

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 1, Número 3



Diciembre 2003

EDITORIAL

- Programa presidencial de la revista oficial de la Asociación Mundial de Psiquiatría (WPA) sobre salud mental infantil 129
A. OKASHA

ARTÍCULOS ESPECIALES

- Diagnóstico del trastorno de la personalidad 131
T.A. WIDIGER
- La neurobiología subyacente del trastorno bipolar 136
H.K. MANJI, J.A. QUIROZ, J.L. PAYNE, J. SINGH, B.P. LOPES, J.S. VIEGAS, C.A. ZARATE
- El futuro de las terapias psicológicas para la psicosis 147
P.A. GARETY

FORUM – PSIQUIATRÍA Y HOSPITAL GENERAL

- Psiquiatría y atención primaria 153
D. GOLDBERG
- Comentarios 158
G.E. SIMON, M. VON KORFF, J.J. MARI, E.H.B. LIN, L. GASK, H.A. SWARTZ Y B.L. ROLLMAN, V. PATEL Y A. COHEN, O. ODEJIDE Y J. MORAKINYO

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

- Estudio de la función cortical de la dopamina en la esquizofrenia: ¿qué pueden decirnos los receptores D1? 166
A. ABI-DARGHAM
- Dimensiones de los síntomas y pronóstico en esquizofrenia 172
R.K.R. SALOKANGAS

POLÍTICAS DE SALUD MENTAL

- Iniciativas de integración para los servicios forenses 179
J. ARBOLEDA-FLÓREZ
- Deterioro cognitivo crónico en consumidores de «éxtasis» y cannabis 184
A. KLUGMAN, J. GRUZELIER

NOTICIAS DE LA WPA

- La página WEB de la WPA 191
R. MONTENEGRO
- Noticias de la secretaria de la WPA 192
J. COX

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 1, Número 3



Diciembre 2003

Traducción íntegra de la Edición Original

Publicación imprescindible para todos los psiquiatras y profesionales de la salud mental que necesiten una puesta al día en todos los aspectos de la psiquiatría

EDICIÓN ORIGINAL

Editor: M. Maj (Italy)

Editorial Board: A. Okasha (Egypt), J.E. Mezzich (USA), J. Cox (UK), S. Tyano (Israel), P. Ruiz (USA), R. Montenegro (Argentina), G. Christodoulou (Greece)

Advisory Board: H.S. Akiskal (USA), R.D. Alarcón (USA), H. Freeman (UK), M. Kastrup (Denmark), H. Katschnig (Austria), J.J. López-Ibor (Spain), D. Moussaoui (Morocco), P. Munk-Jorgensen (Denmark), F. Njenga (Kenya), J. Parnas (Denmark), V. Patel (India), N. Sartorius (Switzerland), R. Srinivasa Murthy (India), J. Talbott (USA), M. Tansella (Italy), J. Zohar (Israel)

Periodicidad: 3 números al año

Disponible en Internet: www.ArsXXI.com/WP

Consulte nuestra página web www.arsmedica.info donde podrá acceder a nuestras publicaciones

Atención al cliente: Tel. (34) 902 195 484 • Correo electrónico: revistas@ArsXXI.com



Publicidad: Grupo Ars XXI de Comunicación, S.A.

Paseo de Gracia 25, 3.º • 08007 Barcelona • Tel. (34) 932 721 750 • Fax (34) 934 881 193
Apolonio Morales 13 • 28036 Madrid • Tel. (34) 915 611 438 • Fax (34) 914 113 966

© Copyright World Psychiatric Association

Publicado por Psiquiatría Editores, S.L.

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN: 1697-0683

Composición y compaginación: Gráfico-5, S.L. • Santiago Rusiñol 23 • 08031 Barcelona

Depósito Legal: B-34.071-2003

Impresión y encuadernación: Gráficas 92, S.A. • Av. Can Sucarrats 91 • 08191 Rubí (Barcelona)

Reservados todos los derechos.

Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita del editor, bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos.

Traducido por Psiquiatría Editores, S.L., del original en lengua inglesa (Volumen 2, Número 3, 2003). La responsabilidad de la traducción recae sólo en Psiquiatría Editores, S.L., y no es responsabilidad de la World Psychiatric Association (WPA).

Translated by Psiquiatría Editores, S.L., from the original English language version (Volume 2, Number 3, 2003). Responsibility for the accuracy of the Spanish language rests solely with Psiquiatría Editores S.L., and is not the responsibility of the World Psychiatric Association (WPA).

World Psychiatry (Edición en Español) ha sido editada con el permiso de la WPA.

