el *programa de modificación de conducta* no podemos contar con muchas *habilidades cogniti-*

vas y recursos personales del paciente, ya que por su condición de enfermo de Alzheimer éstas se encuentran afectadas. Por ejemplo:

- No podemos intentar razonar con él ya que se puede sentir ofendido agravando la situación.
- No podemos trabajar el autocontrol por la afectación de las funciones ejecutivas.
- No existe una motivación intrínseca en él para un cambio en la conducta porque consigue lo que quiere.
- Nos dificulta el trabajo la falta de rutina y organización de horarios provocando esto alteraciones en el sueño como comentábamos anteriormente. También influyen los episodios delirantes.

Los *recursos familiares* con los que contamos también son limitados. La red social del paciente se compone de dos hijas de los cuatro que tiene, teniendo una de ellas que dejar de trabajar para poder atender a sus padres debido a la necesidad de cuidados continuos que generan estos cambios en la conducta; los otros dos hermanos se mantienen al margen a pesar de que uno de ellos reside en el domicilio de los padres. Además de las limitaciones con las que nos encontramos también se une el sentimiento de indefensión que crean estas situaciones. Sin embargo, las dos hijas están dispuestas a colaborar en la intervención, es más, sin ellas sería casi imposible obtener algún tipo de resultado.

El *objetivo* que nos planteamos es conseguir el manejo de la agresividad del paciente y reducirla en la medida de lo posible. Las *técnicas* empleadas para alcanzar dicho objetivo son:

- Tiempo fuera: empleando castigo negativo, se le saca del lugar en el que se produce la conducta alterada.
- Retirada del estímulo desencadenante de la conducta. Un ejemplo de ello son las ocasiones en las que la hija le pide hacer algo y se niega a hacerlo a modo de enfrentamiento personal, la actuación de la hija es el

abandono de la estancia donde se da dicho enfrentamiento.

- Cambio del foco de atención: intentar cambiar de forma progresiva el tema de discusión, evitando los cambios bruscos.
- Relajación o aumento la actividad física.
- Entrenamiento de los familiares en el manejo de la ansiedad que estas situaciones les provoca, de este modo lo que pretendemos es que puedan transmitirle calma y sosiego empleando un tono de voz pausado y suave en esos momentos de tensión.
- Entrenamiento de los familiares en el manejo de contingencias o refuerzos. Intentar abordarle cambiando la forma de dirigirse a él, empleando un tono más sugerente y menos autoritario, invitándole a hacer las cosas de modo que él no se sienta en la obligación, empleando fórmulas del tipo: ¿qué te parecería si...?, ¿te gustaría que...?, ¿te apetecería...? De esta manera se consigue disminuir la carga emocional de la situación.

El programa se ha estructurado en dos sesiones semanales de cuarenta y cinco minutos cada una, durante un período de tres meses. Este programa se combina con uno de estimulación cognitiva.

Los *resultados* obtenidos hasta ahora han sido:

- La estabilización del paciente, representada en la reducción de la aparición de situaciones conflictivas en las que destacaba la agresividad manifestada por el paciente
- Se ha conseguido reducir su medicación de forma progresiva.
- No se han visto en la necesidad de institucionalizar ni al paciente ni tampoco a su mujer.
- Se ha producido un cambio en el ambiente familiar. Ha habido una reducción de la tensión en el ambiente debido a que los familiares han aprendido a gene-

rar conductas alternativas frente a las situaciones conflictivas, manejando mejor dichas situaciones. Con ello también se ha conseguido que los mismos familiares afronten la enfermedad desde otra perspectiva.

Las conclusiones que podemos sacar de esta experiencia para un futuro es la necesidad de llevar a cabo un programa de tratamiento integral. Con ello queremos decir que hay que tener en cuenta varios aspectos de la persona:

- Aspecto psicológico: conductas y emociones.
- Aspecto neuropsicológico: funciones cognitivas del paciente.
- Aspecto social: red social de apoyo con la que cuenta la persona.
- Aspecto médico: la necesidad de fármacos en ocasiones para poder controlar determinados síntomas o conductas.

Cabe destacar la importancia de concienciar a la familia de las necesidades del paciente, ayudarles a aceptar la situación y enseñarles a afrontarlo y manejarlo de la mejor manera posible. De esta forma favorecemos que la intervención se pueda desarrollar en el entorno natural del paciente, consiguiendo que permanezca en él el mayor tiempo posible sin necesidad de institucionalizarle. El paciente mantendrá su autonomía personal y la autoestima, todo ello favoreciendo una mayor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. FERNÁNDEZ GUINEA, S.; MUÑOZ, J. M., y PELEGRÍN, C.: «Evaluación y rehabilitación neuropsicológica de las personas con demencia». En: A. Ruano, J. M. Muñoz y C. Cid (coords.), *Psicología de la Rehabilitación*. Madrid: Fundación MAPFRE Medicina, 1999.

2. Organización Mundial de la Salud (OMS): CIE-10: *Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico*. Ginebra: OMS. Madrid: Meditor, 1992.
3. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV*. Washington: APA, 1994.
4. JUNQUÉ, C., y JURADO, M. A.: *Envejecimiento cerebral y demencias*. Barcelona: Martínez Roca, 1998.
5. FERNÁNDEZ GUINEA, S.: «Procesamiento semántico en pacientes con demencia de tipo Alzheimer: un estudio de las diferencias entre las imágenes y las palabras y la influencia de los predicados semánticos» (tesis doctoral). U.C.M., 1998.
6. LÓPEZ, B.; FERNÁNDEZ GUINEA, S.; DELGADO, M. L., y GARCÍA DE LA ROCHA, M. L.: «Programa de rehabilitación de las capacidades atencionales en pacientes con demencia tipo Alzheimer y enfermedades cerebrovasculares». Memoria de Investigación. Ayudas a la Investigación, Fundación MAPFRE Medicina, 2001.
7. MCKHAN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R.; PRICE, D., y STADIAN, E. M.: «Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease». *Neurology*, 1984; 34: 939-944.
8. GALINDO, J.; OLIVERA, F. J.; ROJO, E.; RUIZ-FLORES, M., y MONZÓN, A.: «Tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales de los pacientes con demencias». *II Congreso Virtual de Psiquiatría Interpsiquis*, 2001.
9. PEÑA-CASANOVA, J.: *Las alteraciones psicológicas y del comportamiento en la enfermedad de Alzheimer: Definición, descripción, guías de intervención y consejos*. Barcelona, España: La Caixa, 1999.

10. MITTELMANN, M. S., y FERRIS, S. H.: «Psychosocial Interventions». En: Z. S. Khachaturian y T. S. Radebaugh (eds.), *Alzheimer's Disease, Cause(s), Diagnosis, Treatment and Care*. Florida: CRC Press, 1996.
11. COEN, R. F.; SWANWICK, G. R. J.; O'BOYLE, C. A., y COAKLEY, D.: «Behavior Disturbance and Other Predictors of Carer Barden in Alzheimer's Disease». *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1997; 12: 331-336.
12. COHEN-MANSFIELD, J.: «Inappropriate Behavior». En: Z. S. Khachaturian y T. S. Radebaugh (eds.), *Alzheimer's Disease, Cause(s), Diagnosis, Treatment and Care*. Florida: CRC Press, 1996.

EFECTO NEUROPROTECTOR DE FLUOXETINA Y FLUVOXAMINA FRENTA A LA NEURODEGENERACIÓN INDUCIDA POR MDMA («ÉXTASIS») EN CEREBRO DE RATA

V. SÁNCHEZ, J. CAMARERO, E. O'SHEA, M. I. COLADO*

INTRODUCCIÓN

El derivado anfetamínico 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA o éxtasis) provoca, a largo plazo, un efecto neurotóxico sobre terminales nerviosos serotoninérgicos del cerebro de la rata. Estudios bioquímicos y de inmunocitoquímica han demostrado que, una semana después de la administración de MDMA, se observa una marcada disminución en la concentración de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y de su metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en diferentes estructuras cerebrales, una reducción de la densidad de lugares de recaptación de serotonina marcados con [³H]-paroxetina (Sharkey *et al.*, 1991; Hewitt y Green, 1994; Colado *et al.*, 1997) y una atenuación en la inmunoreactividad de terminales axónicos serotoninérgicos (O'Heam *et al.*, 1988; Molliver *et al.*, 1990).

* Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

El mecanismo por el cual la MDMA provoca este efecto neurodegenerativo no se conoce completamente. No obstante, estudios recientes procedentes de nuestro laboratorio y de otros indican que diversas especies reactivas de oxígeno, concretamente radicales hidroxilo están implicados directamente en el daño neuronal inducido por la droga. (Colado y Green, 1995; Colado *et al.*, 1997; Yeh *et al.*, 1999). Estas especies reactivas se forman en el interior del terminal serotoninérgico (Colado *et al.*, 1997) y proceden del metabolismo de la MDMA (Esteban *et al.*, 2001).

Diversos trabajos experimentales han relacionado al recientemente clonado transportador de 5-HT no sólo con los efectos agudos sino también con el efecto a largo plazo inducido por la MDMA. Estudios realizados con fluoxetina demuestran que cuando se coadministra junto con la MDMA previene completamente el efecto neurotóxico a largo plazo provocado por la droga (Schmidt, 1987; Malberg *et al.*, 1996) y el incremento agudo en la formación de radicales hidroxilo que se produce inmediatamente después de la administración de este derivado anfetamínico (Shankaran *et al.*, 2000). Este efecto neuroprotector de fluoxetina es independiente de cambios en la temperatura corporal de los animales (Malberg *et al.*, 1996; Mechan *et al.*, 2000). Debido a que la MDMA interacciona con la proteína transportadora de 5-HT (Poblete *et al.*, 1989) es razonable proponer que la fluoxetina puede estar previniendo la entrada en el terminal nervioso serotoninérgico de la MDMA o más probablemente de un metabolito neurotóxico de la MDMA (Malberg *et al.*, 1996; Esteban *et al.*, 2001).

La fluoxetina se biotransforma mayoritariamente a norfluoxetina (Bergstrom *et al.*, 1992; Hamelin *et al.*, 1996), metabolito activo que se elimina mucho más lentamente que fluoxetina tanto en la rata como en el hombre (Gardier *et al.*, 1994; Hamelin *et al.*, 1996; Holladay *et al.*, 1998). La vida media de eliminación plasmática de fluoxetina y norfluoxetina oscilan entre 1-3 días y 7-15 días, respectivamente

(Lemberger *et al.*, 1985; Benfield *et al.*, 1986; Stanford, 1996; Preskorn, 1997; Sánchez y Hyttel, 1999). Ambos compuestos son altamente lipofílicos y se acumulan en el cerebro donde alcanzan concentraciones superiores a las plasmáticas (Gardier *et al.*, 1994; Lefebvre *et al.*, 1999). Norfluoxetina es tan potente como fluoxetina para inhibir la receptación de 5-HT y más selectivo que el compuesto original (Bolden-Watson y Richelson, 1993; Sánchez y Hyttel, 1999). Por tanto, su presencia *in vivo* probablemente contribuya a los efectos terapéuticos y farmacológicos del compuesto original (Hornig y Wong, 1976; Fuller *et al.*, 1978; Schmidt, 1987).

Fluvoxamina es también un inhibidor específico de la recaptación de 5-HT pero con un perfil farmacocinético distinto al de fluoxetina (Van Harten, 1995; Preskorn, 1997). Al contrario que fluoxetina, ninguno de sus metabolitos parece ser activo farmacológicamente.

El objetivo del presente estudio fue examinar el mecanismo implicado en el efecto neuroprotector de fluoxetina frente a la neurotoxicidad de MDMA y determinar si este efecto neuroprotector podría hacerse extensivo a otro inhibidor selectivo de la receptación de 5HT como es fluvoxamina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales y protocolo experimental

Se utilizaron ratas macho Dark Agouti (175-200 g). Se mantuvieron en condiciones de temperatura constante y con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas, teniendo libre acceso a comida y agua. (±) MDMA (Ministerio de Sanidad y Consumo, España), fluoxetina (Lilly) y fluvoxamina (Tocris) se disolvieron en solución salina (0,9% NaCl) y se administraron i.p. en un volumen de 1 ml/kg en el caso de MDMA y fluvoxamina y de 2 ml/kg para fluoxetina.

El mecanismo por el cual la MDMA provoca este efecto neurodegenerativo no se conoce completamente. No obstante, estudios recientes procedentes de nuestro laboratorio y de otros indican que diversas especies reactivas de oxígeno, concretamente radicales hidroxilo están implicados directamente en el daño neuronal inducido por la droga. (Colado y Green, 1995; Colado *et al.*, 1997; Yeh *et al.*, 1999). Estas especies reactivas se forman en el interior del terminal serotoninérgico (Colado *et al.*, 1997) y proceden del metabolismo de la MDMA (Esteban *et al.*, 2001).

Diversos trabajos experimentales han relacionado al recientemente clonado transportador de 5-HT no sólo con los efectos agudos sino también con el efecto a largo plazo inducido por la MDMA. Estudios realizados con fluoxetina demuestran que cuando se coadministra junto con la MDMA previene completamente el efecto neurotóxico a largo plazo provocado por la droga (Schmidt, 1987; Malberg *et al.*, 1996) y el incremento agudo en la formación de radicales hidroxilo que se produce inmediatamente después de la administración de este derivado anfetamínico (Shankaran *et al.*, 2000). Este efecto neuroprotector de fluoxetina es independiente de cambios en la temperatura corporal de los animales (Malberg *et al.*, 1996; Mechan *et al.*, 2000). Debido a que la MDMA interacciona con la proteína transportadora de 5-HT (Poblete *et al.*, 1989) es razonable proponer que la fluoxetina puede estar previniendo la entrada en el terminal nervioso serotoninérgico de la MDMA o más probablemente de un metabolito neurotóxico de la MDMA (Malberg *et al.*, 1996; Esteban *et al.*, 2001).

La fluoxetina se biotransforma mayoritariamente a norfluoxetina (Bergstrom *et al.*, 1992; Hamelin *et al.*, 1996), metabolito activo que se elimina mucho más lentamente que fluoxetina tanto en la rata como en el hombre (Gardier *et al.*, 1994; Hamelin *et al.*, 1996; Holladay *et al.*, 1998). La vida media de eliminación plasmática de fluoxetina y norfluoxetina oscilan entre 1-3 días y 7-15 días, respectivamente

(Lemberger *et al.*, 1985; Benfield *et al.*, 1986; Stanford, 1996; Preskorn, 1997; Sánchez y Hyttel, 1999). Ambos compuestos son altamente lipofílicos y se acumulan en el cerebro donde alcanzan concentraciones superiores a las plasmáticas (Gardier *et al.*, 1994; Lefebvre *et al.*, 1999). Norfluoxetina es tan potente como fluoxetina para inhibir la receptación de 5-HT y más selectivo que el compuesto original (Bolden-Watson y Richelson, 1993; Sánchez y Hyttel, 1999). Por tanto, su presencia *in vivo* probablemente contribuya a los efectos terapéuticos y farmacológicos del compuesto original (Horng y Wong, 1976; Fuller *et al.*, 1978; Schmidt, 1987).

Fluvoxamina es también un inhibidor específico de la recaptación de 5-HT pero con un perfil farmacocinético distinto al de fluoxetina (Van Harten, 1995; Preskorn, 1997). Al contrario que fluoxetina, ninguno de sus metabolitos parece ser activo farmacológicamente.

El objetivo del presente estudio fue examinar el mecanismo implicado en el efecto neuroprotector de fluoxetina frente a la neurotoxicidad de MDMA y determinar si este efecto neuroprotector podría hacerse extensivo a otro inhibidor selectivo de la receptación de 5HT como es fluvoxamina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales y protocolo experimental

Se utilizaron ratas macho Dark Agouti (175-200 g). Se mantuvieron en condiciones de temperatura constante y con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas, teniendo libre acceso a comida y agua. (±) MDMA (Ministerio de Sanidad y Consumo, España), fluoxetina (Lilly) y fluvoxamina (Tocris) se disolvieron en solución salina (0,9% NaCl) y se administraron i.p. en un volumen de 1 ml/kg en el caso de MDMA y fluvoxamina y de 2 ml/kg para fluoxetina.

Fluoxetina (10 mg/kg, i.p., dos inyecciones con un intervalo de 60 minutos) se administró dos, cuatro y siete días antes de la MDMA (15 mg/kg, i.p.). Con el propósito de comparar el efecto neuroprotector de fluoxetina tras distintos períodos de lavado del fármaco con el efecto producido por la coadministración de fluoxetina y MDMA, un grupo de animales recibió fluoxetina 5 minutos antes y 55 minutos después de la MDMA.

Fluvoxamina (15 mg/kg, i.p., dos inyecciones con un intervalo de 60 minutos) se administró 24 horas antes de la MDMA (15 mg/kg, i.p.) o 5 minutos antes y 55 minutos después de la droga.

Los animales se sacrificaron siete días después de la administración de la droga.

Medida de la temperatura rectal

La temperatura rectal se monitorizó durante las seis horas siguientes a la administración de la MDMA mediante una sonda de temperatura acoplada a un lector digital (Type thermometer, Portec. UK).

Determinación de la concentración de 5-HT y de su metabolito, 5-HIAA, en tejido cerebral

Las ratas fueron sacrificadas, los cerebros rápidamente extraídos, se diseccionaron y se extrajeron las cortezas. El tejido cerebral se homogeneizó en una mezcla de 0,2 M ácido perclórico, 0,1% de cisteína, 0,1% de metabisulfito sódico y 0,01% EDTA y posteriormente se centrifugó. La cuantificación de la concentración de 5-HT y 5-HIAA se realizó en el sobrenadante por cromatografía líquida de alta resolución (h.p.l.c.) con detector amperométrico.

Determinación de la concentración de fluoxetina, norfluoxetina y fluvoxamina en tejido cerebral

El tejido cortical se homogenizó en un *buffer* de carbonato-bicarbonato sódico (pH 11,5). El homogeneizado se centrifugó a 18.000 rpm durante 20 minutos y a una temperatura de 4 °C. El sobrenadante se pasó a través de una columna de extracción en fase sólida (Waters). Se utilizaron protriptilina (5 µg/ml) o fluoxetina (10 µg/ml) como estándares internos para fluoxetina y fluvoxamina, respectivamente. Una alícuota (20 µl) del eluyente resultante se inyectó en un sistema de h.p.l.c. de Waters con detector UV/visible (Waters 2487).

Determinación de la densidad de lugares de recaptación de 5-HT marcados con [³H]-paroxetina

La determinación de la densidad de lugares de recaptación de 5-HT marcados con [³H]-paroxetina se realizó mediante el método descrito por Hewitt y Green (1994). Los animales se sacrificaron, se les extrajo rápidamente el cerebro. La corteza de los animales se homogeneizó en un *buffer* frío de Tris. El homogenado se centrifugó a 30.000 g durante diez minutos a una temperatura de 4 °C. El sobrenadante se desechó y este proceso de lavado se repitió dos veces más. El pellet final se resuspendió en Tris *buffer* hasta una concentración de 10 mg tejido/ml. Las alícuotas de esta suspensión de membranas se incubaron a temperatura ambiente con [³H]-paroxetina en ausencia o presencia de 5-HT para la determinación de la unión inespecífica. Tras la incubación, la reacción finalizó mediante filtración usando un Skatron Cell Harvester. La radioactividad se determinó por espectrometría de centelleo. La concentración proteica se midió mediante el método de Lowry *et al.* (1951).

Estadística

Los resultados de los experimentos de monoaminas y de la fijación de $[^3\text{H}]$ -paroxetina se analizaron usando el ANOVA de una vía seguido del test de comparación múltiple Newman-Keuls cuando se obtuvo un valor de F significativo (GraphPad Prism).

La constante de afinidad (K_D) y el número máximo de sitios de unión de $[^3\text{H}]$ -paroxetina se calcularon a partir de ensayos de saturación mediante un análisis de regresión no lineal ajustado a un modelo para un solo lugar de unión (GraphPad Prism). El análisis de la K_D y de la B_{max} se realizó mediante el test de la «t» para datos no apareados (GraphPad Prism).

El análisis estadístico de las medidas de temperatura se llevó acabo usando el paquete informático de estadística BMDP/386 Dynamic (BMDP Statistical Solutions, Cork, Eire). Los datos fueron analizados mediante el análisis de varianza (ANOVA) se utilizó el programa 2V cuando el número de observaciones fue igual en todos los grupos, o el programa 5V cuando el número de datos fue diferente. En ambos casos se utilizó el tratamiento como factor entre sujetos y el tiempo como la medida repetida.

RESULTADOS

Efecto de fluoxetina y fluvoxamina sobre la hipertermia inducida por MDMA

La administración de MDMA (15 mg/kg, i.p.) produce una clara y mantenida hipertermia (Fig. 1a). Fluoxetina, tanto co-administrada con MDMA o administrada cuatro días antes, no alteró la respuesta hipertérmica que produjo la droga (Fig. 1a). De manera similar, la fluvoxamina (15 mg/kg, i.p.) administrada 5 minutos antes y 55 minutos después de la

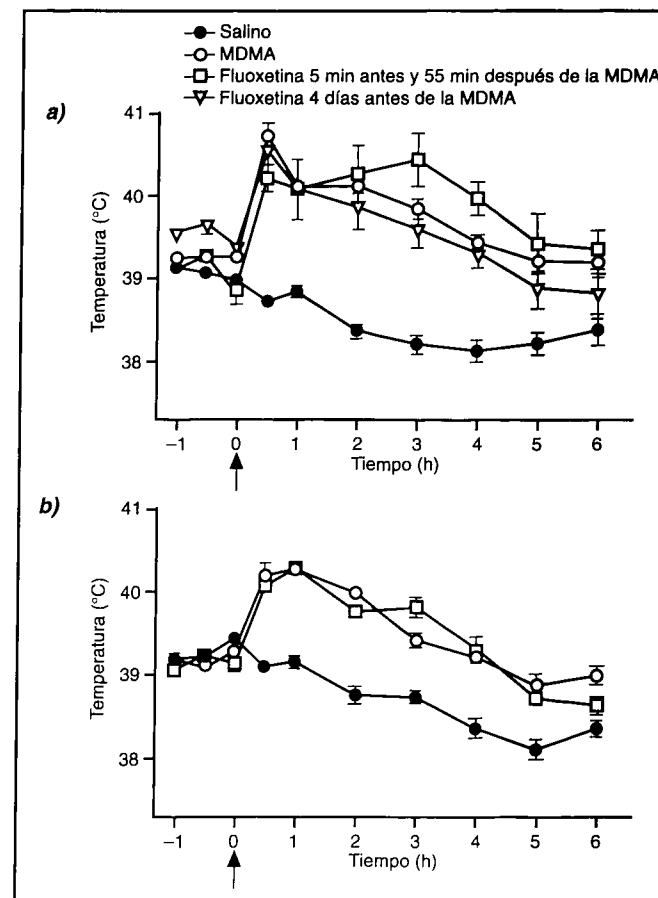


Fig. 1. Efecto de fluoxetina y fluvoxamina sobre la hipertermia inducida por 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA). a) Temperatura rectal de ratas inyectadas con fluoxetina (10 mg kg⁻¹, i.p., dos dosis, con intervalo de 60 minutos) o tratadas con salino cuatro días antes de la MDMA (15 mg kg⁻¹, i.p.) o 5 minutos antes y 55 minutos después de la MDMA. La MDMA incrementa significativamente la temperatura en comparación con los animales tratados con salino ($F(1,21) = 116,4$; $p < 0,001$). La fluoxetina ni co-administrada con la MDMA ni inyectada cuatro días antes modifica la respuesta hipertérmica que induce la MDMA ($F(1,13) = 0,283$ y $F(1,15) = 2,61$, respectivamente). b) Temperatura rectal de ratas inyectadas con fluvoxamina (15 mg kg⁻¹, i.p.) o salino 5 minutos antes y 55 minutos después de la MDMA. La MDMA incrementa significativamente la temperatura en comparación con los animales tratados con salino ($F(1,10) = 133,1$; $p < 0,001$). La co-administración de fluvoxamina con la MDMA no modifica la respuesta hipertérmica que induce la MDMA ($F(1,10) = 0,409$). Los resultados se muestran como la media y las líneas verticales indican el error estándar de la media ($n = 6-12$).