LOPD: Informamos a los lectores que, según la ley 15/1999 de 13 de diciembre, sus datos personales forman parte de la base de datos de Grupo Ars XXI de Comunicación, S.A. Si desea realizar cualquier rectificación o cancelación de los mismos, deberá enviar una solicitud por escrito a: Grupo Ars XXI de Comunicación, S.A. Paseo de Gracia 25, 3.º 08007 Barcelona.

Programa presidencial de la revista oficial de la Asociación Mundial de Psiquiatría (WPA) sobre salud mental infantil

AHMED OKASHA

President, World Psychiatric Association

La mitad de la población mundial son niños. Están afectados por la guerra, son explotados laboral y sexualmente, son huérfanos a causa del SIDA y se ven forzados a emigrar por razones económicas y políticas. Se estima que en el año 2010, en 26 países africanos, el número de niños huérfanos por cualquier razón será más del doble, y el 68 % de éstos lo será como resultado del SIDA. En el año 2010, cuarenta millones de niños en 23 países desarrollados perderán uno o ambos padres (1).

El 20 % de los niños y adolescentes menores de 18 años tienen diagnosticado un trastorno mental. Además, el suicidio es la tercera causa de muerte entre los adolescentes. Las últimas tasas mundiales anuales de suicidio por 100.000 fueron de 0,5 para las niñas y de 0,9 para los niños de 5-14 años, y de 12,0 para las chicas y de 14,2 para los chicos de 15-24 años. El objetivo principal de la prevención efectiva del suicidio en la juventud es identificar y reducir los factores de riesgo, principalmente la depresión (2).

Se ha estimado una prevalencia para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños en edad escolar de 3-7 %. Se halló que sobre los 9 años, la media del coste médico para los niños con TDAH fue de 4.300 dólares frente a 1.944 dólares para los niños sin TDAH (3).

Los problemas relacionados con el trastorno de conducta tienden a persistir a lo largo de la adolescencia y de la vida adulta a través de abuso de drogas, delincuencia juvenil, criminalidad adulta, comportamiento antisocial, problemas maritales, malas relaciones laborales, desempleo, problemas interpersonales y salud física deteriorada (4).

El trastorno depresivo mayor a menudo se inicia en la adolescencia y se asocia con deterioro psicosocial y riesgo de suicidio (5). Los niños con trastorno depresivo mayor prepuberal, al igual que los adultos, tienen valores significativamente mayores que un grupo de comparación normal para el trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, trastornos por abuso de sustancias y suicidio (6).

Los trastornos alimentarios están siendo más prevalentes y observables a través de las culturas (7). Estas dificultades para tratar los trastornos también demuestran una continuidad entre la vida adolescente y la adulta (8). El 21,6 % de las chicas en edad escolar con trastornos alimentarios también cumple criterios 10 años después (9).

Únicamente una pequeña proporción de niños afectados por trastornos mentales recibe un cuidado adecuado. Las barreras para el tratamiento son varias, pero reflejan unos pocos temas dominantes, como la falta de recursos (financieros, humanos, centros), miedo al estigma y falta de conciencia.

También es una preocupación significativa la aplicabilidad de las categorías diagnósticas utilizadas en Occidente en áreas donde existen recursos limitados.

Incluso en países sumamente industrializados, a menudo los trastornos mentales en niños no son reconocidos ni considerados seriamente. Los profesionales de la salud y otros implicados en el cuidado del niño con frecuencia disponen únicamente de conocimientos rudimentarios sobre métodos apropiados de prevención y tratamiento de estas condiciones. Esta situación empeora por la falta de conciencia de los que toman decisiones relacionadas con la salud del público en general respecto a la magnitud y gravedad de los problemas causados por los trastornos mentales infantiles.

Prácticamente no existe en ningún lugar una política nacional identificable sobre salud mental infantil y adolescente. La política sobre salud mental infantil y adolescente no debería centrarse únicamente en el tratamiento de la psicopatología, sino abarcar un amplio rango de intervenciones de apoyo y educativas para permitir a los niños seguir una trayectoria de desarrollo normal. Tal política puede facilitar la habilidad de reunir datos epidemiológicos esenciales más precisos para el desarrollo de programas de tratamiento y prevención diseñados para requerimientos de países individuales.

Para enfrentarse a esta situación, la WPA estableció su Programa Presidencial sobre la Salud Mental Infantil, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Internacional de Psiquiatría y Psicología Infantil y Juvenil y Profesiones Asociadas, con una subvención sin restricción de la Fundación Eli Lilly.