MDMA no modificó la respuesta hipertérmica (Fig. 1b). La administración de fluoxetina y fluvoxamina solas (dos dosis con un intervalo de 60 minutos) no produjo ningún efecto sobre la temperatura rectal de los animales (datos no mostrados).

Efecto de la fluoxetina y fluvoxamina sobre disminución en la concentración de 5-HT y 5-HIAA y la reducción en la densidad de lugares de recaptación de 5-HT marcados con $[^3H]$ -paroxetina.

La administración de una dosis única de MDMA (15 mg/kg, i.p.) produjo, siete días más tarde, una marcada disminución en la concentración de 5-HT y 5-HIAA en corteza y una reducción similar en la fijación de $[^3H]$ -paroxetina a la corteza (Fig. 2). Dos inyecciones de fluoxetina (10 mg/kg, i.p., 5 minutos antes y 55 minutos después de la MDMA), previnieron completamente el daño neurotóxico (Fig. 2). Una neuroprotección similar se observó cuando la fluoxetina (dos inyecciones con un intervalo de 60 minutos) fue administrada dos y cuatro días antes de la MDMA (Fig. 2). Cuando fluoxetina se administró siete días antes de la MDMA continuó mostrando protección frente al daño, si bien el grado de protección fue menor (Fig. 2).

Fluvoxamina co-administrada con MDMA (15 mg/kg, i.p., 5 minutos antes y 55 minutos después de la MDMA) también previno completamente la reducción del contenido indólico cerebral y la fijación de $[^3H]$ -paroxetina en corteza inducidos por MDMA, pero no ejerció ningún efecto neuroprotector cuando se administró 24 horas antes de la MDMA (Fig. 3).

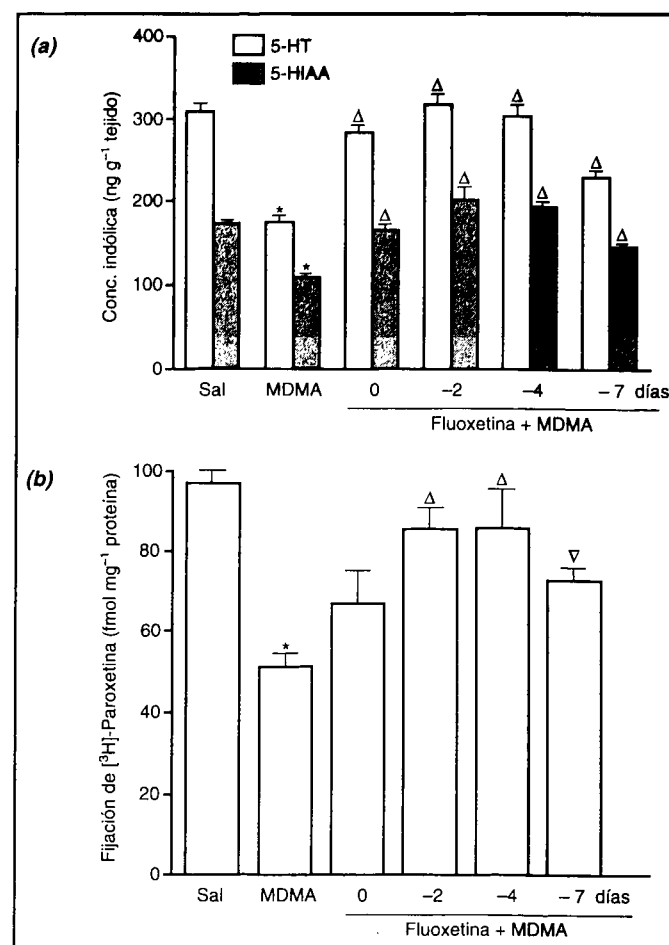


Fig. 2. Efecto de la fluoxetina sobre la disminución en la concentración indólica (a) sobre la reducción en la densidad de lugares de re-captación de 5-HT marcados con $[^3H]$ -paroxetina (b) inducida por la 3,4-metilindoximetanfetamina (MDMA) en corteza cerebral. Se administraron dos inyecciones de fluoxetina (10 mg kg⁻¹, i.p.) con un intervalo de 60 minutos dos, cuatro y siete días antes de la MDMA (15 mg kg⁻¹, i.p.). Las ratas fueron sacrificadas siete días más tarde. Un grupo de animales recibió fluoxetina 5 minutos antes y 55 minutos después de la MDMA. Los resultados muestran la media \pm e.s. media ($n = 6-16$). Diferente de animales tratados con salino: * $p < 0,001$. Diferente de animales tratados con la MDMA: $\Delta p < 0,05$.

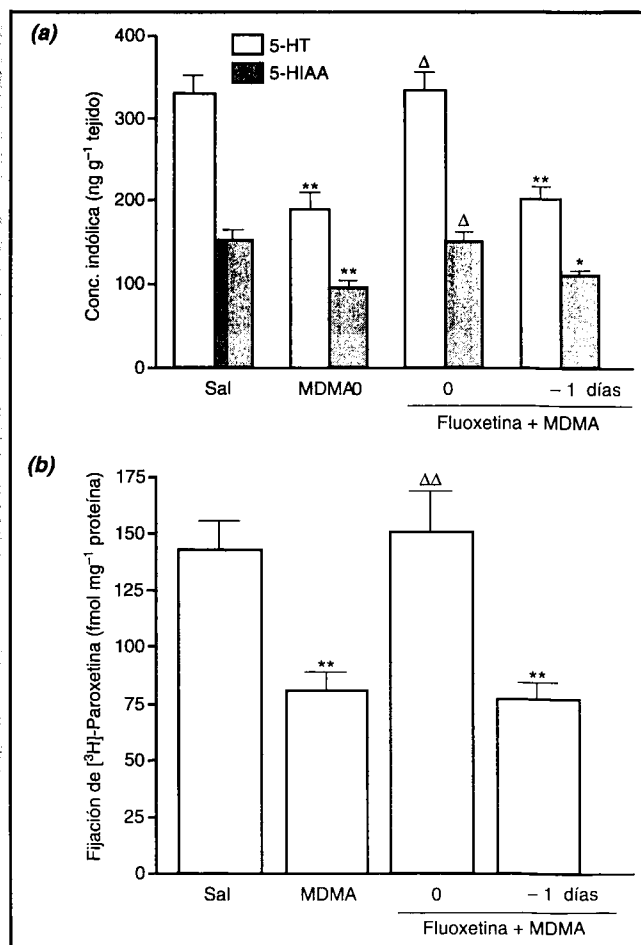


Fig. 3. Efecto de la fluoxetina sobre la disminución en la concentración indólica (a) sobre la reducción en la densidad de lugares de re-captación de 5-HT marcados con [³H]-paroxetina (b) inducida por la 3,4-metilndioximetanfetamina (MDMA) en corteza cerebral. Se administraron dos inyecciones de fluoxetina (15 mg kg⁻¹, i.p.) con un intervalo de 60 minutos un día antes de la administración de MDMA (15 mg kg⁻¹, i.p.). Las ratas fueron sacrificadas siete días más tarde. Un grupo de animales recibió fluoxetina 5 minutos antes y 55 minutos después de la MDMA. Los resultados muestran la media \pm e.s. media ($n = 6-16$). Diferente de animales tratados con salino: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Diferente de animales tratados con la MDMA: $\Delta p < 0,01$; $\Delta\Delta p < 0,001$.

Efecto de fluoxetina y fluvoxamina sobre las isotermas de saturación de la fijación de [³H]-paroxetina a la corteza cerebral

La Tabla I muestra los valores de K_D y B_{max} obtenidos de las isotermas de saturación para la fijación de [³H]-paroxetina en la corteza cerebral de ratas tratadas con salino y ratas tratadas con fluoxetina. En el grupo de las tratadas con salino, un análisis de regresión no lineal de la unión específica reveló la existencia de un único lugar saturable ($r^2 = 0,99$)

TABLA I
Parámetros de la fijación de [³H]-paroxetina en la corteza cerebral de rata

B_{max} (fmol/mg proteína)	K_D (nM)	2 DÍAS
$87 \pm 2,4$ (6)	$0,211 \pm 0,03$ (6)	Salino
$39 \pm 1,8$ (6)*	$0,470 \pm 0,08$ (6)*	Fluoxetina
B_{max} (fmol/mg proteína)	K_D (nM)	4 DÍAS
$77 \pm 3,9$ (8)	$0,256 \pm 0,05$ (8)	Salino
$20 \pm 2,2$ (8)***	$1,231 \pm 0,33$ (8)*	Fluoxetina
B_{max} (fmol/mg proteína)	K_D (nM)	7 DÍAS
$72 \pm 1,6$ (4)	$0,203 \pm 0,02$ (4)	Salino
$54 \pm 2,6$ (4)**	$0,222 \pm 0,04$ (4)	Fluoxetina

Análisis de saturación de la fijación de [³H]-paroxetina en la corteza de ratas dos, cuatro y siete días después de ser tratadas con salino o con fluoxetina. Las ratas recibieron dos dosis de fluoxetina (10 mg kg⁻¹, i.p.) con un intervalo de 60 minutos. Cada isoterma de saturación se obtuvo de 4-8 experimentos por grupo en triplicado. La B_{max} y la K_D de la unión de [³H]-paroxetina en la corteza de ratas tratadas con salino o con fluoxetina se muestra como la media \pm e.s. media. Diferente de animales tratados con salino.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

con una K_D de 0,203-0,256 nM y una B_{max} de 72-87 fmol/mg proteína.

La administración de dos dosis de fluoxetina (10 mg/kg con un intervalo de 60 minutos) produjo un incremento pronunciado de la constante de disociación (K_D) y una reducción del número máximo de lugares de unión (B_{max}) para [3H]-paroxetina en la corteza cerebral tanto a los dos días como a los cuatro días de la administración (Tabla I). La B_{max} continuaba aún disminuida siete días después, aunque no había cambio en el valor de la K_D (Tabla I).

Veinticuatro horas después de la administración de fluvoxamina (15 mg/kg, i.p., dos dosis con un intervalo de 60 minutos) no se observó cambio significativo en las propiedades de la unión de [3H]-paroxetina en los animales comparados con los animales tratados con salino (Tabla II).

TABLA II
Parámetros de la fijación de [3H]-paroxetina en la corteza cerebral de rata

B_{max} (fmol/mg proteína)	K_D (nM)	24 HORAS
87 \pm 5,4 (4)	0,237 \pm 0,06 (4)	Salino
82 \pm 4,8 (4)	0,215 \pm 0,05 (4)	Fluoxetina

Análisis de saturación de la fijación de [3H]-paroxetina en la corteza de ratas 24 horas después de ser tratadas con salino o fluvoxamina. Las ratas recibieron dos dosis de fluvoxamina (15 mg kg⁻¹, i.p.) con un intervalo de 60 minutos. Cada isotérna de saturación se obtuvo de 4-8 experimentos por grupo en triplicado. La B_{max} y la K_D de la unión de [3H]-paroxetina en la corteza de ratas tratadas con salino o con fluvoxamina se muestra como la media \pm e.s. media. Los datos se ajustan a un modelo con un único lugar de unión ($r^2 = 0,99$). Diferente de animales tratados con salino.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Concentraciones cerebrales de fluoxetina, norfluoxetina y fluvoxamina

Los niveles de fluoxetina y de su principal metabolito, norfluoxetina, se determinaron en la corteza cerebral durante los siete días siguientes a la administración de dos dosis de fluoxetina (10 mg/kg, i.p., con un intervalo de 60 minutos). El pico de concentración de fluoxetina se produjo a los 30 minutos y fue disminuyendo después progresivamente hasta alcanzar una concentración baja y constante entre 4-7 días después de la administración (Fig. 4). La concentración de norfluoxetina aumentó gradualmente hasta alcanzar el valor máximo entre 24-48 horas, disminuyendo progresivamente en los cinco días siguientes (Fig. 4).

La concentración de fluvoxamina 30 minutos después de finalizado el tratamiento (15 mg/kg, i.p., con un intervalo de

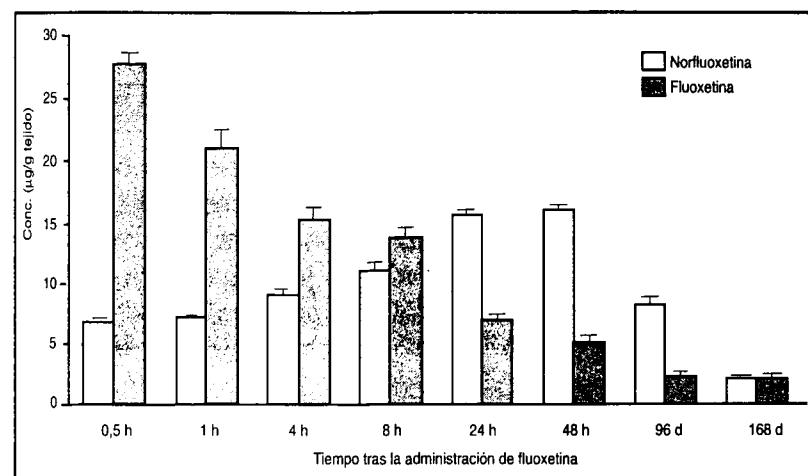


Fig. 4. Variación temporal de las concentraciones de fluoxetina y norfluoxetina en la corteza cerebral después de dos administraciones de fluoxetina (10 mg kg⁻¹, i.p.) con un intervalo de 60 minutos. Los niveles del compuesto original y de su metabolito se midieron a los siguientes tiempos: 0,5, 1, 4, 8, 24, 48, 96 y 168 horas después de la última dosis de fluoxetina. Los resultados se muestran como la media \pm e.s. media ($n = 5$ a cada tiempo).

60 minutos) fue de $11 \pm 2 \mu\text{g/g}$ ($n = 4$). A partir de ese momento la concentración disminuyó rápidamente, siendo de $4 \pm 0,01 \mu\text{g/g}$ a las 6 horas y $0,99 \pm 0,06 \mu\text{g/g}$ 24 horas después.

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que fluoxetina, a diferencia de fluvoxamina, produce una protección completa frente a la neurotoxicidad a largo plazo de los terminales nerviosos serotoninérgicos inducida por MDMA cuando se administra dos o cuatro días antes de la droga y continúa proporcionando protección, aunque de manera parcial, cuando se administra siete días antes. Fluvoxamina, sin embargo, produce una protección completa únicamente si se administra junto con la MDMA y no muestra ningún efecto protector cuando se administra 24 horas antes. Malberg *et al.* (1996) demostraron previamente que fluoxetina proporcionaba protección frente a la neurodegeneración inducida por la MDMA, pero en su estudio el inhibidor de la receptación de 5-HT fue únicamente co-administrado con la MDMA.

En el estudio actual la protección se observó no sólo en la atenuación de la disminución de la concentración de 5-HT y 5-HIAA provocada por la MDMA en corteza, sino también en la atenuación de la reducción de los lugares de receptación de 5-HT marcados con $[^3\text{H}]$ -paroxetina, lo cual refuerza la conclusión de que fluoxetina y fluvoxamina actúan como auténticos neuroprotectores.

Cuando se utilizó la unión de $[^3\text{H}]$ -paroxetina como marcador serotoninérgico en lugar del contenido en 5-HT, el nivel de protección que se obtiene cuando fluoxetina se co-administra con la MDMA es menor que el nivel observado cuando fluoxetina se administra dos o cuatro días antes de la MDMA (Fig. 2). Este efecto se debe probablemente a la existencia de fármaco residual (fluoxetina o norfluoxetina)

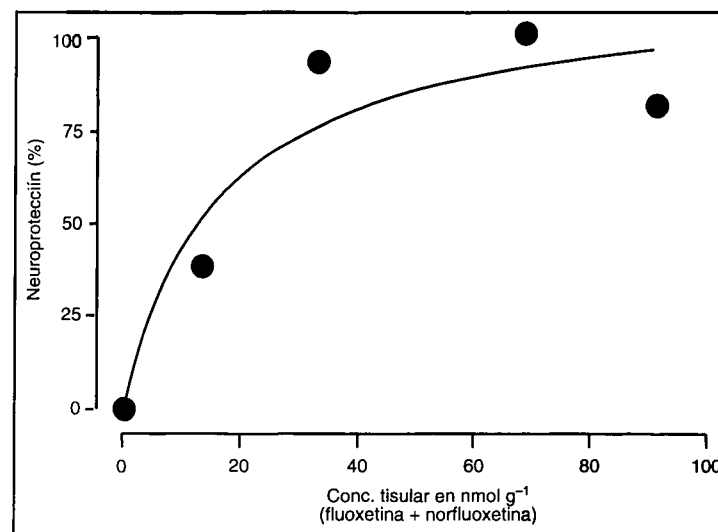


Fig. 5. Representación de la concentración media de fluoxetina + norfluoxetina en el tejido cortical a distintos tiempos después de la administración de fluoxetina frente al grado de neuroprotección medido como el porcentaje de disminución de 5-HT cortical tras la administración de fluoxetina a ratas tratadas con MDMA respecto a la pérdida observada tras la administración de MDMA únicamente.

en el tejido que interfiere con la unión de $[^3\text{H}]$ -paroxetina siete días después de la administración de fluoxetina (Tabla I).

El prolongado efecto protector de fluoxetina parece estar estrechamente relacionado con la presencia en el cerebro de fluoxetina y su principal metabolito activo, norfluoxetina, el cual es detectable hasta al menos siete días después de la administración de fluoxetina. Ambos actúan como inhibidores de la captación de 5-HT y ejercen una eficacia similar sobre el transportador de 5-HT.

Una representación gráfica de los cambios en el valor de la K_D frente a la concentración de fluoxetina + norfluoxetina revela una relación lineal entre la suma de concentración

60 minutos) fue de $11 \pm 2 \mu\text{g/g}$ ($n = 4$). A partir de ese momento la concentración disminuyó rápidamente, siendo de $4 \pm 0,01 \mu\text{g/g}$ a las 6 horas y $0,99 \pm 0,06 \mu\text{g/g}$ 24 horas después.

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que fluoxetina, a diferencia de fluvoxamina, produce una protección completa frente a la neurotoxicidad a largo plazo de los terminales nerviosos serotoninérgicos inducida por MDMA cuando se administra dos o cuatro días antes de la droga y continúa proporcionando protección, aunque de manera parcial, cuando se administra siete días antes. Fluvoxamina, sin embargo, produce una protección completa únicamente si se administra junto con la MDMA y no muestra ningún efecto protector cuando se administra 24 horas antes. Malberg *et al.* (1996) demostraron previamente que fluoxetina proporcionaba protección frente a la neurodegeneración inducida por la MDMA, pero en su estudio el inhibidor de la receptación de 5-HT fue únicamente co-administrado con la MDMA.

En el estudio actual la protección se observó no sólo en la atenuación de la disminución de la concentración de 5-HT y 5-HIAA provocada por la MDMA en corteza, sino también en la atenuación de la reducción de los lugares de receptación de 5-HT marcados con $[^3\text{H}]$ -paroxetina, lo cual refuerza la conclusión de que fluoxetina y fluvoxamina actúan como auténticos neuroprotectores.

Cuando se utilizó la unión de $[^3\text{H}]$ -paroxetina como marcador serotoninérgico en lugar del contenido en 5-HT, el nivel de protección que se obtiene cuando fluoxetina se co-administra con la MDMA es menor que el nivel observado cuando fluoxetina se administra dos o cuatro días antes de la MDMA (Fig. 2). Este efecto se debe probablemente a la existencia de fármaco residual (fluoxetina o norfluoxetina)

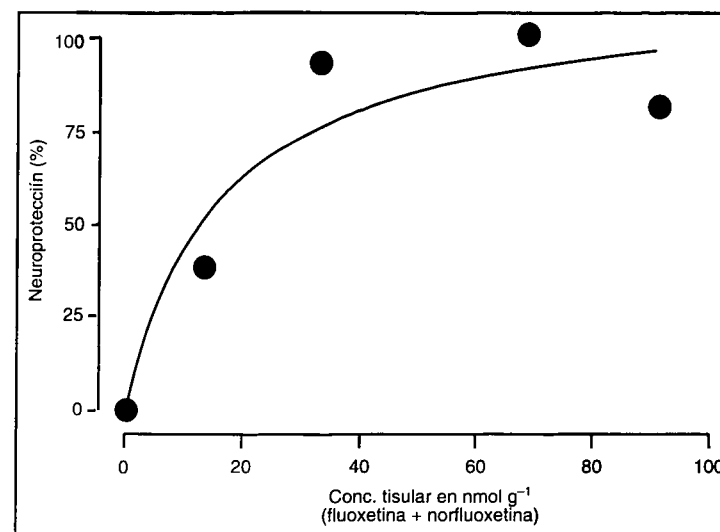


Fig. 5. Representación de la concentración media de fluoxetina + norfluoxetina en el tejido cortical a distintos tiempos después de la administración de fluoxetina frente al grado de neuroprotección medido como el porcentaje de disminución de 5-HT cortical tras la administración de fluoxetina a ratas tratadas con MDMA respecto a la pérdida observada tras la administración de MDMA únicamente.

en el tejido que interfiere con la unión de $[^3\text{H}]$ -paroxetina siete días después de la administración de fluoxetina (Tabla I).