Los objetivos del programa incluyen:

1. Incrementar la conciencia de los que toman las decisiones sobre salud, de los profesionales de la salud y del público general sobre la magnitud y gravedad de problemas relacionados con los trastornos mentales en niños y las posibilidades de su resolución.
2. Introducir y promover la implantación de la prevención primaria de los trastornos mentales infantiles.
3. Proporcionar apoyo al desarrollo de servicios de salud mental para niños con trastornos mentales y para el desarrollo, adaptación y uso de métodos efectivos de tratamiento.

El programa de la WPA funcionará a través de tres Equipos de Trabajo internacionales: Equipo de Trabajo sobre Prevención Primaria, Equipo de Trabajo sobre Desarrollo de Servicio y Gestión.

El programa deberá producir, en el curso de los tres años de su duración, resultados demostrablemente útiles para la atención de la salud mental infantil. Estos productos deberán incluir:

1. La publicación de revisiones críticas de la bibliografía sobre la salud mental infantil y de información sobre la salud mental infantil en diferentes países.
2. Una red funcional de individuos e instituciones comprometidos para la consecución de los objetivos del programa.
3. Manuales y guías relacionados con la prevención, la detección y el reconocimiento precoz y el tratamiento de los trastornos mentales en niños para los profesionales de la salud y otros implicados en el cuidado del niño y la educación (p. ej., profesores, padres, líderes religiosos, trabajadores sociales).
4. Guías internacionalmente aceptadas para las actividades promotoras de salud mental infantil.
5. Una base de datos que contenga información sobre la situación epidemiológica actual y sobre programas políticos relevantes para la promoción de la salud mental infantil en diferentes partes del mundo.

La psiquiatría infantil y adolescente debería estar integrada dentro de las asignaturas de los estudiantes de medicina en todas las universidades. Los servicios deberían basarse en datos empíricos utilizando datos epidemiológicos y métodos modernos de evaluación de tratamiento y garantía de calidad. Mejorar la salud mental permitirá mejorar la salud física, elevar la productividad e incrementar la estabilidad.

Nuestro objetivo es promover la salud mental de la mitad de la población mundial. Y es la mitad más joven que en pocos

años se hará cargo de nuestro mundo. Se trata de una iniciativa provechosa, no importa cuántos esfuerzos y recursos se gasten en ella.

World Psychiatry 2003; 3: 129-130

Bibliografía

1. Foster G. Supporting community efforts to assist orphans in Africa. *N Engl J Med* 2002;346:1907-10.
2. Pelkonen M, Marttunen M. Child and adolescent suicide: epidemiology, risk factors and approaches to prevention. *Paediatr Drugs* 2003;5:243-65.
3. Leibson CL, Katusic SK, Barbaresi WMJ et al. Use and costs of medical care of children and adolescents with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2001;285:60-6.
4. Patterson GR, DeBaryshe BD, Ramsey E. A developmental perspective on antisocial behaviour. *Am Psychol* 1989;44:329-35.
5. Weissman MM, Wolk S, Goldstein RB et al. Depressed adolescents grown up. *JAMA* 1999;281:1701-13.
6. Geller B, Zimmerman B, Williams M et al. Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:125-7.
7. Maj M, Halmi K, López-Ibor JJ et al (eds). *Eating Disorders*. Chichester: Wiley, 2003.
8. Kotler LA, Cohen P, Davies M et al. Longitudinal relationships between childhood, adolescent and adult eating disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1434-40.
9. Heatherton TF, Mohammedi F, Strieppe M et al. A 10-year longitudinal study of body weight, dieting and eating disorder symptoms. *J Abnorm Psychol* 1997;106:117-25.

Diagnóstico del trastorno de la personalidad

THOMAS A. WIDIGER

Department of Psychology, University of Kentucky, 115 Kastle Hall, Lexington, Kentucky 40506-0044, USA

Cada persona tiene una manera característica de pensar, sentir y relacionarse con otros. Algunos de estos rasgos de la personalidad pueden ser tan disfuncionales como para justificar un diagnóstico de trastorno de la personalidad. La Clasificación Internacional de Trastornos Mentales y del Comportamiento de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) incluye diez diagnósticos de trastornos de la personalidad. Tres aspectos de particular importancia para el diagnóstico de trastornos de la personalidad son su diferenciación de los otros trastornos mentales, su diferenciación del funcionamiento general de la personalidad y su diferenciación entre sí. Se presenta un análisis de cada uno de estos aspectos, y se sugiere que los trastornos de la personalidad se diagnostican de forma más precisa y efectiva como variantes desadaptativas de rasgos de la personalidad común.

Palabras clave: Personalidad, trastorno de la personalidad, antisocial, trastorno límite de la personalidad, diagnóstico

Cada persona tiene una manera característica de pensar, sentir, comportarse y relacionarse con otros (1). Algunas personas son por lo general introvertidas y reservadas, otras son extrvertidas y sociables. Algunos son siempre conscientes y organizados, mientras que otros se comportan de forma inconsciente. Muchos de estos rasgos, sin embargo, pueden ser problemáticos e incluso desadaptativos. Si uno o más de ellos provocan un nivel clínicamente significativo de deterioro para el funcionamiento social o ocupacional o angustia personal, sería apropiado sugerir que existe un trastorno de la personalidad. La Clasificación Internacional de Trastornos Mentales y del Comportamiento de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) (2) incluye diez diagnósticos de trastornos de la personalidad, al igual que el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV) (3). Sin embargo, existen importantes diferencias entre estas dos importantes nomenclaturas (tabla 1). Por ejemplo, la CIE-10 no incluye el trastorno narcisista de la personalidad, el DSM-IV no incluye cambios duraderos de la personalidad después de experiencias catastróficas o cambios duraderos de la personalidad después de una enfermedad psiquiátrica, y la CIE-10 clasifica el trastorno esquizotípico de la personalidad del DSM-IV como una forma de esquizofrenia más que como un trastorno de la personalidad (4).

No hay ningún capítulo de la CIE-10 o del DSM-IV que no haya sido objeto de debate diagnóstico o de controversia. Son tres los aspectos de especial importancia para el diagnóstico de los trastornos de la personalidad: los que los diferencian de otros trastornos mentales, del funcionamiento general de la personalidad y entre ellos. Esto se analizará por partes.

EJE I Y II

En el DSM-IV (3), los trastornos de la personalidad (junto con el retraso mental) están diagnosticados en un eje independiente (Eje II). La CIE-10 (2) no incluye un sistema multiaxial. Existen poderosas razones para la ubicación en un eje independiente. Los trastornos de la personalidad pueden proporcionar una disposición para el inicio de muchos de los trastornos del Eje I, así como tener un efecto significativo en su curso y tratamiento (5,6). La razón por la que los autores del sistema multiaxial del DSM-III querían prestar atención a los trastornos de la personalidad era precisamente las «evidencias acumuladas de que la cualidad y la cantidad de alteraciones preexistentes de la personalidad pueden...influir en la predisposición,

manifestación, curso y en la respuesta al tratamiento de varios trastornos del Eje I» (7).

Además, «los rasgos de la personalidad son típicamente egosintónicos e incluyen características que la persona ha ido aceptando como parte integrante de ella misma» (8). Los rasgos de la personalidad están integrados en la percepción que cada persona tiene sobre sí misma, ya que incluyen lo que valora, la forma en que se ve a sí misma y su manera de actuar a lo largo de la vida. Las personas experimentan muchos de los trastornos del Eje I, al igual que muchos trastornos médicos, como enfermedades o síndromes que les suceden. Los trastornos de la personalidad, en cambio, a menudo afectarán a cómo las personas se consideran a sí mismas.

Finalmente, los trastornos de la personalidad pueden relacionarse teóricamente con el funcionamiento general de la personalidad evidente en todas las personas, cuya evaluación será de gran importancia prácticamente para todos los pacientes psiquiátricos. Algunos de estos rasgos de la personalidad serán difíciles de tratar, y otros serán fáciles. De hecho, gran parte de las investigaciones sobre la contribución de la personalidad a la etiología de los trastornos del Eje I ha versado en los rasgos de la personalidad, como neuroticismo, introversión y sociotropía, que son evidentes dentro del funcionamiento general de la personalidad (5,6).

La ubicación de los trastornos de la personalidad en un eje separado ha sido efectiva para incrementar su reconocimiento en escenarios clínicos, pero quizás el péndulo se ha desplazado tanto que los clínicos e investigadores están ahora confundiendo los trastornos del Eje I con los trastornos de la personalidad (9). Los límites de los trastornos de ansiedad, del estado de ánimo y de otro tipo del Eje I también se han ampliado en cada edición del manual diagnóstico. El Eje I incluye ahora diagnósticos que se ocultan imperceptibles bajo un funcionamiento normal de la personalidad y que tienen una edad de inicio y un curso casi indistinguible de un trastorno de la personalidad (p. ej., ansiedad social generalizada y distimia de inicio temprano). Por lo tanto, algunos clínicos e investigadores han sugerido abandonar el sistema multiaxial y otros han propuesto eliminar los trastornos de la personalidad del manual diagnóstico y reemplazarlos por variantes de inicio temprano y crónicos de los trastornos existentes en el Eje I (10). Un precedente para esta propuesta es la clasificación CIE-10 del trastorno esquizotípico de la personalidad del DSM-IV como una variante de la esquizofrenia (2).