El prolongado efecto protector de fluoxetina parece estar estrechamente relacionado con la presencia en el cerebro de fluoxetina y su principal metabolito activo, norfluoxetina, el cual es detectable hasta al menos siete días después de la administración de fluoxetina. Ambos actúan como inhibidores de la captación de 5-HT y ejercen una eficacia similar sobre el transportador de 5-HT.

Una representación gráfica de los cambios en el valor de la K_D frente a la concentración de fluoxetina + norfluoxetina revela una relación lineal entre la suma de concentración

de ambos fármacos, altamente liposolubles, y los valores de K_D ($r = 0,99$). Se observó también una razonable relación lineal entre los valores de K_D y la B_{max} ($r = 0,91$). Es probable que los cambios en los valores de B_{max} sean debidos a la presencia del fármaco, el cual estaría interfiriendo con la fijación de $[^3H]$ -paroxetina y no debidos a una regulación negativa del receptor. Esta interpretación estaría de acuerdo con el fracaso de otros grupos para encontrar una regulación negativa del lugar de recaptación incluso tras la administración aguda o crónica de compuestos inhibidores de la recaptación de serotonina (Cheetham *et al.*, 1993; Dean *et al.*, 1997). Sin embargo, no podemos descartar totalmente que, en nuestras condiciones experimentales, haya ocurrido una regulación negativa del transportador de serotonina.

Lo que está claro es que es necesaria la presencia de una concentración determinada de fármaco en el tejido para inhibir la recaptación y provocar así el efecto neuroprotector, ya que la rápida eliminación de fluvoxamina se acompaña de la pérdida de su efecto neuroprotector.

También podemos afirmar sin equívoco que este efecto neuroprotector de fluoxetina o fluvoxamina frente a la neurotoxicidad de la MDMA es independiente del efecto sobre la temperatura corporal de los animales. La respuesta hipertérmica subsiguiente a la administración de la MDMA fue similar en ratas inyectadas con salino o tratadas con fluoxetina o fluvoxamina. Además, estos datos confirman que el incremento de la temperatura rectal provocado por la MDMA no está relacionado con su capacidad para incrementar la liberación de 5-HT (Mechan *et al.*, 2000).

En resumen, este trabajo muestra que fluoxetina, a diferencia de fluvoxamina, ejerce un prolongado efecto neuroprotector frente a la neurotoxicidad de MDMA. Este efecto es debido a la presencia mantenida del compuesto original o de su metabolito activo, norfluoxetina, en el cerebro. Ambos bloquean selectivamente el sistema transportador de 5-HT, inhiben la recaptación de 5-HT e interfieren, presumi-

blemente, con la entrada de MDMA o de un metabolito neurotóxico al interior del terminal nervioso presináptico.

Agradecimientos

Estudio financiado por la CICYT (SAF 98-0074, Ministerio de Educación) y por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (Ministerio del Interior). MDMA fue proporcionada por el Servicio de Restricción de Estupefacientes, Ministerio de Sanidad y fluoxetina por Lilly, S.A.

BIBLIOGRAFÍA

- AZMITIA, E. C.; MURPHY, R. B., y WHITAKER-AZMITIA, P. M.: «MDMA (ecstasy) effects on cultured serotonergic neurons: evidence for Ca^{2+} -dependent toxicity linked to release». *Brain Res.*, 1990; 510: 97-103.
- BALDESSARINI, R. J.; MARSH, E. R., y KULA, N. S.: «Interactions of fluoxetine with metabolism of dopamine and serotonin in rat brain regions». *Brain Res.*, 1992; 579: 152-156.
- BENFIELD, P.; HEEL, R. C., y LEWIS, S. P.: «Fluoxetine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness». *Drugs*, 1986; 32: 481-508.
- BENMANSOUR, S.; CECCHI, M.; MORILAK, D. A.; GERHARDT, G. A.; JAVORS, M. A.; GOULD, G. G., y FRAZER, A.: «Effects of chronic antidepressant treatments on serotonin transporter function, density and mRNA level». *J. Neurosci.*, 1999; 19: 10494-10501.
- BERGER, U. V.; GU, X. F., y AZMITIA, E. C.: «The substituted amphetamines 3,4-methylenedioxymethamphetamine,

- methamphetamine, p-chloroamphetamine and fenfluramine induce 5-hydroxytryptamine release via a common mechanism blocked by fluoxetine and cocaine». *Eur. J. Pharmacol.*, 1992; 215: 151-160.
- BERGSTROM, R. F.; PEYTON, A. L., y LEMBERGER, L.: «Quantification and mechanism of the fluoxetine and tricyclic antidepressant interaction». *Clin. Pharmacol Ther.* 1992; 51: 239-248.
- BLAKELY, R. D.; RAMAMOORTHY, S.; SCHROETER, S.; QIAN, Y.; APPARSUNDARAM, S.; GALLI, A., y DEFELICE, L. J.: «Regulated phosphorylation and trafficking of antidepressant-sensitive serotonin transporter proteins». *Biol. Psychiatry*, 1998; 44: 169-178.
- BOLDEN-WATSON, C., y RICHELSON, E.: «Blockade of newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes». *Life Sci.*, 1993; 52: 1023-1029.
- BRODKIN, J.; MALYALA, A., y NASH, J. F.: «Effect of acute monoamine depletion on 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity». *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1993; 45: 647-653.
- BYMASTER, F. P., y WONG, D. T.: «Effect of Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropanolamine on synthesis of [3 H]-serotonin from [3 H]-tryptophan in rat brain». *Pharmacologist*, 1974; 16: 244.
- CHEETHAM, S. C.; VIGGERS, J. A.; SLATER, N. A.; HEAL, D. J., y BUCKETT, W. R.: «[3 H]-paroxetine binding in rat frontal cortex strongly correlates with [3 H]-5-HT uptake; effect of administration of various antidepressant treatments». *Neuropharmacology*, 1993; 32: 737-743.
- COLADO, M. I.; MURRAY, T. K., y GREEN, A. R.: «5-HT loss in rat brain following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), p-chloroamphetamine and fenfluramine administration and effects of chloromethiazole and dizocilpine». *Br. J. Pharmacol.*, 1993; 108: 583-589.

- COLADO, M. I., y GREEN, A. R.: «The spin trap reagent α -phenyl-N-tert-butyl nitron prevents "ecstasy"-induced neurodegeneration of 5-hydroxytryptamine neurons». *Eur. J. Pharmacol.*, 1995; 280: 343-346.
- COLADO, M. I.; O'SHEA, E.; GRANADOS, R.; MURRAY, T. K., y GREEN, A. R.: «In vivo evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5-HT following administration of MDMA ("ecstasy") and p-chloroamphetamine but not the degeneration following fenfluramine». *Br. J. Pharmacol.*, 1997; 121: 889-900.
- DEAN, B.; PEREIRA, A.; PAVEY, G., y SINGH, B.: «Repeated antidepressant drug treatment, time of death and frequency of handling do not affect [3 H]-paroxetine binding in rat cortex». *Psychiat. Res.*, 1997; 73: 173-179.
- ESTEBAN, B.; O'SHEA, E.; CAMARERO, J.; SÁNCHEZ, V.; GREEN, A. R., y COLADO, M. I.: «3,4-Methylenedioxymethamphetamine induces monoamine release, but not toxicity, when administered centrally at a concentration occurring following a peripherally injected neurotoxic dose». *Psychopharmacology*, 2001; 154: 251-260.
- FITZGERALD, J. L., y REID, J. J.: «Interactions of methylenedioxymethamphetamine with monoamine transmitter release mechanisms in rat brain slices. Naunyn Schmiedeberg». *Arch. Pharmacol.*, 1993; 347: 313-323.
- FULLER, R. W.; KENNETH, W. P., y MOLLOY, B. B.: «Effect of 3-(p-trifluoromethylphenoxy) N-methyl-3-phenylpropylamine on the depletion of brain serotonin by 4-chloroamphetamine». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1975; 193: 796-803.
- FULLER, R. W.; SNODDY, H. D.; PERRY, K. W.; BYMASTER, F. P., y WONG, D. T.: «Importance of duration of drug action in the antagonism of p-chloroamphetamine depletion of brain serotonin-comparison of fluoxetine and chlorimipramine». *Biochem. Pharmacol.*, 1978; 27: 193-198.

- GARDIER, A. M.; LEPOUL, E.; TROUVIN, J. H.; CHANUT, E.; DES-SALLES, M. C., y JACQUOT, C.: «Changes in dopamine metabolism in rat forebrain regions after cessation of long-term fluoxetine treatment: Relationship with brain concentrations of fluoxetine and Norfluoxetine». *Life Sci.*, 1994; 54: 51-56.
- GOUGH, B.; ALI, S. F.; SLIKKER, W., y HOLSON, R. R.: «Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on monoamines in rat caudate». *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991; 39: 619-623.
- GU, X. F., y AZMITIA, E. C.: «Integrative transporter-mediated release from cytoplasmic and vesicular 5-hydroxytryptamine stores in cultured neurons». *Eur. J. Pharmacol.*, 1993; 235: 51-57.
- GUDELSKY, G. A., y NASH, J. F.: «Carrier-mediated release of serotonin by 3,4-methylenedioxymethamphetamine: implications for serotonin-dopamine interactions». *J. Neurochem.*, 1996; 66: 243-249.
- HAMELIN, B. A.; TURGEON, J.; VALLEE, F.; BELANGER, P. M.; PAQUET, F., y LEBEL, M.: «The disposition of fluoxetine but not sertraline is altered in poor metabolizers of debrisoquin». *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1996; 60: 512-521.
- HABERT, E.; GRAHAM, D.; TAHRAOUI, K.; CLAUSTRE, Y., y LANGER, S. Z.: «Characterization of [3 H]paroxetine binding to rat cortical membranes». *Eur. J. Pharmacol.*, 1987; 118: 107-114.
- HEKMATPANAH, C. R., y PEROUTKA, S. J.: «5-Hydroxytryptamine uptake blockers attenuate the 5-hydroxytryptamine-releasing effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and related agents». *Eur. J. Pharmacol.*, 1990; 177: 95-98.
- HEWITT, K. E., y GREEN, A. R.: «Chlomethiazole, dizocilpine and haloperidol prevent the degeneration of serotonergic nerve terminals induced by administration of MDMA

- («ecstasy») to rats». *Neuropharmacology*, 1994; 33: 1589-1595.
- HOLLADAY, J. W.; DEWEY, M. J., y YOO, S. D.: «Pharmacokinetics and antidepressant activity of fluoxetine in transgenic mice with elevated serum alpha-1-acid glycoprotein levels». *Drug Metab. Dispos.*, 1998; 26: 20-24.
- HORNG, J. S., y WONG, D. T.: «Effects of serotonin uptake inhibitor, Lilly 110140, on transport of serotonin in rat and human blood platelets». *Biochem. Pharmacol.*, 1976; 25: 865-867.
- JOHNSON, M. P.; CONARTY, P. F., y NICHOLS, D. E.: «[3 H]monoamine releasing and uptake inhibition properties of 3,4-methylenedioxy methamphetamine and p-chloroamphetamine analogues». *Eur. J. Pharmacol.*, 1991; 200: 9-16.
- JOHNSON, M. P.; HOFFMAN, A. J., y NICHOLS, D. E.: «Effects of the enantiomers of MDA, MDMA and related analogues on [3 H]-serotonin and [3 H]-dopamine release from superfused rat brain slices». *Eur. J. Pharmacol.*, 1986; 132: 269-276.
- LEFEBVRE, M.; MARCHAND, M.; HOROWITZ, J. M., y TORRES, G.: «Detection of fluoxetine in brain, blood, liver and hair of rats using gas chromatography-mass spectrometry». *Life Sci.*, 1999; 64: 805-811.
- LEMBERGER, L.; BERGSTROM, R. F.; WOLEN, R. L.; FARID, N. A.; ENAS, G. G., y ARONOFF, G. R.: «Fluoxetine: clinical pharmacology and physiologic disposition». *J. Clin. Psychiatry*, 1985; 46: 14-19.
- LEONARDI, E. T., y AZMITIA, E. C.: «MDMA (ecstasy) inhibition of MAO type A and type B: comparisons with fenfluramine and fluoxetine (Prozac)». *Neuropsychopharmacology*, 1994; 10: 231-238.
- LOWRY, O. H.; ROSEBROUGH, N. J.; FARR, A. L., y RANDALL, R. J.: «Protein measurement with Folin phenol reagent». *J. Biol. Chem.*, 1951; 193: 265-275.

- MALBERG, J. E.; SABOL, K. E., y SEIDEN, L. S.: «Co-administration of MDMA with drugs that protect against MDMA neurotoxicity produces different effects on body temperature in the rat». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996; 278: 258-267.
- MCKENNA, D. J.; GUAN, X. M., y SHULGIN, A. T.: «3,4-Methylenedioxymphetamine (MDA) analogues exhibit differential effects on synaptosomal release of 3-dopamine and 3H-5- hydroxytryptamine». *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991; 38: 505-512.
- MECHAN, A. O.; COLADO, M. I.; ESTEBAN, B.; ELLIOTT, J. M., y GREEN, A. R.: «Evidence against MDMA-induced hyperthermia being mediated by 5-HT release in the brain». *Br. J. Pharmacol.*, 2000; 131: 153.
- MOLLIVER, M. E.; BERGER, U. V.; MAMOUNAS, L. A.; MOLLIVER, D. C.; O'HEARN, E., y WILSON, M. A.: «Neurotoxicity of MDMA and related compounds: anatomic studies». *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1990; 600: 649-661.
- NICHOLS, D. E.; LLOYD, D. H.; HOFFMAN, A. J.; NICHOLS, M. B., y YIM, G. K.: «Effects of certain hallucinogenic amphetamine analogues on the release of [3H]-serotonin from rat brain synaptosomes». *J. Med. Chem.*, 1982; 25: 530-535.
- O'HEARN, E.; BATTAGLIA, G.; DE SOUZA, E. B.; KUJAR, M. J., y MOLLIVER, M. E.: «Methylenedioxymphetamine (MDA) and methylenedioxymetamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity». *J. Neurosci.*, 1988; 8: 2788-2803.
- POBLETE, J. C.; WHITAKER-AZMITIA, P. M., y AZMITIA, E. C.: «The effects of drugs of abuse and selected serotonin agonists on the high affinity serotonin transporter displacement of [3H]-paroxetine». *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1989; 15: 418.

- PRESKORN, S. H.: «Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism». *Clin. Pharmacokinet.*, 1997; 32: 1-21.
- QIAN, Y.; GALLI, A.; RAMAMOORTHY, S.; RISSO, S.; DEFELICE, L. J., y BLAKELY, R. D.: «Protein kinase C activation regulates human serotonin transporters in HEK-293 cells via altered cell surface expression». *J. Neurosci.* 1997; 17: 45-57.
- RAMAMOORTHY, S., y BLAKELY, R. D.: «Phosphorylation and sequestration of serotonin transporters differentially modulated by psychostimulants». *Science*, 1999; 285: 763-766.
- RAMAMOORTHY, S.; GIOVANETTI, E.; QIAN, Y., y BLAKELY, R. D.: «Phosphorylation and regulation of antidepressant-sensitive serotonin transporters». *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 2458-2466.
- RUDNICK, G., y WALL, S. C.: «The molecular mechanism of "ecstasy" [3,4-methylenedioxymphetamine (MDMA)]: Serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release». *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992; 89: 1817-1821.
- SÁNCHEZ, C., y HYTTTEL, J.: «Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding». *Cell Mol. Neurobiol.*, 1999; 19: 467-489.
- SCHMIDT, C. J.: «Neurotoxicity of the psychedelic amphetamine, methylenedioxymphetamine». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1987; 240: 1-7.
- SCHMIDT, C. J.; LEVIN, J. A., y LOVENBERG, W.: «In vitro and in vivo neurochemical effects of methylenedioxymphetamine on striatal monoaminergic systems in the rat brain». *Biochem. Pharmacol.*, 1987; 36: 747-755.

- SHANKARAN, M.; YAMAMOTO, B. K., y GODESLKY, G. A.: «Involvement of the serotonin transporter in the formation of hydroxyl radicals induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine». *Eur. J. Pharmacol.*, 1999; 385: 103-110.
- SHARKEY, J.; MCBEAN, D. E., y KELLY, P. A.: «Alterations in hippocampal function following repeated exposure to the amphetamine derivative methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy")». *Psychopharmacology*, 1991; 105: 113-118.
- SLIKKER, W.; HOLSON, R. R.; ALI, S. F.; KOLTA, M. G.; PAULE, M. G.; SCALLET, A. C.; MCMILLAN, D. E.; BAILEY, J. R.; HONG, J. S., y SCALZO, F. M.: «Behavioral and neurochemical effects of orally administered MDMA in the rodent and nonhuman primate». *Neurotoxicology*, 1989; 10: 529-542.
- SPROUSE, J. S.; BRADBERRY, C. W.; ROTH, R. H., y AGHAJANIAN, G. K.: «MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) inhibits the firing of dorsal raphe neurons in brain slices via release of serotonin». *Eur. J. Pharmacol.*, 1989; 167: 375-383.
- STEELE, T. D.; NICHOLS, D. F., y YIM, G. K.: «Stereochemical effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and related amphetamine derivatives on inhibition of uptake of [³H]-monoamines into synaptosomes from different regions of rat brain». *Biochem Pharmacol.*, 1987; 36: 2297-303.
- VAN HARTEN, J.: «Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine». *Clin. Pharmacokinet.*, 1995; 29: 1-9.
- WONG, D. T.; BYMASTER, F. P.; REID, L. R., y THRELKELD, P. G.: «Fluoxetine and two other serotonin uptake inhibitors without affinity for neuronal receptors». *Biochem. Pharmacol.*, 1983; 32: 1287-1293.
- WONG, D. T.; BYMASTER, F. P.; REID, L. R.; MAYLE, D. A.; KRUSHINSKI, J. H., y ROBERTSON, D. W.: «Norfluoxetine

enantiomers as inhibitors of serotonin uptake in the rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 1993; 8: 337-344.

- YEH, S. Y.: «N-tert-butyl-alpha-phenylnitron protects against 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced depletion of serotonin in rats». *Synapse*, 1999; 31: 169-177.

CARACTERÍSTICAS DE LOS DÉFICITS DE MEMORIA EN LA ESQUIZOFRENIA, UN ESTUDIO DE CASO NEUROPSICOLÓGICO

E. LORENTE*, J. M. VILLAGRÁN**, M. MORO***

INTRODUCCIÓN

Clásicamente (1, 2) se ha considerado que las funciones cognitivas superiores estaban preservadas en la esquizofrenia. Actualmente, existe evidencia de declive en el funcionamiento cognitivo general en la mayoría de los pacientes esquizofrénicos que no puede atribuirse a la hospitalización larga ni al tratamiento con drogas (3-5). En cuanto a la existencia de déficits neuropsicológicos más específicos se apunta hacia la memoria como una de las principales áreas de déficit neuropsicológico en la esquizofrenia (6-10). Este déficit está relacionado con el deterioro cognitivo general, aunque es desproporcionado a la magnitud del mismo; además, aunque también relacionado, no se circunscribe a los pa-

* Residente de Psicología (PIR). Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz.

** Psiquiatra. Coordinador de la Unidad de Agudos. Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz.

*** Profesora titular del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos. Universidad Jaume I. Castellón.

cientes más crónicos y severos. Veamos cuáles son las características de este déficit.

Características de los déficits de memoria en la esquizofrenia

Los primeros estudios encontraron diferencias entre esquizofrénicos y normales en diferentes tareas de *span*, consideradas medidas de *memoria a corto plazo (MCP)*, aunque parece ser que estos resultados eran atribuibles a diferencias en el funcionamiento cognitivo general más que a déficits específicos de memoria. No obstante, este concepto ha evolucionado hacia el de *memoria operativa* (11), que consiste en un conjunto de sistemas (bucle articulatorio, agenda visuoespacial y ejecutivo central) que permiten el mantenimiento y manipulación de la información necesario para la comprensión, el aprendizaje y el razonamiento. McKenna y cols. (12), tras revisar distintos estudios en los que existe evidencia de deterioro (13-15) y otros trabajos en los que no existe (9, 16), concluyen que los resultados son aún equívocos, aunque existe una mayor tendencia hacia la existencia de deterioro. Carter y Barch (17) concluyen que es el sistema ejecutivo central, y no los otros sistemas subordinados, el que está deteriorado en la esquizofrenia. Keefe (18), sin embargo, realiza una amplia revisión de trabajos (13-15, 19-26) que le permiten concluir que los tres componentes de la memoria operativa están alterados aunque el deterioro relativo de cada uno de ellos sigue sin conocerse.

Con respecto a la *memoria a largo plazo (MLP)* está aceptado que los pacientes con esquizofrenia presentan déficits en los tests que evalúan esta función, sin embargo, todavía son pocos los estudios que investigan los diferentes subsistemas de este almacén. Goldberg y cols. (27) concluyen que el principal déficit en la esquizofrenia estaba en el recuerdo estando el reconocimiento intacto (28). Actual-

mente se ha comprobado que cuando el nivel de dificultad de la tarea se controla, ambos procesos se ven deteriorados (12). Generalmente el material utilizado en los diferentes trabajos es verbal. No obstante, Duffy y O Carroll (29) encuentran déficit de MLP visual evaluado a través del Test de Retención Visual de Benton (TRVB).

Carter y Barch (30) concluyen que los esquizofrénicos presentan déficits en los procesos de codificación y recuperación de la *memoria declarativa*, permaneciendo los de almacenamiento preservados. Este sistema declarativo se subdivide en la memoria episódica y la semántica. La *memoria episódica* sería la memoria para acontecimientos personalmente experimentados. Los diferentes trabajos que evalúan MLP en general, generalmente están evaluando memoria episódica ya que piden el recuerdo de un material considerando su referencia espacio-temporal (por ejemplo, aprendizaje de listas de palabras). Existen algunos trabajos que evalúan, de forma específica, la memoria autobiográfica en pacientes con esquizofrenia, fundamentalmente utilizando el inventario de incidentes autobiográficos (infancia, juventud y recuerdos recientes) de la Entrevista de Memoria Autobiográfica de Kopelman, Wilson y Baddeley (31). Los resultados obtenidos apuntan a deterioro en los tres períodos de tiempo considerados (8), deterioro en la recuperación de incidentes autobiográficos (32) y un perfil de ejecución en los diferentes períodos de tiempo en forma de U (10). Por tanto, aunque la literatura aún es escasa, parece que sí existen deterioro en la memoria autobiográfica en la esquizofrenia. Por otra parte, la *memoria semántica* se refiere a la información sobre hechos, es decir, al conocimiento. Los pacientes con esquizofrenia en tareas de identificación de errores semánticos presentan respuestas más lentas y mayor número de errores cuando eran comparados con los normales (8, 29). McKenna y cols. (33) consideraron los déficits de memoria semántica como el principal déficit neuropsicológico en la esquizofrenia.

Por último, dentro de la memoria a largo plazo, además de la memoria declarativa o explícita, existe un tipo de *memoria implícita* que es aquella en la que existe una evidencia de aprendizaje sin que exista recuperación consciente de la información. Suele ser evaluado a través de los efectos del *priming* (facilitación). Este tipo de memoria está muy relacionada con la memoria *procedimental*, que es la memoria para habilidades motoras, perceptivas e incluso cognitivas. McKenna y cols (12) revisan la posible existencia de déficits en este tipo de sistemas en la esquizofrenia, concluyendo que ambos parecen estar conservados.

Resumiendo, los pacientes con esquizofrenia presentan deterioro cognitivo general, y un deterioro específico en las funciones de memoria. Estos déficits de memoria parecen afectar de forma diferencial a unos sistemas y a otros. Así, está deteriorada la memoria operativa, la memoria a largo plazo declarativa (procesos de codificación y recuperación), tanto episódica como semántica, mientras que permanece preservada la de tipo implícito o procedimental.

METODOLOGÍA

Objetivo

El objetivo del presente trabajo es el estudio en profundidad del funcionamiento de memoria, sobre todo declarativa, de tres pacientes esquizofrénicos. Tamlyn y cols. (8) realizaron un estudio similar, aunque éste no es exactamente una replicación.

Procedimiento: estudio de caso neuropsicológico

El estudio de caso neuropsicológico consiste en el estudio exhaustivo de la función cognitiva de un sujeto. Shalli-

ce, Burgess y Frith (34) recomiendan su uso en el estudio de pacientes esquizofrénicos. Esta metodología sería una alternativa que complementaría los estudios neurpsicológicos típicos en que se administra un pequeño número de tests a un amplio grupo de pacientes, consiguiendo de esta forma promedios grupales que no reflejan la conducta de ningún individuo, al tiempo que dificultan inferir la naturaleza del deterioro cognitivo subyacente. Para intentar suplir estas deficiencias de los estudios clásicos de grupo se propone la metodología de estudio de caso.

Descripción de los sujetos

Se trata de tres pacientes seleccionados por haber participado en un estudio previo sobre funcionamiento cognitivo y de memoria en general. Procedentes de una unidad de rehabilitación de área en Cádiz (URA), a la que acuden dos veces por semana; se mostraron colaboradores con la evaluación. Ninguno presentó sintomatología productiva que pudiera interferir con la ejecución de las pruebas (Tabla I).

J.M.C.M (sujeto A): paciente de 33 años, soltero, conviviendo con familia de origen. Estudia hasta 8.º EGB. Diagnosticado de esquizofrenia paranoide. El inicio de la enfermedad es a los 17 años. La clínica se caracteriza por aislamiento social importante y pseudoalucinaciones auditivas de contenido amenazante. En el momento de la evaluación presenta una puntuación en la escala de valoración psiquiátrica BPRS de 14 ($S = 4$; $D = 8$) y sigue tratamiento farmacológico con olanzapina (20 mg/día).

J.C.R. (sujeto B): paciente de 32 años separado, convive con familia de origen. Estudia hasta 8.º EGB. Diagnosticado de esquizofrenia residual. La enfermedad tiene su inicio a los 22 años. La clínica se caracteriza por experiencias de control del pensamiento e ideación delirante de perjuicio sin que aparezcan alucinaciones auditivas. En el momento de la

TABLA I
Resumen descripción de los sujetos

	A	B	C
Edad	33	32	36
Estado civil	Soltero	Separado	Separado
Años de escolarización	8	8	9
Nivel de estudios alcanzado	Grad. escolar	Primarios	1.º FP
Ocupación anterior	Albañil	Camarero, albañil	Auxiliar dependiente
Diagnóstico	E. paranoide	E. residual	E. paranoide
Edad de aparición de la enfermedad	17	22	25
BPRS			
Esquizofrenia	4	10	4
Depresión	8	5	6
Total	14	15	10
Tratamiento			Risperidona (6 mg/día)
Farmacológico	Olanzapina (20 mg/día)	Olanzapina (10 mg/día)	Clozapina (300 mg/día)
			Topiramato (50 mg/día)
			Loracepam (2,5 mg/día)
Rehabilitador	URA 2 días/sem	URA 2 días/sem	URA 2 días/sem

evaluación presenta una puntuación de 15 en la BPRS ($S = 10$; $D = 5$) y sigue tratamiento con olanzapina (10 mg/día).

A.J.S.R (sujeto C): paciente de 36 años, separado, conviviendo con familia de origen. Estudia hasta 1.º Formación Profesional (FP). Diagnosticado de esquizofrenia paranoide episódica con defecto progresivo. La enfermedad tiene su inicio a los 25 años. La clínica se caracteriza por ideación de

perjuicio y alucinaciones auditivas de contenido neutro, no amenazante. En el momento de la evaluación, obtiene en la BPRS 10 puntos ($S = 4$ y $D = 6$) y sigue tratamiento farmacológico con risperidona (6 mg/día), clozapina (300 mg/día), topiramato (50 mg/día) y lorazepam (2,5 mg/día).

Instrumentos

Se describen brevemente los instrumentos de evaluación utilizados. En la Tabla II aparece un resumen de los mismos.

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): consta de 18 ítems que tratan de evaluar el estado clínico actual del paciente. Proporciona una puntuación total y puntuaciones sobre sintomatología propia de la esquizofrenia (S) y depresiva (D).

TABLA II
Instrumentos de evaluación utilizados

General:

- Mini Examen Cognoscitivo.
- Rivermead Behavioural Memory Test (RNMT).
- Test de Aprendizaje Verbal España - Complutense (TAVEC)

Memoria a corto plazo/operativa/primaria:

- Subtest letras y números WAIS-III.
- Restar de 3 en 3 (MEC).

Memoria a largo plazo/secundaria:

- Memoria episódica anterógrada verbal: recuerdo de prosa del RBMT.
- Memoria episódica anterógrada visual: Test de Retención Visual de Benton.
- Memoria episódica retrógrada: entrevista de memoria autobiográfica (Kopelman y cols., 1990).
- Memoria semántica de conocimientos generales: subtest de información WAIS-III, subtest de vocabulario del WAIS-III.

Mini Examen Cognoscitivo (MEC) de Lobo y cols. (35): evalúa, mediante 13 elementos, cinco áreas de funcionamiento cognitivo. Existe un déficit cognitivo global, en adultos no geriátricos, si la puntuación es igual o inferior a 27. El elemento del MEC que implica restar de 3 en 3, ha sido utilizado como medida de memoria operativa.

Test Conductual de Memoria de Rivermead (RMBT) de Wilson y cols (36): comprende 12 subtests cada uno diseñado para ofrecer una medida objetiva de memoria cotidiana. Éstos incluyen recuerdo de nombres, memoria de reconocimiento para dibujos de objetos y para caras, recuerdo de un breve pasaje de prosa, recuerdo de una ruta simple, junto con tres medidas de memoria prospectiva. El RMBT proporciona una puntuación global y una puntuación de perfil, útil en caso de querer explorar con mayor profundidad los déficits obtenidos. El test no está validado con población española; se considera que una puntuación global igual o inferior a 9 es indicativa de alteración. Se ha utilizado el subtest de recuerdo de prosa como medida de memoria episódica anterógrada verbal.

Test de Aprendizaje Verbal España - Complutense (TAVEC) de Benedet y Alexandre (37): se trata de una prueba de memoria episódica verbal que consiste en el recuerdo y reconocimiento de una lista de palabras recientemente aprendidas. Consta de una lista de aprendizaje (A) y una lista de interferencia (B); se trata de «listas de la compra» y están compuestas por 16 palabras pertenecientes a cuatro categorías semánticas.

Test de Retención Visual de Benton (TRVB): se trata de un instrumento clínico de investigación, diseñado para evaluar la percepción visual, la memoria visual y las habilidades viso-constructivas. Se ha utilizado como medida de memoria episódica anterógrada visual. Se han utilizado las láminas de la forma C, y la forma de administración A: diez segundos de exposición para cada lámina y reproducción inmediata de memoria por parte del sujeto.

Entrevista de Memoria Autobiográfica de Kopelman y col. (31): utilizada como medida de memoria episódica retrógrada. Es una entrevista semiestructurada que comprende dos componentes. El primero, llamado inventario «semántico personal» evalúa el recuerdo de los sujetos de hechos del pasado de su propia vida. El segundo, llamado inventario de «incidentes autobiográficos» evalúa el recuerdo de los sujetos de acontecimientos/incidentes específicos de su vida anterior. Cada componente evalúa los recuerdos a lo largo de tres amplios períodos de tiempo: infancia, juventud y reciente.

WAIS-III: subtest de *información y vocabulario* (utilizado como estimación de la memoria semántica de conocimientos generales) y subtest de *letras y números* (utilizado como medida de memoria operativa, concretamente, del ejecutivo central).

Fueron consideradas otras pruebas neuropsicológicas sobre funciones no mnésicas:

Atención simple y condicional: se trata de dos pruebas de atención sostenida, administradas en formato electrónico dentro de la Batería Neuropsicológica Sevilla (BNS). En la primera, el sujeto debe responder ante la presencia de una determinada letra. En la segunda, responderá a esa letra sólo si le antecede otra determinada.

Test Stroop: administrada también dentro de la BNS. Según León-Carrión (38) evalúa interferencias neurocognitivas. Algunos autores la consideran también una medida de funcionamiento ejecutivo.

Torre de Hanoi: administrada en formato electrónico dentro de la BNS. Considerada una medida de funcionamiento ejecutivo.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST): administrado en formato electrónico dentro de la batería neuropsicológica COGLAB. Considerada una medida de funcionamiento ejecutivo.

RESULTADOS

Se comentan a continuación los resultados obtenidos. En las Tablas III y IV aparecen los datos (memoria en Tabla III y otras funciones neuropsicológicas en Tabla IV).

TABLA III
Resultados en pruebas de memoria

	A	B	C
Puntuación total Mini Examen Cognoscitivo (MEC)	29/35	27/35	28/35
Puntuación global RBMT	8/12	3/12	6/12
TAVEC (puntuaciones típicas):			
Aciertos recuerdo inmediato	34 (-3)	35 (-2)	46 (-1)
Recuerdo libre corto plazo	6 (-3)	7 (-2)	10 (-1)
Recuerdo corto plazo con claves	4 (-4)	8 (-2)	4 (-4)
Recuerdo libre largo plazo	6 (-3)	7 (-2)	7 (-2)
Recuerdo largo plazo con claves	6 (-4)	9 (-2)	10 (-1)
Aciertos reconocimiento	11 (-2)	12 (-2)	16 (1)
Falsos positivos reconocimiento	2 (0)	3 (1)	1 (0)
Subtest letras y número del WAIS (punt. z)	8 (7)	6 (5)	8 (8)
Span de dígitos hacia atrás (ítem MEC)	3/5	5/5	0/5
Recuerdo prosa RBMT			
Recuerdo inmediato (6a perfil)	3/21	3/21	4/21
Recuerdo diferido (6b perfil)	2/21	2/21	3/21
Recuerdo global (6)	0	0	0
Test de Retención Visual de Benton (TRVB)			
R. correctas esperadas - obtenidas (d)	8 - 8 (0)	7 - 1 (6)	8 - 3 (5)
Errores esperados - obtenidos (d)	4 - 3 (1)	4 - 19 (-15)	4 - 12 (-8)

TABLA IV
Resultados en pruebas neuropsicológicas

	A	B	C
Entrevista de memoria autobiográfica			
M. sem. per. infancia (déficit ≤ 11)	14,5/21	15,5/21	13/21
M. sem. per. juventud (déficit ≤ 14)	13/21	14,5/21	18,5/21
M. sem. per. vida reciente (déficit ≤ 17)	7,5/21	17/21	15/21
M. sem. pers. total (déficit ≤ 47)	35/36	47/63	46,5/63
Inc. autob. infancia (déficit ≤ 3)	0/9	6/9	2/9
Inc. autob. juventud (déficit ≤ 3)	2/9	4/9	4/9
Inc. autob. vida reciente (déficit ≤ 5)	0/9	5/9	3/9
Inc. autobiográficos total (déficit > 12)	2/27	15/27	9/27
Subtest de información del WAIS (punt. z)	26 (5)	23 (5)	35 (9)
Subtest de vocabulario del WAIS (punt. z)	9 (5)	7 (4)	8 (8)

Funcionamiento cognitivo general y de memoria

De los tres sujetos, sólo uno, el sujeto B, presentan un funcionamiento cognitivo normal. Sin embargo, todos ellos presentan puntuaciones globales en el RBMT inferiores a 9, por tanto, claro deterioro de memoria cotidiana, más acusado de nuevo en el sujeto B (Gráficos 1 y 2).

Memoria corto plazo/operativa/primaria

Los tres pacientes muestran déficits de la prueba de recuerdo inmediato del TAVEC. En cuanto a la memoria operativa, dos de los tres sujetos presentan problemas en el ítem del MEC consistente en restar de 3 en 3 hacia atrás. En el subtest de letras y números del WAIS-III, los tres sujetos obtienen puntuaciones típicas dentro del rango normal o alto.

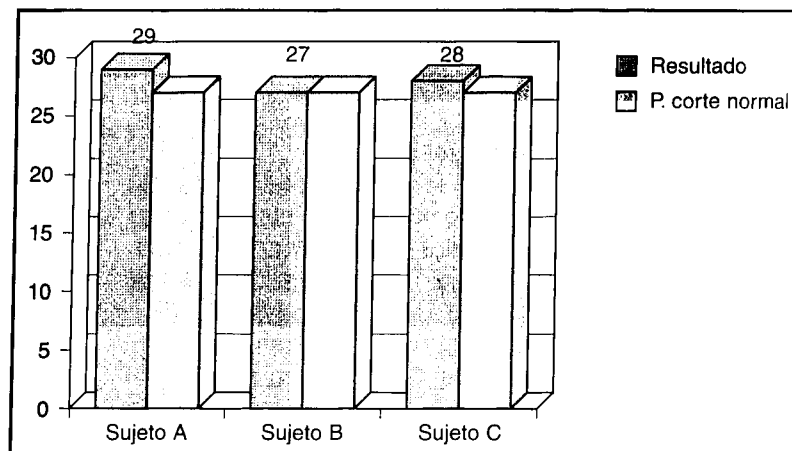


Gráfico 1. Funcionamiento cognitivo general de los tres sujetos (MEC).

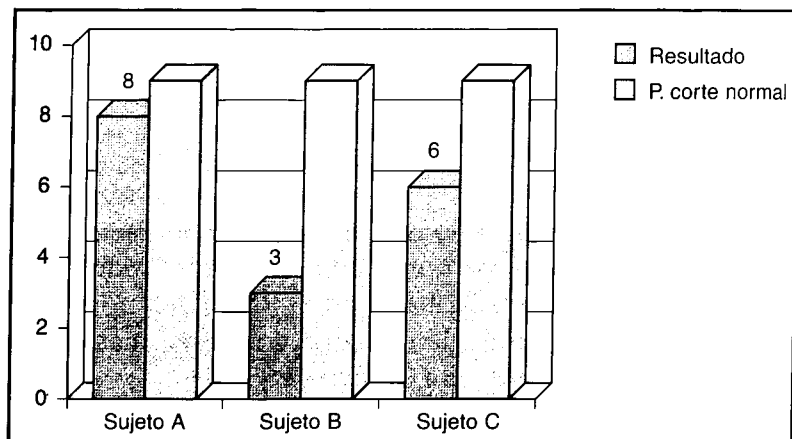


Gráfico 2. Funcionamiento de memoria cotidiana de los tres sujetos (puntuación global RMBT).

Memoria a largo plazo

Memoria episódica anterógrada (verbal y visual): los tres pacientes presentaron déficits en el subtest de recuerdo de

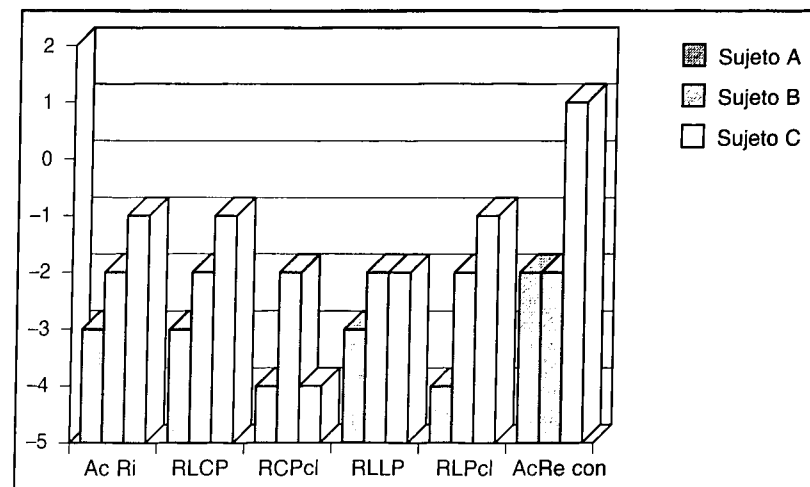


Gráfico 3. Rendimiento de los tres sujetos (puntuaciones típicas) en diferentes medidas del TAVEC.

prosa del RBMT, tanto inmediato como diferido. En las pruebas del TAVEC de recuerdo libre tanto a corto como a largo plazo, los tres pacientes muestran puntuaciones típicas de hasta tres desviaciones por debajo de la media y un rendimiento incluso más bajo cuando se les proporcionaban claves semánticas para la recuperación. Dos de los pacientes mostró déficits en la prueba de reconocimiento del material verbal del TAVEC (Gráfico 3). En el TRVB dos de los pacientes obtuvo un menor número de respuestas correctas de las esperadas, y un mayor número de errores del esperado (Gráficos 4 y 5).

Memoria episódica retrógrada (autobiográfica): los tres pacientes presentan un deterioro evidente en el total del inventario personal semántico. Su rendimiento a lo largo de los tres períodos de tiempo considerados aparece representado en el Gráfico 6, donde se compara los resultados obtenidos con el punto de corte para un rendimiento normal según Kopelman y cols. (1990). En general, los pacientes

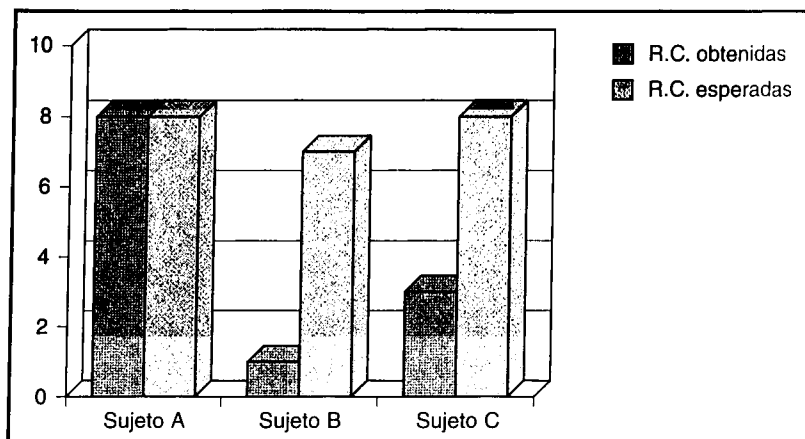


Gráfico 4. Comparación de respuestas correctas obtenidas con respecto de las esperadas dado el funcionamiento intelectual de los pacientes en el Test de Retención Visual de Benton (TRVB).

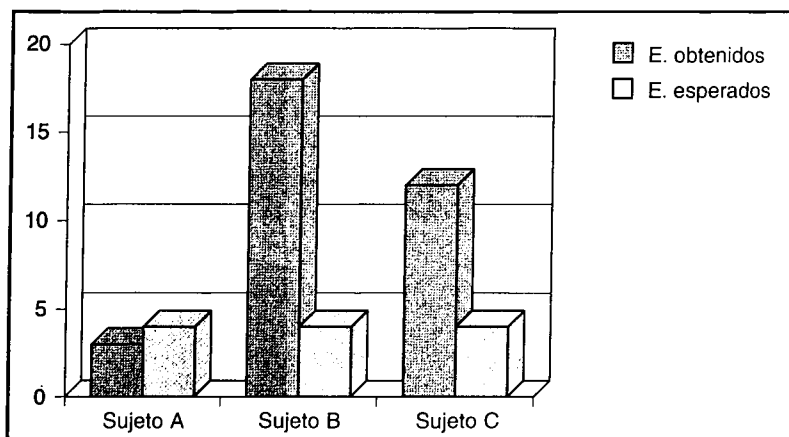


Gráfico 5. Comparación de los errores obtenidos con respecto de los esperados dado el funcionamiento intelectual de los pacientes en el Test de Retención Visual de Benton (TRVB).

presentan un rendimiento deteriorado en el período reciente. En cuanto al inventario de incidentes autobiográficos, dos pacientes obtienen un rendimiento claramente deteriorado, mientras que el tercero presenta un rendimiento «probable-

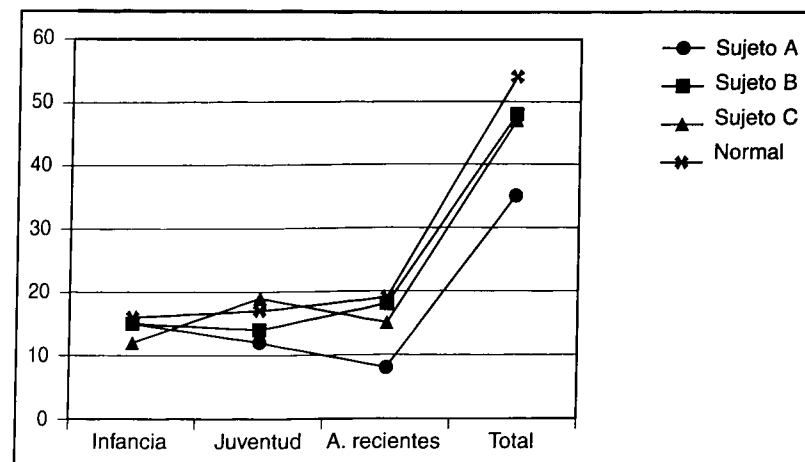


Gráfico 6. Ejecución de los esquizofrénicos en el inventario personal semántico en comparación con el rendimiento considerado normal.

mente anormal». El gradiente temporal de este componente se representa en el Gráfico 7. Dos de los pacientes presentan mejor ejecución en juventud; el tercero obtiene un patrón en forma de U.

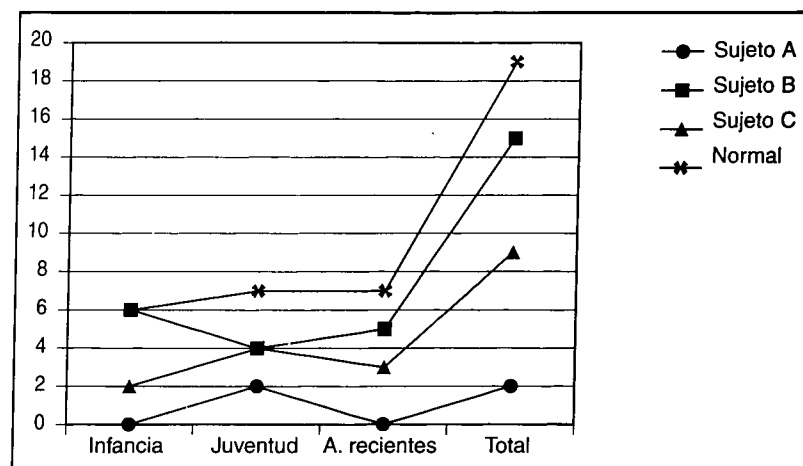


Gráfico 7. Ejecución de los esquizofrénicos en el inventario de incidentes autobiográficos en comparación con el rendimiento considerado normal.

Memoria semántica: tanto en el subtest de información como en el de vocabulario del WAIS-III, el rendimiento obtenido por los sujetos es normal incluso alto (sujeto C) (Gráfico 8).

Otras medidas de funcionamiento no mnésico

El rendimiento es normal en la prueba de atención. Los pacientes no muestran evidencia de interferencias neurocognitivas (Stroop), aparecen gran cantidad de errores perseverativos (WCST) y tiempos requeridos altos para resolver la Torre de Hanoi (Tabla V).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Tras revisar los resultados podemos concluir que los pacientes estudiados presentan déficits memoria cotidiana en general, y en particular déficits de MCP, pero no de memo-

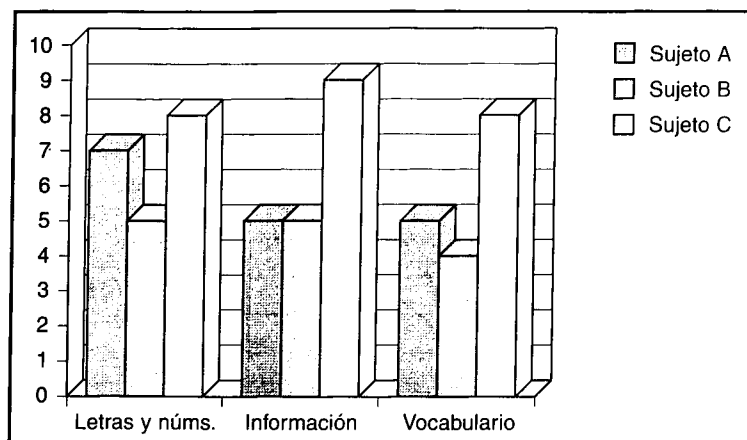


Gráfico 8. Resultados (puntuaciones típicas) en subtest letras y número, información y vocabulario del WAIS-III.

TABLA V
Resultados de otras pruebas de funcionamiento no mnésico

	A	B	C
Atención simple (BNS)			
Tiempo medio	0,52	0,61	0,48
Identificadas (%)	50 (100)	28 (56)	40 (80)
Omitidas (%)	0 (0)	22 (44)	10 (20)
Errores (%)	15 (5)	6 (2)	12 (4)
Atención con condición (BNS)			
Tiempo medio	0,48	0,55	0,38
Identificadas (%)	49 (98)	23 (46)	45 (90)
Omitidas (%)	1 (2)	27 (54)	5 (10)
Errores (%)	0 (0)	14 (4,67)	4 (1,33)
Test Stroop: Reconocer color			
Tiempo total	37	79	52
Tiempo medio	1,84	3,94	2,59
Respuestas correctas (%)	20 (100)	19 (95)	20 (100)
Test Stroop: Reconocer contenido			
Tiempo total	29	46	53
Tiempo medio	1,47	2,28	2,68
Respuestas correctas (%)	20 (100)	19 (95)	19 (95)
WCST			
Ejercicios totales	76	65	87
N.º de ensayos correctos	25	25	25
N.º errores perseverativos	31	25	22
N.º ensayos aleatorios	20	15	40
N.º categorías completadas	5	5	5
Torre de Hanoi			
Tiempo total	267,07	390,66	1200,22
Tiempo medio	7,42	11,84	8,16
N.º movimientos correctos	35	31	43
N.º movimientos incorrectos	1	2	104

ria operativa. Este resultado no coincide con el revisado en la literatura, si bien es cierto que la memoria operativa no se ha explorado de forma exhaustiva en el estudio.

Como se esperaba, los pacientes presentan déficits de recuerdo de material episódico verbal tanto reciente como re-

moto/autobiográfico así como déficits de reconocimiento. También el recuerdo de material visual recientemente adquirido se muestra deteriorado. Estos resultados no pueden ser atribuidos a problemas de atención, aunque quizás estén relacionados con un pobre funcionamiento ejecutivo. La memoria semántica aparece preservada en estos pacientes. Probablemente los subtest del WAIS no sean una buena medida de memoria semántica. Este es un problema frecuente con el que nos hemos encontrado, la falta de instrumentos apropiados —validados en castellano— para medir los diferentes sistemas.

Aunque los resultados proporcionados por el estudio son interesantes, sería necesario complementarlos con otros que diseñaran tareas específicas que permitan determinar no sólo qué sistemas están deteriorados sino la naturaleza de ese deterioro.

Una de las más importantes implicaciones prácticas de los déficits de memoria existentes en la esquizofrenia es en relación a la rehabilitación, no sólo cognitiva —el deterioro de memoria verbal es la variable más fuertemente relacionada con el funcionamiento social de los pacientes (39)—, si no también psicosocial en sí misma ya que podría utilizarse sistemas preservados, como el implícito, para entrenar diferentes habilidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. KRAEPELIN, E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Edimburgo: Livingstone, 1913. (Traducido por R. M. Barclay, 1919).
2. BLEULER, E.: *Dementia Praecox, or the group of the schizophrenias*. Nueva York: International Universities Press, 1911. (Traducido en 1950 por J. Zinkin).

3. PAYNE, R. W.: «Cognitive abnormalities». En: H. J. Eysenck (ed.), *Handbook of Abnormal Psychology*. Londres: Pitman, 1973.
4. OWENS, D. G. C., y JOHNSTONE, E. C.: «The disabilities of chronic schizophrenia —their nature and the factors contributina to their developooment». *British Journal of Psychiatry*, 1980; 136: 384-393.
5. BUHRICH, N.; CROW, T. J.; JOHNSTONE, E. C., y OWENS, D. G. C.: «Age disorientation in chronic schizophrenia is not associated with pre-morbid intellectual impairment or post physical treatments». *British Journal of Psychiatry*, 1988; 152: 466-469.
6. MCKENNA, P. J.; TAMLYN, D.; LUND, C. E.; MORTIMER, A. M.; HAMMOND, S., y BADDELEY, A. D.: «Amnesic syndrome in schizophrenia». *Psychological Medicine*, 1990; 20, 967-972.
7. SAYKIN, A. J.; GUR, R. E.; MOZLEY, P. D.; MOZLEY, L. H.; RESNICK, S. M.; KESTER, B., y STAFINIAC, P.: «Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning». *Archives of General Psychiatry*, 1991; 48: 618-624.
8. TAMLYN, D.; MCKENNA, P. J.; MORTIMER, A. M.; LUND, C. E.; HAMMOND, S., y BADDELEY, A. D.: «Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character». *Psychological Medicine*, 1992; 22: 101-115.
9. GOLDBERG, T. E.; TORREY, E. F.; GOLD, J. M.; RAGLAND, J. D.; BIGELOW, L. B., y WEINBERGER, D. R.: «Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia». *Psychological Medicine*, 1993; 23: 71-85.
10. FEINSTEIN, A.; GOLDBERG, T. E.; NOWLIN, B., y WEINBERGER, D. R.: «Types and characteristics of remote memory impairment in schizophrenia». *Schizophrenia Research*, 1998; 30: 155-166.
11. BADDELEY, A. D., y HITCH, G. J.: «Working Memory». En: G. Bowers (ed.), *Advances in Learning and Motivation*. Nueva York: Academic Press, 1974; vol. VIII.

12. MCKENNA, P. J.; MCKAY, A. P., y LAWS, K.: «Memory in functionat psychosis». En: G. E. Berrios y J. R. Hodges (eds.), *Memory Disorders in Psychiatric Practice*. Cambridge University Press, 2000; pp. 234-267.
13. PARK, S., y HOLZMAN, P. S.: «Schizophrenic show working memory deficits». *Archives of General Psychiatry*, 1992; 49: 975-982.
14. FLEMING, K.; GOLDBERG, T. E.; GOLD, J. M., y WEINBERGER, D. R.: «Verbal working memory dysfunction in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging». *Archives of General Psychiatry*, 1995; 56: 155-161.
15. GOLD, J. M.; CARPENTER, C.; RANDOLPH, C.; GOLDBERG, T. E., y WEINBERGER, D. R.: «Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia». *Archives of General Psychiatry*, 1997; 54: 159-165.
16. MORICE, R., y DELAHUNTY, A.: «Frontal/executive impairments in schizophrenia». *Schizophrenia Bulletin*, 1996; 22: 125-137.
17. CARTER, C.; ROBERTSON, L.; ORDAAHL, T.; CHADERJIAN, M.; KRAFT, L., y O'SHORA-CELAY: «Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptom in unmedicated schizophrenia patients». *Biological Psychiatry*, 1996; 40: 930-932.
18. KEEFE, R. S. E.: «Worling memory dysfunction and its relevance to schizophrenia». En: T. Sharma y P. Hauvev (eds.), *Cognition in Schizonhrenia. Impairments. importance and treatment strategies*. Oxford University Press, 2000; p. 1649.
19. GOLDBERG, T. E.; WEINBERGER, D. R.; BERMAN, K. F.; PLISKIN, N. H., y PODD, M. H.: «Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia?». *Archives of General Psychiatry*, 1987; 44: 1008-1014.
20. KEEFE, R. S. E.: «The contribution of neuropsychology to psychiatry». *American Journal of Psychiatry*, 1995; 152: 6-15.
21. CONDRAY, R.; STEINHAEUER, S. R.; VAN KAMMEN, D. P., y KASPAREK, A.: «Working Memory capacity predicts language comprehension in schizophrenic patients». *Schizophrenia Research*, 1996; 20: 1-13.
22. SULLIVAN, E. V.; SHEAR, P. K.; ZIPURSKY, R. B.; SAGAR, H. J., y PFEFFEEBAUM, A.: «Patterns of content, contextual, and working memory impairments in schizophrenia and nonamnesic alcoholism». *Neuropsychology*, 1997; 11: 195-206.
23. STRATTA, P.; DANELUZZO, E.; PROSPERINI, P.; BUSTINI, M.; MATTEI, P., y ROSSI, A.: «Wisconsin Card Sorting Test perbormance relatad to "working memory" capacity». *Schizophrenia Research*, 1997; 27: 11-19.
24. SPINDLER, K. A.; SULLIVAN, E. V.; MENON, V.; LIM, K. O., y PFEFFERBAUM, A.: «Deficits in multiple systems of working memory in schizophrenia». *Schizophrenia Research*, 1997; 27: 1-10.
25. PANTELIS, C.; BARNES, T. R. E.; NELSON, H. E.; TANER, S.; WEATHERLEY, L.; OWEN, A. M., *et al.*: «Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia». *Brain*, 1997; 120: 1823-1843.
26. SALAME, P.; DANION, J.; PERETTI, S., y CUERVO, C.: «The state of functioning of working memory in schizophrenia». *Schizophrenia Research*, 1998; 30: 11-29.
27. GOLDBERG, T. E.; WEINBERGER, D. R.; PLISKIN, N. H.; BERMAN, K. F., y PODD, M. H.: «Recall memory deficit in schizophrenia: a possible manifestation of prefrontal dysfunction». *Schizophrenia Research*, 1989, 2: 251-257.
28. KOH, S. D.: «Remembering of verbal materials by schizophrenic young adults». En: S. Schwartz (ed.), *Language and Cognition in Schizophrenia*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1978.
29. DUFFY, L., y O'CARROLL, R.: «Memory impairment in schizophrenia-a comparison with that observed in the alcoholic Korsakoff syndrome». *Psychological Medicine*, 1994; 24: 155-166.

30. CARTER, C. S., y BARCH, D. M.: «Attention, Memory and Language Disturbances in Schizophrenia: Characteristics and Implications». En: Ch. Andrade (ed.), *Advances in Psychiatry*. Nueva Delhi: Oxford University Press, 2000; pp. 45-72.
31. KOPELMAN, M. D.; WILSON, B. A., y BADDELEY, A. D.: *The Autobiographical Memory Interview*. Suffolk: Thames Valley Test Company, Bury St. Edmunds, 1990.
32. KOPELMAN, M. D.: «The Autobiographical Memory Interview (AMI) in Organic and Psychogenic Amnesia». *Memory*, 1994, 2 (62): 211-235.
33. MCKENNA, P.; CLARE, L., y BADDELEY, A. D.: «Schizophrenia». En: A. D. Baddeley, B. A. Wilson y F. N. Watts (eds.), *Handbook of Memory Disorders*. John Wiley Sons Ltd., 1995; pp. 271-292.
34. SHALLICE, T.; BURGESS, P. W., y FRITH, C. D.: «Can the neuropsychological case study approach be applied to schizophrenia?». *Psychological Medicine*, 1991; 21: 661-673.
35. LOBO, A.: *Screening de trastornos psíquicos en la práctica médica*. Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Zaragoza, 1987.
36. WILSON, B. A.; COCKBURN, J. M., y BADDELEY, A. D.: *The Rivermead Behavioral Memory Test*. Suffolk: Bury St. Edmunds, Thames Valley Test Co., 1985.
37. BENEDET, M. J., y ALEJANDRE, M. A.: *Test de Aprendizaje Verbal España - Complutense (TAVEC)*. TEA Ediciones, S.A., 1998.
38. LEÓN-CARRIÓN, J.: *Bateria Neuropsicológica Sevilla (BNS)*. Madrid: Publicaciones de Psicología Aplicada, serie menor n.º 270., 1999.
39. GREEN, M. F.: «What are the Functional Consequences of Neurocognitive Deficits in Schizophrenia?». *American Journal of Psychiatry*, 1996; 153, 321-330.

ALGUNAS REFLEXIONES SOBRE EL TRASTORNO DISOCIAL: A PROPOSITO DE UN CASO

J. TIRAPU USTÁRROZ, P. SUÁREZ GONZÁLEZ, E. MILLÁN,
C. PRADO SANTAMARÍA*

INTRODUCCIÓN

La característica esencial del trastorno disocial es un patrón de comportamiento persistente y repetitivo en el que se violan los derechos básicos de los otros o importantes normas sociales adecuadas a la edad del sujeto (DSM-IV) (1). En función de la edad de inicio del trastorno se han establecido dos subtipos de trastorno disocial: el de inicio infantil y el de inicio en la adolescencia. El subtipo de inicio infantil se define por el comienzo de por lo menos una característica de trastorno disocial (según criterios DSM-IV) antes de los diez años de edad. Los sujetos pertenecientes a este subtipo suelen ser varones, frecuentemente despliegan violencia física sobre los otros, tienen unas relaciones problemáticas con sus compañeros y usualmente presentan síntomas que satisfacen todos los criterios de trastorno disocial antes de la pubertad. Estos sujetos tienden a experimentar un trastorno disocial persistente y a desarrollar un trastorno

* Servicio de Neuropsicología. Clínica Ubarmin. Elcano, Pamplona.

antisocial de la personalidad en la edad adulta, más a menudo que los sujetos con un tipo de inicio adolescente.

Las hipótesis sobre la etiología de este trastorno son variadas con una tendencia a planteamientos multicausales que contemplan aspectos genéticos, neurobiológicos, neuropsicológicos, sociales o evolucionistas (2). Sin embargo, parece existir, hoy en día, cierto consenso en la diferenciación de los trastornos disociales entre primarios y secundarios (3). Así, los primeros se caracterizan por una aparente ausencia de ansiedad o culpa por su conducta amoral o asocial, es decir, se consideraría que carecen de juicio social. Los segundos, sin embargo, son capaces de sentir culpa y remordimiento intentándose explicar su conducta como secundaria a un déficit en control de los impulsos e inestabilidad emocional.

Asimismo conviene destacar el hecho de que el trastorno disocial se ha relacionado excesivamente con aspectos conductuales descuidando los aspectos emocionales del trastorno (4-6). En esta línea, Cleckley (2), en su libro de 1941 *The mask of sanity*, ya planteaba que el déficit en estos sujetos se sitúa en la esfera emocional describiendo como sus principales rasgos la ausencia de sentimientos de culpa, incapacidad para amar, impulsividad, superficialidad emocional o incapacidad para aprender de la experiencia.

En cuanto a los aspectos neuropsicológicos son diversos los estudios que han intentado establecer relación entre el TAP y los denominados procesos ejecutivos, aunque casi siempre con resultados contradictorios o poco consistentes. Esto es debido, entre otros factores, a que el término funciones ejecutivas hace referencia, de forma genérica, al control de la cognición y a la regulación de la conducta a través de diferentes procesos íntimamente relacionados entre sí. De hecho en las dos últimas décadas este término se ha utilizado para describir un conjunto demasiado amplio de procesos tales como la resolución de problemas, la planificación, el inicio de la actividad, la estimación cognitiva, la memoria

prospectiva, etc. De este modo, el término funciones ejecutivas recoge un número tan amplio de procesos cognitivos que ha llegado a convertirse en un paraguas conceptual lo que le ha llevado a perder operatividad y que exige una clarificación e integración conceptual.

Por otro lado, la hipótesis del marcador somático formulada por Damasio (7-9) arroja cierta luz sobre las alteraciones neuropsicológicas subyacentes a los trastornos disociales. Esta hipótesis plantea que durante los procesos de aprendizaje estados somáticos positivos o negativos evalúan y, por tanto, destrivializan los acontecimientos. Cuando estos estados somáticos son posteriormente reactivados por situaciones análogas a las previas, no sólo actúan señalando el valor de una determinada percepción, sino también, y más importante, nos guían a seleccionar la conducta a seguir.

Esta hipótesis trata de explicar la implicación de algunas regiones del córtex prefrontal en el proceso de razonamiento y toma de decisiones y se desarrolló buscando dar respuesta a una serie de observaciones clínicas en pacientes neurológicos afectados de daño frontal focal (10-12). Este grupo particular de pacientes no pueden ser explicados en términos de defectos en el razonamiento, toma de decisiones, capacidad intelectual, lenguaje, memoria de trabajo o atención básica. Sin embargo, sus dificultades son obvias en el funcionamiento cotidiano presentando severas dificultades en el dominio personal y social.

El planteamiento del marcador somático parte de algunas asunciones básicas que deben aceptarse para dotar de cierta verosimilitud a esta hipótesis tan sugerente: a) el razonamiento humano y la toma de decisiones dependen de múltiples niveles de operaciones neurobiológicas algunas de las cuales ocurren en la mente y otras no, las operaciones mentales dependen de imágenes sensoriales las cuales se sustentan en la actividad coordinada de áreas corticales primarias; b) todas las operaciones mentales dependen de algunos procesos básicos como la atención y la memoria de trabajo;

c) el razonamiento y toma de decisiones depende de una disponibilidad de conocimiento acerca de las situaciones y opciones para la acción, este conocimiento estas almacenado en forma de disposiciones en la corteza cerebral y en núcleos subcorticales, y d) el conocimiento se puede clasificar como conocimiento innato y adquirido (estados corporales y procesos biorreguladores incluidas las emociones), conocimiento acerca de hechos, eventos y acciones (que se hacen explícitas como imágenes mentales), la unión entre conocimiento innato y conocimiento «acerca de» refleja la experiencia individual y la categorización de este conocimiento nos otorga nuestra capacidad de razonamiento.

En definitiva, esta hipótesis trata de explicar el papel de las emociones en el razonamiento y toma de decisiones (muy relacionado con las denominadas funciones ejecutivas). Las observaciones de este autor señalaban que pacientes que padecían daño cerebral adquirido en la corteza prefrontal ventromedial realizaban adecuadamente los test neuropsicológicos de laboratorio pero tenían comprometida su habilidad para expresar emociones. Si ante un perfil cognitivo conservado el sujeto presenta dificultades en la toma de decisiones hemos de deducir que el problema no sólo compete al mero procesamiento de la información, y que deben existir otros aspectos o factores que están incidiendo en el problema.

Cuando hablamos de funciones ejecutivas o de toma de decisiones damos por sentado que quien decide posee conocimientos sobre la situación que requiere una decisión, sobre las distintas opciones de acción y sobre las consecuencias inmediatas y futuras de cada una de estas opciones. El marcador somático, en este sentido, forzaría la atención hacia las consecuencias a las que puede conducir una acción determinada y funciona como una señal de alarma automática ante lo inadecuado de algunas decisiones. Esta señal, que es básicamente emocional, puede llevarnos a rechazar inmediatamente un curso de acción, guiándonos hacia otras

alternativas. Los marcadores somáticos se cruzan con las funciones ejecutivas en el campo de la deliberación, ya que resultan fundamentales a la hora de tomar decisiones resaltando unas opciones sobre otras. Si las emociones se relacionan con el cuerpo (¿dónde sino sentimos las emociones?) y estas emociones señalan caminos a las decisiones es posible que encontremos la ausencia de «marcadores somáticos» en sujetos afectados por un trastorno disocial de la personalidad.

Desde esta perspectiva podemos plantear algunas reflexiones de indudable interés para un acercamiento más adecuado al estudio del trastorno disocial: algunas lesiones que afectan a la corteza prefrontal se hallan asociadas de manera consistente con alteraciones en el razonamiento, toma de decisiones y con la emoción sentimiento; cuando el deterioro en razonamiento-toma de decisiones y en la emoción-sentimiento destacan sobre un perfil neuropsicológico conservado el dominio personal y social es el más afectado; existe una relación íntima entre razonamiento (cerebro) y emoción (cuerpo) ya que el organismo, constituido por la asociación cerebro-cuerpo, interactúa con el ambiente como un todo; es probable que los diferentes campos de conocimiento se representen en sectores prefrontales diferenciados, así el dominio biorregulador y social parece tener afinidad por los sistemas del sector ventromediano.

Para ilustrar nuestros planteamientos expondremos el caso de GGO.

Se trata de un joven, varón, de 16 años de edad al que atendimos en el Servicio de Neuropsicología de Clínica Ubarmin remitido por la Fiscalía del T.S.J. de Navarra (Sección de Menores) con el fin de realizar un peritaje judicial «que permita, mediante el examen neuropsicológico, determinar si existe una base orgánica que incida en los comportamientos y un diagnóstico clínico que explique el descontrol de su conducta».

En el momento de la exploración el joven se encontraba en un centro para menores en la Comunidad Foral de Na-

varra a donde había sido trasladado desde Málaga, donde permanecía, desde julio de 1999, en medida de internamiento en centro de régimen semiabierto por tiempo de dos años. El motivo de este internamiento fueron sus continuas conductas violentas, robos y agresiones. Asimismo, encontrándose de permiso de fin de semana cometió dos delitos de abusos sexuales graves (en dos fines de semana diferentes).

Esta exploración neuropsicológica se realizó en varias sesiones siguiendo un criterio de exclusión diagnóstica estableciéndose diferentes hipótesis de trabajo.

1. POSIBILIDAD DE LA EXISTENCIA DE UNA DEFICIENCIA MENTAL

El primer objetivo de la exploración fue descartar una deficiencia mental que pudiera incidir en las alteraciones de conducta que muestra el encausado, máxime cuando en uno de los informes obrantes en los autos y emitido por el Servicio de Urgencias del Hospital de Navarra hace referencia a un CI límite.

Es importante tener en cuenta que los test estandarizados para valorar el cociente intelectual están claramente contaminados por el nivel cultural del paciente y que dichas pruebas miden más la inteligencia cristalizada que la inteligencia fluida, entendida la primera como nivel de conocimientos y la segunda como nivel de capacidades. Para intentar corregir este sesgo utilizamos pruebas que en la literatura se consideran son menos sensibles al nivel educativo del sujeto, por lo que decidimos la pasación de la escala manipulativa del Test de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS) y el Test de Matrices Progresivas de Raven. En el primero obtuvo un CI manipulativo de 95 y en el segundo (tomando como referencia los sujetos con sus mismos años de escolaridad) en CI de 103.

Dados los resultados reseñados en el epígrafe anterior, así como nuestra impresión clínica durante toda la exploración, podemos considerar que GGO no padece una deficiencia mental ya que se halla distante de puntos de corte considerados por la Organización Mundial de la Salud para el establecimiento de tal diagnóstico (deficiencia mental leve entre 50 y 69).

2. SÍ PRESENTA ALGUNA ALTERACIÓN NEUROPSICOLÓGICA SUGESTIVA DE LESIÓN CEREBRAL

Para tal propósito seleccionamos una amplia batería de test neuropsicológicos con el fin de descartar déficits neuropsicológicos globales y fundamentalmente alteraciones relacionadas con la neuropsicología del córtex prefrontal.

El motivo de esta «búsqueda» se debe a que existen múltiples referencias bibliográficas que relacionan las conductas disociales con lesiones en esta parte de la corteza cerebral, dándose por establecido que es la parte del cerebro que presenta un desarrollo filogenético y ontogénico más reciente y más revela la especificidad del ser humano. Desde esta perspectiva se puede afirmar que en esta región cerebral se encuentran las funciones cognitivas más complejas y evolucionadas del ser humano, atribuyéndosele un papel esencial en actividades complejas, el desarrollo de las operaciones formales del pensamiento, la conducta social, la toma de decisiones y el juicio ético y social (sobre este último aspecto incidiremos posteriormente).

Para tal fin seleccionamos las siguientes pruebas: *a)* como pruebas de *screening*: Escala Cognitiva del CAM-DEX, subtest del Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica y Escala de Memoria de Wechsler, y *b)* como pruebas «frontales»: Trail Making Test, Figura Compleja de Rey, Test de colores y palabras de Stroop, Torre de Londres y Hanoi y Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

Hemos de señalar que estas pruebas o test frontales tratan de valorar funciones cognitivas de «alto nivel» y en concreto las denominadas funciones ejecutivas. Este término es debido a Lezak (13) y define dichas funciones como las capacidades mentales esenciales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente. Mateer (14), continuando con esta línea de corte puramente cognitivo o «intelectual», refiere los siguientes componentes del funcionamiento ejecutivo: dirección de la atención, reconocimiento de los patrones de prioridad, formulación de la intención, plan de consecución o logro, ejecución del plan y reconocimiento del logro. Este concepto se encontraría más cercano al ya referido de inteligencia fluída y, para entenderlo, podemos afirmar que se trata de los procesos básicos que cualquier individuo pone en marcha para solucionar una situación novedosa para la cual no poseía un plan de actuación.

Los resultados obtenidos en las pruebas se encuentran dentro de límites de normalidad, incluso en la prueba más compleja como es el test de clasificación de cartas de Wisconsin. Sin embargo, los resultados en la prueba Stroop se encuentran por debajo de la media lo que puede ser atribuido a: *a)* lentitud en el procesamiento de la información (a su vez afectado por la toma de psicofármacos), *b)* problemas en atención, y *c)* dificultades para inhibir una respuesta o conducta.

En la prueba de las Torres de Londres y Hanoi su conducta inicial se basa en el ensayo-error para posteriormente ir desarrollando estrategias adecuadas en aras a ejecutar adecuadamente la tarea requerida. Tolerancia bien las correcciones dirigidas a recordarle las instrucciones del test y colabora adecuadamente refiriendo que estas pruebas «le entretienen» y preguntando «dónde puede adquirirlas» (el formato de esta prueba es más parecido a un juego).

3. SI EL PROBLEMA SE CENTRA EN LA ALTERACIÓN DE LAS RELACIONES ENTRE EMOCIÓN Y RAZONAMIENTO

Este es el aspecto más complejo y posiblemente polémico de esta evaluación. La hipótesis de partida sobre la cual decidimos investigar la conducta de GGO se basa en la teoría del marcador somático (referida en la introducción). En el caso que nos ocupa podemos afirmar que el marcador somático forzaría la atención sobre el resultado negativo al que puede conducir una acción determinada «disparando» una señal de miedo o peligro y la fuerza de voluntad se entendería como la capacidad de decidir en función de los resultados a largo plazo y no de las consecuencias a corto plazo.

Para intentar demostrar la alteración de la voluntad o del «marcador somático» en este paciente recurrimos a dos tipos diferentes de pruebas: 1) juego de cartas de Bechara (15) y 2) visionar imágenes con carga emocional.

La primera prueba consiste en un juego de cartas donde el sujeto tiene que levantar cartas de cuatro barajas diferentes (A, B, C, y D). Aunque él no lo sabe, en las barajas A y B se ganan cantidades variables de dinero con una media de ganancias por carta de 10.000 pesetas y se pierden cantidades variables con una media de pérdida de 125.000 pesetas por cada diez cartas levantadas. En las barajas C y D se ganan cantidades cuya media es de 5.000 pesetas y se pierden una media de 40.000 pesetas por cada diez cartas. El juego concluye cuando se han levantado 100 cartas. Conocemos que en la población control los sujetos levantan cartas al azar hasta el movimiento 30 (aproximado), a partir del cual optan por jugar con las barajas C y D (decisiones ventajosas a largo plazo) y que los sujetos afectados de lesiones en el córtex prefrontal juegan con las barajas A y B o de forma caótica a lo largo de los 100 movimientos. La hipótesis más plausible para explicar este hecho radica en que los sujetos normales pueden, después de determinadas experiencias, establecer balances que les conducen a tomar decisiones

ventajosas a largo plazo, hecho que no ocurriría en afectados por lesiones del sector ventromediano del córtex prefrontal (sujetos catalogados como afectados por una sociopatía adquirida). Siguiendo este modelo aplicamos este juego de cartas al paciente a la vez que conectamos su dedo índice y corazón a un aparato que mide la conductancia de la piel, ya que esta medida se considera un valor objetivo de si el paciente ha sentido una emoción ante algún estímulo que se le presenta. Los resultados fueron reveladores en la medida que indicaban que GGO mostró una pauta de juego caótica que le hizo perder mucho dinero y porque durante todo el juego sus emociones permanecieron inalterables.

En esta línea de investigación del caso nos propusimos verificar esta hipótesis para lo que medimos la conductancia de la piel del paciente ante cuatro estímulos audiovisuales diferentes. El primero de ellos correspondía a un pasaje del programa científico divulgativo «redes» y trataba sobre las investigaciones relacionadas con recursos humanos en la empresa. Esto nos permitía establecer una línea base sobre la que medir la emocionabilidad posterior ya que se trata de un contenido neutro. La segunda parte constaba de tres escenas diferentes entresacadas de la película «Asesinos natos» (O. Stone) que fueron elegidos por contener mayor violencia en sus secuencias. La conductancia de la piel ante la visualización de las cuatro escenas se mantuvo inalterable. Hemos de señalar que para conceder rigor a esta prueba sometimos a las mismas escenas a un sujeto control igualado en edad y sexo (varón de 18 años). Asimismo solicitamos al paciente que fumara rápidamente para que hiperventilara observando que así sí aumentaba la conductancia de la piel. Conviene señalar que nuestra intención era intercalar imágenes de diferentes películas pero nos fue imposible por la premura de tiempo.

Estas pruebas neuropsicológicas basadas en la lectura de artículos relacionados con el tema dejan patente que GGO

padece una alteración de las emociones que afectan de manera determinante a la voluntad, siempre y cuando «voluntad» y «emociones» sean entendidos desde una perspectiva neuropsicológica que plantea que el cerebro (escenario del razonamiento) y el cuerpo (escenario de las emociones que se proyectan también en el cerebro) actúan con el ambiente como un todo al no poder darse esta interacción sólo se actuaría con el razonamiento o exclusivamente con las emociones.

Por otro lado conviene señalar que los episodios reiterados de agresividad exhibidos por el paciente parecen responder a situaciones de frustración, pero una vez puestos en marcha siguen un patrón de lo que en la literatura se ha denominado agresividad orgánica y que está caracterizada por: agresividad súbita, desproporcionada y poco estructurada, es sorpresiva para el entorno e incluso para el propio sujeto, inicio y terminación bruscos, amnesia de algunos de los episodios, pérdida de conciencia, el sujeto después de las crisis parece hallarse calmado y tranquilo y resulta egodistónica la hipótesis más plausible para explicar este fenómeno se halla en que la emoción «ira o rabia» da lugar a la activación de todo el sistema límbico (efecto Kindling), de manera que se produce una mayor reactividad ante sucesos triviales (como si el cerebro no pudiera distinguir que es un hecho trivial de un hecho grave).

CONCLUSIONES

1. GGO no presenta alteraciones en su capacidad intelectual, ni déficits en funciones cognitivas que puedan explicar el origen del descontrol de su conducta. Asimismo posee conocimiento sobre las normas sociales.
2. Las conductas que presenta GGO pueden ser explicadas desde la hipótesis del «marcado somático» relatadas en esta comunicación.

3. Aunque el propósito de esta presentación era clarificar si existe una base orgánica que pueda explicar su comportamiento, creemos que este planteamiento no es el más correcto ya que la distinción entre «orgánico» y «funcional» resulta engañosa. Cuando hablamos de organicidad parece que hacemos referencia a un modelo basado en la existencia de lesiones estructurales en el cerebro cuando debemos plantearnos que lo que puede estar manifestándose es una alteración funcional en el mismo. En este caso nos hallaríamos ante una hipofunción del córtex prefrontal que afectaría al razonamiento-toma de decisiones relacionado con la emoción-sentimiento.
4. Cuando nos referimos a esta alteración no creemos demasiado importante señalar la causa de dicha alteración, ya que este es el punto de llegada de una serie de acontecimientos vitales que pueden ser de orden biológico, psicológico o social. Si como hemos señalado, nuestra hipótesis señala una afectación del córtex prefrontal podemos realizar dos afirmaciones sobre la causa de esta afectación: *a)* «el sujeto sufrió varios microtraumatismos de niño que afectaron al córtex prefrontal por ser éste más sensible que otras partes del cerebro», y *b)* «el sujeto no fue sometido a experiencias adecuadas lo que no permitió una maduración adecuada del córtex prefrontal lo que se manifiesta en un hipofuncionamiento al no haber podido establecer las conexiones adecuadas». Cualquiera de ambas afirmaciones pueden ser verosímiles aunque no aportan nada sobre lo que le ocurre actualmente al paciente.
5. Los episodios de agresividad de GGO se desencadenan ante situaciones de frustración, aunque cuando se ponen en marcha parecen indicar una afectación cerebral ya que son similares en su patoplastia a las conductas agresivas descritas después de una lesión cerebral.

6. A la luz de estos planteamientos consideramos que podemos comenzar a establecer alguna diferenciación entre los conceptos de inteligencia y voluntad. En la actualidad es muy frecuente encontrar, sobre todo en los peritajes judiciales, un apriorismo que tal vez no sea cierto y que puede enunciarse de la siguiente manera: «los sujetos inteligentes tienen su voluntad intacta ya que su capacidad de razonamiento se encuentra preservada».

La inteligencia es la capacidad de razonar y generar posibilidades, pero la voluntad actúa con las emociones y debe ser entendida como la capacidad de seleccionar una respuesta que en último término será ventajosa para la supervivencia y para la calidad de dicha supervivencia. Evidentemente no es este el caso de los sujetos disociales.

Este último punto tal vez quede más clarificado si lo ilustramos con el ejemplo del trastorno obsesivo-compulsivo: en este tipo de patología nadie dudaría que los sujetos afectados tienen en muchos casos una inteligencia normal o alta pero su voluntad se ve claramente limitada por el trastorno. Son sujetos hipofóbicos que ven amenazas para su supervivencia donde no existen. De esta misma manera podemos plantear que pueden existir sujetos «hipofóbicos» que no perciben amenazas donde existen sometiéndose a conductas continuas que ponen en riesgo su supervivencia y su estatus en el grupo social. De hecho no deja de ser curioso que el TOC y el trastorno de control de los impulsos compartan los mismos circuitos cerebrales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Americana de Psiquiatría: *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Versión española de la cuarta edición: Masson, 1995.
2. DOLAN, B., y CORD, I.: *Psychopathic and antisocial personality disorders. Treatment and research issues*. Glasgow: Gas Kell, 1993.
3. HARE, R. O., y COX, D.: «Clinical and empirical conception of psychopathy». En: R. Hare y D. Schalling (eds.), *Psy-chopatic behavior: approaches to research*. Chischester: Wiley, 1978; pp. 1-21.
4. CHRISTIANSON, S.; FORTH, A. E.; HARE, R. O., *et al.*: «Remembering details of emotional events: a comparison between psychopathic and non psychopathic offenders. *Personality individual differences*, 1996; 20 (4): 437-443.
5. PATRICK, C. J.; BRADLEY, M. M., y LANG, P. J.: «Emotion in criminal psychopath: startle reflex modulation». *J. Abn. Psychology*, 1993; 102 (1): 82-92.
6. PATRICK, C. J.; CUTHBERT, B. N., y LANG, P. J. C.: «Emotion in the criminal psychopath: fear image processing». *J. Abn. Psychology*, 1994, 103.(3).523-534
7. DAMASIO, A. R.: «The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex». En: A. C. Roberts, T. W. Robins TW y L. Weiskrantz, *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions*. Oxford: Oxford University Press, 1998; pp. 36-50.
8. DAMASIO, A. R., y ANDERSON, S. W.: «The frontal lobes». En: K. M. Heclman y E. Valenstein, *Clinical neuropsychology*. Oxford: Oxford University Press, 1993; pp. 409-460.
9. DAMASIO, A. R.: *El error de Descartes*. Drakontos critica, 1996.
10. DAMASIO, A. R.; TRANEL, D., y DAMASIO, H. C.: «Somatic markers and the guidance of behavior: theory and preliminary testing». En: M. Levin, H. Eisenberg y A. Benton

- (eds.), *Frontal lobe function and injury*. Oxford: Oxford University Press, 1991: pp. 217-229.
11. SABER, J. L., y DAMASIO, A. R.: «Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage». *Neuropsychologic*, 1991; 29 (12): 1241-1249.
12. DAMASIO, A. R.; TRANEL, D., y DAMASIO, H.: «Individuals with sociopathic behaviour caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli». *Behavioral Brain Research*, 1990; 41: 81-94.
13. LEZAK, M. P.: *Neuropsychological assesment*. Oxford: Oxford University Press, 1995; 3.^a ed., pp. 650-685.
14. MATEER, C. A.: «Executive function disorders: rehabilitation challenges and strategies». *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 1994; 4 (1): 50-59.
15. BECHARA, A.; DAMASIO, A. R.; DAMASIO, H., y ANDERSON, S. W.: «Insensitivity to futura consequences following damage to human prefrontal cortex». *Cognition*, 1994; 50: 7-15.

INTERVENCIÓN EN LAS SECUELAS EMOCIONALES Y CONDUCTUALES DE LESIONES CEREBRALES TRAUMÁTICAS

S. FERNÁNDEZ GUINEA*, A. ESPINOSA**, E. RUBÍN**

Si nos paramos a pensar un momento y nos fijamos en las personas de nuestro entorno es fácil que descubramos algún conocido que ha sufrido un accidente de tráfico, laboral, deportivo, etc., en el que el cerebro se ha visto implicado o afectado por el golpe brusco que ha recibido, aunque no haya llegado a producirse una fractura del cráneo. Este impacto sobre la cabeza hace que se originen, por una parte, contusiones y hematomas en las áreas del golpe y contragolpe, es decir, en las áreas anteriores y basales de los lóbulos frontales y temporales, y, por otra, movimientos de aceleración y deceleración de las estructuras del encéfalo, que provocan lesiones microscópicas en las zonas de separación entre la sustancia gris y la sustancia blanca, en el cuerpo calloso, la región periventricular y el tronco del encéfalo, dando lugar al conocido «daño axonal difuso» (1).

Estas lesiones cerebrales traumáticas provocan un conjunto de secuelas que afectan ámbitos diversos. Podemos destacar los siguientes:

* Departamento de Psicología Básica II (Procesos Cognitivos). Facultad de Psicología. Universidad Complutense. Madrid.

** Gabinete AIDAC (Atención Integral al Daño Cerebral).

- *Trastornos del movimiento*: síndromes piramidales, debilidad o parálisis de una o varias extremidades, síndromes cerebelosos, afectación del equilibrio y la coordinación de los movimientos, dificultades en los movimientos de precisión, etc. (2).
- *Afectación de los pares craneales y de las vías sensoriales*: pérdida de agudeza visual, diplopia, pérdida de audición, disminución del sentido del olfato y del gusto, tinnitus, vértigo, etc. (2, 3).
- *Déficit cognitivos*: problemas de atención y fatiga, disminución de las capacidades de aprendizaje y memoria, las dificultades de comunicación, el deterioro de las habilidades de planificación y solución de problemas, poca flexibilidad cognitiva y la falta de conciencia de las limitaciones (4).
- *Alteraciones emocionales, conductuales y cambios de personalidad*: irritabilidad, impulsividad, agresividad, falta de control emocional y conductual, depresión, apatía y falta de iniciativa, egocentrismo, infantilismo, etc.

Estos últimos cambios están estrechamente relacionados con las lesiones en las regiones subfrontal y temporal anterior y son, precisamente, los que más repercusiones negativas tienen para (5):

- a) El propio paciente*: ya que al no ser conscientes de sus dificultades pueden llevar a cabo actividades peligrosas, no van a participar activamente en las sesiones de rehabilitación, etc.
- b) Sus familiares*: la demanda en algunas ocasiones excesiva de atención y cuidado de estos pacientes modifican los roles previos de la familia, el ambiente, las actividades y horarios habituales, etc., a lo que hay que añadir las implicaciones emocionales de la aceptación de la nueva situación, etc.
- c) Amigos y conocidos*: las conductas y reacciones de las personas con daño cerebral van a provocar que el in-

terés y preocupación iniciales vayan disminuyendo con el paso del tiempo y que estos pacientes tiendan a aislarse socialmente.

- d) Readaptación laboral o profesional*: estos cambios van a provocar frecuentes discusiones y problemas con los jefes y compañeros de trabajo, por lo que resulta casi imposible mantener el puesto de trabajo.

Por todo ello resulta fundamental que se incluya el tratamiento de estos problemas emocionales y conductuales en los programas de rehabilitación diseñados para estas personas. Existen dos métodos principales de intervención: el farmacológico y los programas de rehabilitación neuropsicológica e intervención psicológica.

En los últimos años se están llevando a cabo estudios que tratan de analizar qué fármacos son más eficaces para estos pacientes, pero la elección del medicamento y determinación de la dosis resulta complicada por: *a)* no se conocen bien cómo se pueden ver alterados los mecanismos farmacodinámicos en cerebros con lesiones; *b)* las interacciones medicamentosas de los fármacos utilizados con frecuencia en pacientes con traumatismo craneoencefálico (por ejemplo, los anticomiciales) y los que se emplean habitualmente para disminuir los trastornos afectivos, agresividad, etc.

En relación con los programas de intervención psicológica podemos mencionar la utilización de técnicas de psicoterapia. Las técnicas de modificación de conducta cuentan ya con una tradición en el campo de la psicología y se utilizan en áreas muy diversas (sanitaria, institucional, laboral, deporte, etc.) (6). En los últimos años se han desarrollado programas específicos para tratar los trastornos de conducta que presentan las personas con daño cerebral. Las técnicas que más se emplean son operantes, autocontrol, entrenamiento en autoinstrucciones, resolución de problemas, *biofeedback*, modelado, *role-playing*, entrenamiento en habilidades sociales, mejora de las habilidades de comunicación, etc. (7).

En esta comunicación vamos a presentar un caso de un joven que sufrió un traumatismo craneoencefálico grave a raíz de un accidente de tráfico. Durante varios años ha seguido un programa de rehabilitación y las principales secuelas que presenta hoy en día son emocionales y conductuales que le han llevado a efectuar una tentativa de suicidio. Comentamos los datos más relevantes y exponemos el programa de intervención que actualmente estamos llevando a cabo, en el que destacamos los objetivos planteados, las técnicas y estrategias empleadas y los resultados que hemos obtenido hasta la fecha. Finalmente hacemos una serie de sugerencias y comentarios sobre cuáles serían las líneas de trabajo a seguir y destacamos la importancia del tratamiento de estas secuelas desde una perspectiva integral de rehabilitación.

CASO CLÍNICO

JFE es un joven de 34 años quien en diciembre de 1990, cuando tenía 23, sufrió un accidente de tráfico de moto (no llevaba casco) con traumatismo craneoencefálico grave. En el momento del ingreso en urgencias del hospital tuvo una puntuación de 5 en la escala de coma de Glasgow con respuesta motora en extensión, y en el TAC cerebral se observó un edema cerebral difuso con hemorragia subaracnoidea que no sufrió intervención quirúrgica. En el TAC realizado una semana después se apreciaron múltiples lesiones hemorrágicas hemisféricas de tronco cerebral. A los 20 días manifestó crisis comiciales y al cabo de un mes recuperó la conciencia. Tras sucesivas complicaciones infecciosas y tromboflebíticas fue dado de alta de la unidad de cuidados intensivos a los cuatro meses presentando entonces hemiplegia izquierda con importante espasticidad, imposibilidad para la marcha e incluso sedestación, diplopia y dificultad para la articulación de palabras. Dos años después del acci-

dente, además de la revisión neurológica, se llevaron a cabo estudios con diferentes técnicas de neuroimagen (cartografía cerebral, resonancia magnética, estudio electrofisiológico) que llevaron a realizar un juicio clínico de síndrome cerebeloso, oftalmoplegia y síndrome piramidal izquierdo, diplopia, pérdida de fuerza en la mano izquierda y moderada limitación para los movimientos finos y la marcha, sufrimiento cerebral a nivel frontal derecho, afectación troncoencefálica y atrofia de las estructuras de fosa posterior.

Desde la salida de FJE del hospital ha seguido un programa de rehabilitación intensivo, enfocado especialmente hacia los aspectos motores y del lenguaje. En la actualidad sigue en tratamiento fisioterapéutico y muestra de vez en cuando síntomas cerebelosos de inseguridad en la marcha, giro, levantarse de un asiento, etc., y leve disartria.

En julio de 2001 acude a nuestra consulta, aconsejado por sus familiares, pidiendo asistencia psicológica tras haber efectuado una tentativa de suicidio diez días antes. A esta primera entrevista acude también la madre, quien además de informarnos de lo sucedido, nos comenta los cambios significativos en su personalidad y conducta que ha observado tras el accidente de tráfico. De forma paralela ha acudido a un psiquiatra para recibir tratamiento psicofarmacológico.

Antes del accidente de tráfico JFE era pintor y llevaba una vida desorganizada, sin horarios ni obligaciones, con consumo de sustancias tóxicas. A raíz de las lesiones cerebrales, los familiares, amigos e incluso el propio JFE han observado, por una parte, una acentuación de las características premórbidas de su personalidad, por ejemplo, narcisismo, egocentrismo, y, por otra parte, la aparición de características como: falta de conciencia de sus limitaciones, impulsividad, infantilismo, inflexibilidad mental, irritabilidad, estados de ansiedad, desinhibición sexual, etc.

Se ha producido un cierto aislamiento social, ya que apenas tiene contactos con sus amistades previas («no me gusta el rollo que llevan») y presenta serias dificultades para iniciar

y mantener relaciones de amistad, debido a problemas de habilidades sociales y a la desinhibición sexual comentada.

Una de las conductas que más llama la atención y provoca conflictos con el entorno es la obsesión con los olores. Magnifica la percepción del olor de manera negativa, lo que produce reacciones emocionales como son la ansiedad e irritabilidad, que interfieren de manera significativa en su vida personal (lava las cosas varias veces al día, cambia colchones, utiliza grandes cantidades de colonia, utiliza incienso, problemas para dormir, cambios de domicilio, etc.), laboral (tiene problemas para concentrarse, falta de inspiración artística, etc.), vida social (conflictos con el vecindario, discusiones con sus familiares, alejamiento de posibles amistades y relaciones afectivas, etc.).

La exposición continuada a este tipo de situaciones, la interpretación errónea de las mismas, las reacciones emocionales consecuentes y la incapacidad para encontrar soluciones diferentes y eficaces hacen que se encuentre indefenso y utilice el suicidio como vía de escape. La tentativa no fue algo premeditado, se asustó en el momento que vio peligrar su vida y llamó a un familiar para que le llevara al hospital.

PROGRAMA DE TRATAMIENTO

Objetivo general: Reducir la probabilidad de un nuevo intento de suicidio.

Objetivos específicos: a) Aumentar el grado de conciencia sobre los problemas que tiene y su relación con las lesiones cerebrales; b) disminuir los niveles de ansiedad e irritabilidad; c) aumentar el autocontrol ante los síntomas obsesivos; d) mejorar la comunicación en las relaciones interpersonales.

Evaluación

Como hemos comentado en otro lugar (8, 9), las peculiaridades de las personas con traumatismo craneoencefálico pueden alterar la fiabilidad de la utilización de autorregistros, cuestionarios, escalas, etc. para valorar las alteraciones emocionales, de conducta y personalidad. Teniendo presente esta cuestión, las principales pruebas que utilizamos fueron:

- Cuestionario autobiográfico.
- Escala de registro neuroconductual revisada NRS-R.
- El inventario de estado-rasgo de ansiedad (STAI).

Sesiones

Se han llevado a cabo 15 sesiones de una hora aproximada de duración y con una periodicidad semanal.

Técnicas

- Apoyo emocional.
- Informar sobre la relación entre sus alteraciones emocionales y conductuales con las lesiones cerebrales sufridas.
- Reestructuración cognitiva.
- Técnicas de relajación.
- Autoinstrucciones (parada de pensamiento).
- Programa de habilidades sociales.

RESULTADOS OBTENIDOS HASTA LA FECHA

El principal objetivo conseguido es que JFE ha aprendido a manejar las situaciones en las que percibe un mal olor:

1. Ha habido una modificación en la interpretación que da a los malos olores, porque, por una parte, es consciente de que parte del origen del problema está en las lesiones cerebrales consecuentes al accidente de tráfico que sufrió, y por otra parte, no vive estas situaciones aversivas como algo amenazante ya que sabe cómo afrontarlas.
2. Se produce una disminución en la reacción emocional de ansiedad, sobre todo a nivel cognitivo (focaliza la atención en claves que le distraen de sus pensamientos obsesivos), fisiológico (reducción de los síntomas tales como tensión muscular, sudoración, palpitaciones, etc.) y motor (disminución de las conductas compulsivas de fumar, lavar ropa, utilizar fragancias, etc.).
3. Como consecuencia de los anteriores ha habido una disminución significativa de los conflictos que se producían en su entorno.

Un segundo aspecto que se ha visto favorecido por la intervención realizada tiene que ver con la falta de control sobre aspectos sexuales en las conversaciones; ha habido una reestructuración en las creencias o actitudes que muestra ante la amistad, las relaciones afectivas y la sexualidad. Asimismo, ha reconocido la importancia de relacionarse con otras personas, para evitar la sensación de soledad y aislamiento que propiciaba la aparición de sus obsesiones, y ha disminuido en parte su rigidez mental, porque puede apreciar diferentes perspectivas y formas de ver y entender los acontecimientos.

Aunque no se había propuesto como objetivo a lograr, sí creemos que es interesante mencionar el aumento en la motivación de JFE para desarrollar su creatividad. Así, cuando observó que la relajación favorecía la visualización de lo que pretendía plasmar en sus cuadros, aumentó la frecuencia de la misma, y de este modo se consiguió, por un lado, que disminuyera su nivel de activación e inquietud, y por otro

que esté preparando diversos cuadros para realizar tres exposiciones públicas de los mismos.

PLANIFICACIÓN FUTURA Y CONCLUSIONES

Si bien es cierto que algunos objetivos que se plantearon al inicio del programa se han conseguido, es necesario que se consoliden, para ello es importante que se mantengan algunas técnicas y estrategias ya comentadas. Consideramos, no obstante, que el programa debería centrarse en el establecimiento de relaciones personales duraderas. En este sentido hay que intervenir en su capacidad para empatizar con necesidades, deseos y estados emocionales de los demás.

Como conclusión podríamos destacar como en la mayoría de las ocasiones son estas secuelas psicológicas las que más perturban la vida cotidiana de las personas con traumatismo craneoencefálico y de sus familiares y que, por tanto, deben ocupar un lugar prioritario en los programas de rehabilitación neuropsicológica que persiguen el tratamiento integral de la persona. Además, el éxito alcanzado hasta el momento apoya la utilidad de aplicar técnicas de psicoterapia y de modificación de conducta adaptadas a las necesidades y características individuales de la persona con daño cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

1. VAQUERO, J.: «Fisiopatología de los traumatismos craneoencefálicos». En: C. Pelegrín, J. M. Muñoz y J. I. Quemada (eds.), *Neuropsiquiatría del daño cerebral traumático*. Barcelona: Proas Science, 1997.
2. VILLAGRASA COMPAIRED, J.: «Clínica de las secuelas neurológicas postraumáticas». En: C. Pelegrín, J. M. Muñoz y J.

- I. Quemada (eds.), *Neuropsiquiatría del daño cerebral traumático*. Barcelona: Prous Science, 1997.
3. BRYAN, V. L.: «Management of residual physical deficits». En: M. J. Ahsley y D. K. Krych (eds.), *Traumatic brain injury rehabilitation*. Boca Raton: CRC Press, 1995.
4. MUÑOZ, J. M.; FERNÁNDEZ GUINEA, S., y PELEGRÍN, C.: «La intervención neuropsicológica en las personas con daño cerebral traumático. Una perspectiva integradora». En: A. Ruano, J. M. Muñoz y C. Cid (coords.), *Psicología de la Rehabilitación*. Madrid: Fundación MAPFRE Medicina, 1999.
5. FERNÁNDEZ GUINEA, S., y MUÑOZ, J. M.: «Programa de intervención en daño cerebral adquirido: las familias y la falta de conciencia de las limitaciones en el proceso de rehabilitación». *MAPFRE Medicina*, 1997, 8: 191-200.
6. VALLEJO, M. A.; FERNÁNDEZ-ABASCAL, E. G., y LABRADOR, F. J.: *Modificación de conducta: Análisis de casos*. Madrid: Ti-A, 1990.
7. TIRAPU, J.; CASI, A., y UGARTEBURU, I.: «Aplicación de las técnicas de modificación de conducta al daño cerebral». En: C. Pelegrín, J. M. Muñoz y J. I. Quemada (eds.), *Neuropsiquiatría del daño cerebral traumático*. Barcelona: Proas Science, 1997.
8. MUÑOZ, J. M.; FERNÁNDEZ GUINEA, S., GANCEDO, M., y RUANO, A.: «Are the selfreports reliable in the assessment of brain injured patients?». Sevilla: comunicación presentada en el Segundo Congreso Mundial de Daño Cerebral, 10-14 de mayo de 1997.
9. PRIGATANO, P.; BRUNA, O.; MATARÓ, M.; MUÑOZ, J. M., FERNÁNDEZ GUINEA, S., y JUNQUÉ, C.: «Initial disturbance of consciousness and resultant impaired awareness in Spanish patients with traumatic brain injuries». *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 1998; 13 (5): 29-38.

19

EL ABORDAJE NEUROPSICOLÓGICO DE LA ANOREXIA NERVIOSA

E. LORENTE RODRÍGUEZ*

¿POR QUÉ UN ABORDAJE NEUROPSICOLÓGICO?

La anorexia nerviosa (AN) es uno de los trastornos de alimentación más comunes en nuestra sociedad; se ha enfocado desde muchos puntos de vista, destacando la importancia de aspectos sociales, psicopatológicos, neuroendocrinos, etc. Pero desde hace aproximadamente nueve años empieza a cobrar importancia y a existir cada vez más un mayor interés por el funcionamiento del cerebro de estos pacientes, así como por el rendimiento cognitivo debido a la desnutrición. Esto es, quisiera plantear un abordaje neuropsicológico de la AN, para exponer, por un lado, que estos pacientes tienen déficits neuropsicológicos, aunque no muy severos, y, por otro, que dichos déficits pueden ser susceptibles de mejora si se incluyera en los programas de tratamiento un apartado de entrenamiento cognitivo o rehabilitación neuropsicológica.

* Alumna del programa de doctorado en Neurociencias. Departamento de Psicología Básica II (Procesos Cognitivos). Facultad de Psicología. Universidad Complutense. Madrid.

¿DE DÓNDE PARTIMOS?

La AN queda descrita en el DSM-IV (1) según cuatro criterios, que brevemente serían: peso inferior a un 85% del que corresponde según talla, miedo intenso a engordar, alteración de la percepción del cuerpo y presencia de amenorrea. Además, se incluyen dos tipos, purgativo y restrictivo, que indican si hay vómitos provocados o no, respectivamente.

En el Cuadro 1 (2) se exponen claramente los síntomas más significativos.

DATOS NEUROQUÍMICOS, NEUROENDOCRINOS Y NEUROANATÓMICOS

Se han hecho muchos estudios de tipo neuroendocrino y neuroquímico dando como principal resultado una serie de cambios metabólicos que son reversibles tras la terapia y el aumento de peso (3), hipotetizándose como posibles consecuencias de la deficiencia nutricional. Como cambio fundamental, el aumento del cortisol da como resultado dificultades de memoria, atención y aprendizaje (4); además, en estos pacientes las concentraciones de dopamina son más bajas que en la población normal (5).

CUADRO 1

-
- *Síntomas físicos*: descenso del peso corporal, amenorrea, deficiente termorregulación, cambios en la piel, estreñimiento e insomnio.
 - *Síntomas psicológicos*: problema de imagen corporal, interpretación distorsionada de estímulos interoceptivos, ansiedad, baja autoestima, retraimiento social.
 - *Síntomas conductuales*: rituales, vómitos, hiperactividad, desinterés sexual.
-

Los aspectos neuroanatómicos han sido muy estudiados, hasta el punto en que varios autores coinciden en el observado aumento de los ventrículos cerebrales, concretamente los laterales (6, 7), así como un aumento del líquido cefalorraquídeo (8) y de los surcos cerebrales. Se denomina a esto «pseudoatrofia» y sucede tanto en el cerebro como en el cerebelo, porque hay una recuperación parcial con el aumento de peso (6, 9) en ambas estructuras.

En lo que sí hay consenso es en lo referente a pruebas de consumo de glucosa como el PET y el SPECT. Se ha visto una hipoperfusión (10-13) bastante generalizada, que correlaciona significativamente con el bajo peso y el Índice de Masa Corporal (IMC) (14), pero que revierte con la recuperación de peso. También se ha observado un hipometabolismo localizado en los lóbulos frontal y parietal (12), concretamente en el córtex prefrontal medial y giro cingulado anterior (12, 13).

Por otra parte, hay un elevado consumo de glucosa en ciertas zonas que se han localizado, como en el caudado (9, 10), en las que los pacientes con AN tienen más activación que los que presentan bulimia nerviosa (BN). Sin embargo, se han mencionado diferentes estructuras, como el putamen, tálamo, complejo amígdala-hipocampo (10, 13) y córtex frontal inferior (10).

En cuanto a las complicaciones neurológicas (15) se han descrito las que aparecen en el Cuadro 2, que son reversibles tras el aumento de peso. Nótese que estas complicaciones son nocivas si el paciente con AN practica algún deporte de forma habitual.

DATOS NEUROPSICOLÓGICOS

Es conocido que por la acusada falta de nutrientes, los pacientes con AN tengan más déficits neuropsicológicos que los pacientes con BN (16), porque en un estudio realizado

con ratas sometidas a desnutrición crónica, éstas presentaban déficits cognitivos después de perder un 32% del peso normal (17).

En cuanto al peso, también se ha establecido un punto de corte en el índice de masa corporal (IMC), 17 o 17,5 puntos, y que establece diferencias en cuanto al rendimiento entre los pacientes que lo sobrepasan y entre los que no lo alcanzan. Es de sentido común que quienes tengan un IMC por debajo de ese valor tendrán peor rendimiento (18, 19).

Cuando se han realizado las pruebas pertinentes se han detectado estos procesos como los que presentan más problemas en pacientes con AN. El aprendizaje (4, 7) les cuesta bastante, y puede explicarse por el aumento del cortisol. Otro proceso muy mermado es todo lo referente a la atención y la concentración, que se ha estudiado con pruebas de cancelación de letras en las que los pacientes con AN las realizan peor que los sujetos control (4, 7, 18, 20), pero que tras el tratamiento mejora (7). Los tiempos de reacción también se encuentran alterados, es decir, que son más largos, así como la velocidad de movimientos (18, 21).

Otros déficits hallados son en lo referente a funciones propias del hemisferio derecho (22), concretamente con las habilidades visoespaciales, en que los pacientes no realizan bien el recuerdo demorado de la Figura Compleja de Rey (23). También hay problemas con la percepción háptica y el procesamiento táctil espacial, que en las pruebas de este tipo los pacientes con AN dedicaban menos tiempo a explorar las figuras, y la reproducción de éstas en un papel no era tan detallada como en el grupo control (24, 25). La integración somatosensorial tampoco es óptima; quizá todos estos déficits puedan tener bastante relación con esa hipoperfusión parietal mencionada anteriormente (12).

Tomando como base los movimientos oculares se ha emparentado la AN con el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (26). Siguiendo en esta línea, los pacientes con AN tienen bajo rendimiento en tareas «frontales» como solución

de problemas, flexibilidad mental y concretamente en el Trail Making Test (7, 20), que quizá pueda explicarse por los problemas añadidos de tipo atencional.

En cuanto a la memoria, no hay tanto consenso como con los otros procesos; varios autores dicen que conservan sus habilidades mnésicas (20), que querría decir veladamente que no hay una amnesia masiva. Sin embargo, el resto de los autores que dicen que la memoria está alterada, comentan ciertos déficits no muy severos, como los fallos que tienen en pruebas de memoria verbal, aunque no queda claramente expresado (7, 21, 23).

LA PSICOMOTRICIDAD EN LOS PACIENTES CON AN

No es algo que se haya estudiado extensamente, pero es para tomarlo en cuenta, dado que muchos pacientes anoréxicos están practicando deportes o actividades físicas a altos niveles, como danza, aeróbic, patinaje sobre hielo, gimnasia rítmica, etc., y les afecta todo lo expuesto al movimiento. No es lo mismo un paciente anoréxico de vida sedentaria que una gimnasta de la Selección Nacional.

Tomando como referencia el punto de corte de IMC = 17, cuanto más bajo sea ese valor menos nivel de actividad física tendrán (19), pero si se hallan por encima es muy probable que los pacientes sean más activos que sujetos control porque la sobreactivación la emplean para quemar calorías (19, 27). No hay que dejar de lado la consabida adicción al ejercicio que tienen añadida si son deportistas.

Los pacientes con AN no son apráxicos, pero en los más jóvenes su sistema nervioso muestra una cierta inmadurez expresada mediante la disdiadococinesia, que implica dificultades para realizar movimientos rápidos coordinados (28). Por esto, es necesaria la actividad física adaptada como parte del tratamiento, sobre todo incluir trabajo de tipo corporal y psicomotor para relacionar el cuerpo con el espacio y

mejorar la imagen corporal mediante actividades como dancaterapia, psicomotricidad, expresión corporal, relajación y otras técnicas como el método Feldenkrais (29, 30).

CONCLUSIONES

El abordaje neuropsicológico de la AN está ya iniciado, pero para que continúe y sean fructíferas las investigaciones se podrían mencionar estas indicaciones:

- Relacionar los hallazgos con el funcionamiento diario de los pacientes. Por ejemplo, si puede conducir un paciente con AN.
- Delimitar claramente los déficits a evaluar: no hablar de memoria como concepto global, sino de tipos de memoria afectados (visual, verbal, episódica...).
- Si se evalúa más exhaustivamente, ¿se obtendrán diferentes perfiles neuropsicológicos como en el caso de la esquizofrenia?
- Sugerencia: uso de la rehabilitación neuropsicológica como parte del tratamiento, así como de técnicas de trabajo corporal como la terapia psicomotriz. No basarse únicamente en que el aumento de peso soluciona todo.
- Necesidad de estudios longitudinales para valorar si hay secuelas significativas en los pacientes en la madurez, y comorbilidad entre más trastornos.

BIBLIOGRAFÍA

1. DSM-IV: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Barcelona: Masson (versión española de la obra *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders. DSM-IV*. American Psychiatric Association, 1994), 1995.

2. BALAGUER, I. (ed.): *Entrenamiento Psicológico en el deporte: principios y aplicaciones*. Madrid: Albatros Educación, 1994.
3. MOCKEL, R., et al.: «1H-MR-Spektroskopie bei Anorexia nervosa: reversible zerebrale Metabolitenänderungen». *RoFo.- Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der neuen bildgebenden Verfahren*, 1999; 170 (4): 371-377.
4. SEED, J. A.; DIXON, R. A.; MCCLUSKEY, S. E., y YOUNG, A. H.: «Basal activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cognitive function in anorexia nervosa». *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 2000; 250 (1): 11-15.
5. KAYE, W. H.; FRANK, G. K., y MCCONAHA, C.: «Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa». *Neuropsychopharmacology*, 1999; 21 (4): 503-506.
6. HENDREN, R. L.; DE BACKER, I., y PANDINA, G. J.: «Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2000; 39 (7): 815-828.
7. KINGSTON, K., et al.: «Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding». *Psychological Medicine*, 1996; 26 (1): 15-28.
8. LAMBE, E. K.; KATZMAN, D. K., et al.: «Cerebral gray matter volume deficits after weight recovery from anorexia nervosa». *Archives of General Psychiatry*, 1997; 54: 537-542.
9. HERHOLZ, K.: «Neuroimaging in anorexia nervosa». *Psychiatry Research*, 1996; 62 (5): 105-110.
10. DELVENNE, V.; GOLDMAN, S.; DE MAERTELAER, V., y LOTSTR, F.: «Brain glucose metabolism in eating disorders assessed by positron emission tomography». *International Journal of Eating Disorders*, 1999; 25 (1): 29-37.

11. KURUOGLU, A. C., *et al.*: «Tc-99m-HMPAO brain SPECT in anorexia nervosa». *Journal of Nuclear Medicine*, 1998; 39 (2): 304-306.
12. DELVENNE, V., *et al.*: «Brain hypometabolism of glucosa in anorexia nervosa: a PET scan study». *Biological Psychiatry*, 1995; 37 (3): 161-169.
13. TAKANO, A., *et al.*: «Abnormal neural network in anorexia nervosa studied with 1-123-IMP SPECT». *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2001; 107 (1): 45-50.
14. DELVENNE, V., *et al.*: «Brain glucosa metabolism in anorexia nervosa and affective disorders: influence of weight loss or depressive symptomatology». *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 1997; 74 (2): 83-92.
15. PATCHELL, R. A.; FELLOWS, H. A., y HUMPHRIES, L. L.: «Neurologic complications of anorexia nervosa». *Acta Neurologica Scandinavica*, 1994; 89 (2): 111-116.
16. BOWERS, W. A.: «Neuropsychological impairment among anorexia nervosa and bulimia patients. Eating Disorders». *The Journal of Treatment and Prevention*, 1994; 2 (1): 42-46.
17. SCHMIDT, M. H.; GOPEL, C., y BLANZ, B.: «Cognitive deficits in animals fed a hypocaloric diet: analogies to neuropsychological deficits in anorexia nervosa? (in German)». *Zeitschrift fur Kinder und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 1997; 25 (3): 160-167.
18. SCHMIDT, M. H.; LAY, B., y BLANZ, B.: «Does cognitive performance of adolescents with anorexia nervosa change with treatment (in German)?». *Zeitschrift fur Kinder und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 1997; 25 (1): 17-26.
19. BOUTEN, C. V., *et al.*: «Body mass index and daily physical activity in anorexia nervosa». *Medicine and science in sports and exercise*, 1996; 28 (8): 967-973.
20. LAUER, C. J.; GORZEWSKI, B., *et al.*: «Neuropsychological assessments before and after treatment in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa». *Journal of Psychiatric Research*, 1999; 33 (2): 129-138.

21. GREEN, M. W., *et al.*: «Cognitive functioning, weight change and therapy in anorexia nervosa». *Journal of Psychiatric Research*, 1996; 30 (5): 401-410.
22. BRAUN, C. M., y CHOUINARD, M. J.: «Is anorexia a neuropsychological disease?». *Neuropsychology Review*, 1992; 3 (2): 171-212.
23. THOMPSON, S. B. N.: «Implications of neuropsychological test results of women in a new phase of anorexia nervosa». *European Eating Disorders Review*, 1993; 1 (3): 152-165.
24. GRUNWALD, M.: «Haptic perception and EEG changes in anorexia nervosa (in German)». *Zeitschrift fur Kinder und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 1999; 27 (4): 241-250.
25. GRUNWALD, M., *et al.*: «Haptic perception in anorexia nervosa before and after weight gain». *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2001; 23 (4): 520-529.
26. PALLANTI, S., *et al.*: «Eye movement abnormalities in anorexia nervosa». *Psychiatry Research*, 1998; 78 (1-2), pp. 59-70.
27. WARAH, A.: «Overactivity and boundary setting in anorexia nervosa: an existential perspective». *Journal of Adolescent*, 1993; 16 (1): 93-100.
28. GILIBERG, C.; RASTAM, M., y GILIBERG, I. C.: «Anorexia nervosa: physical health and neurodevelopment at 16 and 21 years». *Developmental medicine and child neurology*, 1994; 36 (7): 567-575.
29. CARRARO, A.; COGNOLATO, S., y BERNARDIS, A. L.: «Evaluation of a programme of adapted physical activity for ED patients». *Eating and weight disorders*, 1998; 3 (3): 110-114.
30. MOLINARI, E.: «Body-size estimation in anorexia nervosa». *Perceptual and Motor Skills*, 1995; 81 (1): 23-31.

PROBLEMÁTICA DE LAS PERSONAS RECLUSAS Y EXRECLUSAS QUE PADECEN ENFERMEDAD MENTAL CRÓNICA

A. ABAD AZUARA, A. B. DE LA FUENTE MARTÍN-ROMO,
V. GARCÍA MARQUÉS*

INTRODUCCIÓN

La presente comunicación tiene fundamentalmente dos objetivos:

1. Dar a conocer el programa de intervención psicosocial (PIPS) con personas reclusas con enfermedad mental crónica que se está llevando a cabo en el Centro Penitenciario (CP) Madrid-IV en Navacarnero.
2. La necesidad de transmitir el resultado de nuestra experiencia que nos lleva a reflexionar sobre las dificultades, déficits, falta de recursos, etc. de esta población de personas que padecen enfermedad mental crónica y grave y que, además, han cometido un delito.

1. DESCRIPCIÓN

Una de las preocupaciones existentes en los servicios centrales de instituciones penitenciarias era dar respuesta asis-

* Psicólogas clínicas.

tencial a un colectivo de penados con dificultades especiales añadidas: el de los enfermos mentales crónicos recluidos en los centros penitenciarios.

INTRESS (Instituto de Trabajo y Servicios Sociales), ONG con experiencia en el sector de la rehabilitación psicosocial del enfermo mental crónico, elaboró el proyecto que fue subvencionado a través del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (0,52) en las convocatorias para el año 1999, 2000, 2001 y reciente convocatoria para el año 2002. Se decidió que el lugar para desarrollarlo fuera el C.P. Madrid-IV (Navalcarnero). Hay que destacar que es el único CP de España que presta este servicio.

1.1. *Equipo*

El equipo dedicado a este programa está formado por personal perteneciente al CP y por personal contratado por la empresa gestora INTRESS. Lo constituyen los siguientes trabajadores: psicóloga-coordinadora (INTRESS, tiempo completo), trabajadora social (CP colaboraciones puntuales), terapeuta ocupacional (INTRESS, tiempo completo), psicóloga (CP colaboraciones puntuales), psicóloga (INTRESS, tiempo parcial), educador (CP colaboraciones puntuales), psicóloga (CP contratación temporal a tiempo completo, seis meses anuales años 2000-2001) y supervisor externo (INTRESS, colaboraciones puntuales).

1.2. *Objetivos generales*

La rehabilitación psiquiátrica tiene como metas, por un lado, el ajuste a la vida diaria del usuario y, por otro, la mejora de la calidad de vida, ayudando a los enfermos crónicos a asumir las responsabilidades sobre sus vidas y a funcionar tan activa e independiente como sea posible. En el ámbito

penitenciario ello supone el que las personas con una enfermedad mental crónica tengan un nivel adecuado de autocuidados y autonomía y una red social afectiva mínima que permita evitar el deterioro personal o el agravamiento de su patología.

La rehabilitación psicosocial no es una actuación puntual que pueda ejecutarse en un breve espacio de tiempo, como es el de una condena, sino que es un *proceso largo y de resultados observables lentos*. Por ello, la puesta en marcha es lenta, escalonada y requiere de una serie de condiciones que optiman su operatividad. Hay que tener en cuenta que el programa que describimos pretende ser un servicio que *inicie* un tratamiento en el medio penitenciario que pueda ser *continuado* en el medio comunitario del usuario. Consideramos prioritario, por tanto, adelantar en el mayor número de casos posibles, las derivaciones a la red asistencial externa de salud mental, realizando las mismas en la etapa de permisos del usuario para intentar asegurar de una forma más estable el «*enganche*», la «*continuidad de cuidados*» y un *proceso de externalización* lo más completo y seguro posible.

1.3. *Estructuración de la atención*

El PIPS se hace cargo del usuario en lo referente al desarrollo del proceso de rehabilitación psicosocial, complementando el tratamiento farmacológico que queda pendiente del equipo médico del CP.

Fases generales del proceso de atención:

1. *Derivación y alta*: la detección de posibles usuarios es realizada por los distintos profesionales de CP (médicos, educadores, trabajadores sociales, psicólogos, funcionarios, etc.). Una vez detectados se pasan por el equipo técnico, que es el órgano que deriva oficialmente al programa. A continuación los miembros del

externa, una vez en libertad definitiva o condicional.

b) Seguimiento y apoyo a la generalización en el exterior de los objetivos alcanzados en el CP llevado a cabo sobre todo en permisos penitenciarios.

Nota: en las fases 6 y 7 se llevan a cabo intervenciones no sólo dentro del CP, sino también fuera: en la comunidad.

1.4. Necesidad del programa y objetivos

El desarrollo de los procesos de reforma psiquiátrica en España, a lo largo de los años ochenta, y la desinstitucionalización constituyen el principal elemento en el que se concreta y articula la transformación de la atención y de la situación de la población enferma mental crónica, estableciéndose las bases de lo que debía llegar a ser la asistencia y rehabilitación de las personas con problemas psiquiátricos crónicos que, entre otros aspectos, contemplan la necesidad de potenciar las acciones de la salud mental y atención psiquiátrica dentro del entorno social propio de la población, creando recursos alternativos precisos para la atención en su propio entorno de los pacientes con problemática de larga duración.

Teniendo en cuenta lo mencionado y siendo conscientes de la realidad referida a la existencia de casi entre un 5-10% de población carcelaria que sufre trastornos mentales severos anteriores a su ingreso o sobrevenidos, se considera necesaria y justificada la atención especializada de esta población en el medio penitenciario, articulando las medidas necesarias para llevarla a cabo. Existe un conjunto de problemáticas sobreañadidas que tienen una serie de consecuencias importantes sobre el funcionamiento de las personas que las padecen, suponiendo, además de la sintomatología propia de cada trastorno, un conjunto de comportamientos que van limitando la «capacidad social y funcional» de la per-

sona y que supone un progresivo deterioro de estas capacidades. Estos comportamientos (aislamiento, apatía, desmotivación para emprender cualquier tarea, incapacidad para manejar adecuadamente situaciones estresantes) suelen desembocar en una pérdida de las habilidades sociales, de la red social o del uso de las actividades gratificantes que pueda haber en su medio ambiente, llegando incluso a abandonar los autocuidados básicos (como puede ser el aseo personal) o a tener comportamientos agresivos o disruptivos, que en definitiva interfiere en la calidad de vida de las personas que las padecen.

Por otro lado, estas consecuencias mencionadas también interfieren sobre el funcionamiento y organización del medio que les rodea, tan desestructurantes para el sistema de organización de un medio cerrado como es un centro penitenciario y potencialmente peligrosas por la posibilidad de reincidencia en la comisión delictiva, en su vuelta a la comunidad externa o medio abierto.

A estas dificultades se añaden otras dos más. La primera es la ausencia de conciencia de enfermedad, y por lo tanto, la falta de percepción de que necesitan tratamiento, tanto de tipo médico como psicológico o intervención. La segunda tiene que ver con las características intrínsecas del contexto carcelario, las cuales interfieren e interrelacionan con las de la población objeto de nuestro programa llevando a consecuencias que es imprescindible identificar y analizar para adaptar la atención prestada al contexto en que se desarrolla. Dentro de estas características cabe destacar la baja estimulación y exigencia del ambiente carcelario, que provoca un incremento del aislamiento, apatía y otros síntomas de estos trastornos mentales crónicos. Y también las contingencias negativas (castigos), que lógicamente siguen a las posibles conductas agresivas que puedan presentar los reclusos, suelen desembocar en un mayor aislamiento.

Para hacer efectivo un programa terapéutico como el que nos compete es necesario contemplar tanto el cómo hacer

uso de la infraestructura existente como la manera que incide el encuadre del usuario. Observamos pues, en el entorno, la existencia de una serie de factores favorecedores y desfavorecedores que influyen e interfieren tanto en el proceso psicopatológico como en el de rehabilitación del sujeto:

— *Factores favorecedores*: contexto contenedor de un programa de intervención psicosocial: 1) encuadra; 2) marca pautas y hábitos de conducta, horarios, normas sociales, sirviendo por tanto como aprendizajes de las mismas; 3) da cobertura a necesidades básicas (alimentación, higiene, salud...); 4) da lugar a la reflexión personal, pues supone un decremento de estímulos; 5) favorece centrar la atención sobre uno mismo des-focalizándola del tema delictivo.

Contexto promotor: dada la dotación amplia de recursos, tanto profesionales como materiales, se facilita el desarrollo de diversas áreas personales: 1) facilita la educación, 2) facilita el desempeño de un oficio que podrá servir en la calle y que reporta en ese momento compensación económica; 3) pone a su disposición la atención sanitaria, social y terapéutica personal, y por tanto, facilitando la adquisición de hábitos de autocuidados, entre otros; 4) posibilitando ofertas de ocio.

— *Factores desfavorecedores*: contexto represivo-caren-cial: 1) potencia aparición de crisis, aumenta el deterioro; 2) reduce la comunicación con el exterior (la realidad es percibida parcial y subjetiva); 3) disminuye la cantidad y la calidad de las relaciones afectivas; 4) dificulta la visión de uno mismo como parte de una red social; 5) dificulta la interiorización de normas sociales vividas como imposición; 6) ambiente pobre de estímulos (conversaciones de escasa variedad temática, empobrecimiento cultural...); 7) ambiente muy estructurado que dificulta desempeño autónomo en la

resolución de problemas; 8) acelera aparición de mecanismos de indefensión aprendida; 9) promueve el control externo del comportamiento a través básicamente de un «sistema de castigo» sin casi existencia de un sistema de reforzamiento.

Atendiendo a lo anterior, los objetivos específicos del programa son los siguientes:

- Resocialización, entrenando en habilidades sociales para evitar el aislamiento.
- Entrenamiento en las capacidades instrumentales específicas (autocuidado, autonomía, etc.).
- Promoción de la educación para la salud modificando factores de riesgo y articulando factores de protección frente a las crisis.
- Habilitación de soportes sociales y afectivos.
- Articulación y aseguramiento de un adecuado seguimiento médico a la salida del CP que posibilite la continuidad de cuidados, elemento imprescindible en la atención de personas con enfermedad mental crónica.

En resumen, se puede decir que la intervención psicosocial en el contexto carcelario tiene como meta la mejora de la calidad de vida, ayudando a los enfermos crónicos a mejorar sus autocuidados y autonomía, mejorando su contexto relacional y facilitando y asegurando, en la medida de lo posible, una *continuidad de cuidados de la red de atención ocio-sanitaria cuando salga en libertad*.

1.5. Perfil del usuario

El número total de personas atendidas durante el año 2000 ha sido de 82. El perfil de los usuarios derivados y atendidos es el siguiente:

1. Varones con una media de edad de 34 años.

2. El 85,1% tiene historia de consumo importante.
3. El 85,1% son reincidentes penales, el 42% tienen cinco o más ingresos en prisión.
4. El 70% nunca ha tenido contacto con los servicios de salud mental frente a tan sólo un 30% que sí lo ha tenido.
5. Respecto al diagnóstico: el 51,1% dx. de trastorno psicótico (principalmente de esquizofrenia paranoide), el 46,8% dx. de trastorno de personalidad (principalmente *bordeline*, paranoide o antisocial), el 2,1% dx. de trastorno bipolar maniaco-depresivo.
6. La mayoría (85,1%) son diagnósticos mixtos (problema importante de toxicomanía).
7. La mayoría tiene una evolución del proceso patológico mayor de diez años.
8. El 89% tiene estudios de EGB, bachillerato elemental o inferior.
9. Un 29,7% no cuentan con apoyo familiar.

2. CASO PRÁCTICO («corazón enfermo: el campeón»)

Varón de 38 años nacido en Valencia, soltero, posiblemente con una hija de 12 años. Ha recibido distintos diagnósticos (según diversos centros penitenciarios): esquizofrenia, trastorno antisocial de la personalidad, ciclotimia, trastorno maniaco y, en último lugar, trastorno límite de la personalidad. Historia de consumo de sustancias tóxicas. Grupo familiar de procedencia compuesto en sus orígenes por los padres y cinco hijos (cuatro varones y una mujer). El padre fallecido en 1982 y la madre en el 1991, siendo el motivo del fallecimiento de esta última los hechos por los que el informado ha cumplido condena de forma ininterrumpida desde 1991 (con 27 años) hasta marzo del 2001 (con 38 años) en distintos centros penitenciarios de toda España, incluido un psiquiátrico penitenciario. Existen antecedentes

penales en dos hermanos del interno. Existen antecedentes de enfermedad mental en tres generaciones: la madre y sus cuatro hermanos presentaban problemática psiquiátrica habiendo pasado la mayoría de ellos por internamiento en centros penitenciarios. La relación familiar, ya deteriorada con anterioridad (desestructuración familiar, marginación, conflictividad y agresiones entre los miembros de la familia, fuerte desorganización y confusión de roles), se rompe definitivamente en los contactos que los profesionales han realizado a miembros de su familia, desde los diversos centros penitenciarios por los que ha pasado. La respuesta obtenida ha sido determinante, no deseando sus hermanos conocer la situación de éste y asegurando que en caso de que acuda a Valencia pueden originarse problemas, manifestando así su absoluto rechazo. Los años que comprenden su período de condena en centros penitenciarios se caracterizan por un deterioro progresivo debido al agravamiento de su patología, encontrándose etapas de desestabilización (conductas autolesivas, rechazo de medicación, conductas disruptivas, estados depresivos, etc.) aumentando estas en frecuencia y gravedad con el paso de los años. Durante el último período de estancia en prisión en un CP de Madrid inicia tratamiento de rehabilitación psicosocial en el programa que suscribe por primera vez en su vida, manteniéndolo durante un año y dos meses hasta su salida en libertad.

Proceso de preparación de libertad

El programa en colaboración con el equipo técnico del último CP contacta con diversos recursos y entidades (ONG, albergues, servicios de salud mental, unidades psiquiátricas...) siendo imposible obtener ningún resultado positivo antes de su excarcelación atendiendo a la situación general que presentaba (desvinculación familiar, su problemática psiquiátrica y psicosocial, la del delito cometido y el encon-

trarse fuera de la red de salud mental de la Comunidad de Madrid, al no estar empadronado en ningún sitio, pese a vivir en la Comunidad de Madrid más de dos años en centros penitenciarios). Teniendo en cuenta el empeoramiento de su estabilidad emocional en los tres últimos meses antes de su libertad debido, por otra parte, a que era consciente de su situación (futuro incierto, desamparo y pérdida de la única red de apoyo afectivo: el CP) se decide como única y última alternativa poner su situación en conocimiento del Juzgado de Vigilancia correspondiente obteniendo como resultado una orden judicial de internamiento en una unidad de agudos.

CONCLUSIONES Y REFLEXIONES

Una vez llegado al proceso de externalización o fase de preparación de libertad estableceremos las actuaciones que se llevan a cabo con los consiguientes obstáculos que en algunas de ellas se presentan:

Actuaciones

1. Valoración en equipo e inicio del proceso de búsqueda de recurso residencial de acogida durante los permisos penitenciarios, en los casos que sea necesario, estableciendo contactos de coordinación con la familia del usuario y/o los recursos extrapenitenciarios a los que se deriva durante los permisos y durante su futura libertad.
2. Intervención individual con el usuario con el objetivo de preparar los posibles permisos penitenciarios.
3. Elaboración y emisión de informes de evolución del usuario, en el programa, dentro del CP y en los permisos penitenciarios en el caso que los disfrute.

4. Participación del usuario en la actividad de intervención, dentro del C.P., «Preparación de libertad», individual y/o grupal.
5. Petición y recopilación de informes elaborados por el personal del CP: informe médico y social (coordinación imprescindible con los equipos médicos del CP).
6. Elaboración de informe completo de derivación del programa y envío, junto con el resto de informes, a los recursos externos de derivación.
7. Seguimiento y apoyo del usuario en sus primeros contactos con los recursos y con su familia, si cabe.

Obstáculos

En primer lugar, se verifica si el usuario tiene apoyo y/o vinculación familiar tanto para el disfrute de permiso penitenciario como para su futura Libertad (condicional o definitiva). Nos encontramos con que si el usuario carece de dicho apoyo familiar la existencia de recursos residenciales (de red de salud mental o alternativos) es prácticamente inexistente y los que encontramos no abarcan las diversas necesidades que padecen estas personas (tratamiento específico para su enfermedad mental —menos aún si se trata de un trastorno de la personalidad—, tratamiento para su VIH, tratamiento para su drogodependencia, patología dual...).

En segundo lugar, nos hemos encontrado que muchas de estas personas al no poseer domicilio social o no estar empadronado en ningún sitio, por diversos motivos (largos períodos de condena, cambios a distintos centros penitenciarios dentro de España, pérdida y/o fallecimiento de familiares, personas sin techo con entradas y salidas frecuentes en centros penitenciarios por diversos delitos...), no tienen un servicio de atención primaria de referencia y, por tanto, tampoco un servicio de salud mental de referencia, y de ahí en adelante no podrían acceder a los recursos

psicosociales específicos que hay para esta población (mini-residencias, CRPS, pisos tutelados, centros de rehabilitación laboral...).

En tercer lugar, como consecuencia de lo anterior, estas personas llegan a encontrarse *desprotegidas, solas y abandonadas*, sin apoyo de servicios sociales volviendo a caer en un ambiente marginal lo que les lleva a la *reincidencia* de un acto delictivo y, por tanto, mucha de la rehabilitación psicosocial conseguida se pierde siendo uno de los posibles finales de nuevo el reingreso en el CP o la muerte.

Nuestra llamada de atención va dirigida a profesionales del medio, a administraciones implicadas, ONG del sector de servicios sociales y a la sociedad en general porque estamos convencidos de que todo esto último podría paliarse, en alguna medida, si existieran recursos específicos e imprescindibles para atender a personas que padecen enfermedad mental crónica que *han cumplido su condena y llegan a conseguir su libertad*.

Este libro se terminó de imprimir
en los talleres de Editorial MAPFRE
en el mes de octubre de 2002

MAP 931 REU CER
41445





FUNDACION MAPFRE MEDICINA