Muchos de los trastornos de la personalidad existentes no podrían ser reemplazados justificadamente por variantes de

trastornos de inicio temprano de los trastornos del Eje I, sobre todo el narcisista, dependiente e histriónico. Una posible solución debería ser simplemente suprimirlos. La pérdida del trastorno narcisista de la personalidad no debería ser pasada por alto internacionalmente, como actualmente ocurre en la CIE-10 (2). Los clínicos con orientación neuropsicológica pueden también equivocarse al no tener en cuenta los diagnósticos de dependiente e histriónico, dado que no conocen esta perspectiva teórica (11). Otra solución posible podría ser incluir un capítulo nuevo en el manual de diagnóstico para los trastornos de las relaciones interpersonales (12). Actualmente, el DSM-IV y la CIE-10 disponen de apartados dedicados a los trastornos del estado de ánimo, ansiedad, descontrol de impulsos, alimentación, somatización, sueño, consumo de sustancias, cognición, sexo, aprendizaje, y comunicación, pero, sorprendentemente, no existe ningún capítulo que tenga en cuenta los trastornos de las relaciones interpersonales. Las relaciones interpersonales son un componente del funcionamiento psicológico sano y enfermo tan importantes como los que se contemplan en los capítulos existentes del manual de diagnóstico. Un nuevo capítulo dedicado a los trastornos de las relaciones interpersonales proporcionaría a los clínicos matrimoniales y de familia una visión más compatible con sus intervenciones clínicas (10), y tendría en cuenta gran parte de la sintomatología de los trastornos de la personalidad que no está considerada en los diagnósticos existentes del Eje I (12,13).

Sin embargo, existen problemas significativos con ambas opciones. Ambas eliminarían del manual de diagnóstico cualquier referencia o reconocimiento de la existencia del funcionamiento de la personalidad, para la cual existe un cuantioso y sustancial apoyo empírico (1). En suma, la reformulación de los trastornos de la personalidad como variantes de inicio temprano y crónicas de los trastornos existentes (o nuevos) del Eje I puede crear más problemas diagnósticos que soluciones. Por ejemplo, las personas tienen constelaciones de rasgos de la personalidad desadaptativos que no están bien descritos por uno o múltiples diagnósticos de trastornos de la personalidad (9,13). Estas constelaciones de rasgos de la personalidad desadaptativos no serán tan bien descritas por múltiples diagnósticos «comórbidos» de trastornos del estado de ánimo de ansiedad, descontrol de impulsos, alucinaciones, comportamiento perturbados y trastornos interpersonales (12).

DIFERENCIACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO GENERAL DE LA PERSONALIDAD

Los investigadores han sido incapaces de realizar una distinción cualitativa entre funcionamiento normal de la personalidad y trastorno de la personalidad (9,10,13). El DSM-IV y la CIE-10 aportan reglas específicas y explícitas para diferenciar entre presencia y ausencia de cada trastorno de la personalidad, pero la base de estos criterios permanece inexplicada y débilmente justificada (14). El trastorno esquizotípico y el trastorno límite de la personalidad del DSM-III son los únicos para los que siempre ha habido una definición teórica documentada (4).

La herencia y la estructura de la sintomatología de los trastornos de la personalidad es tan evidente dentro del conjunto de personas que carecen de trastornos de la personalidad como en aquellas diagnosticadas de estos trastornos (15). Toda la sintomatología básica de los trastornos de la personalidad puede entenderse como variantes desadaptativas de rasgos de la personalidad presentes en la población normal (16). Por ejemplo, gran parte de la sintomatología del trastorno límite de la personalidad puede entenderse como variantes extremas de la hostilidad enojada, vulnerabilidad, ansiedad, depresión e impulsividad que se incluyen dentro del amplio dominio del neuroticismo (17). De forma similar, la sintomatología del trastorno antisocial o disocial de la personalidad parece estar formada por variantes extremas de baja conciencia (impulsividad, negligencia, hedonismo, inmoralidad, ausencia de fiabilidad, irresponsabilidad) y alto antagonismo (manipulativo, engañoso, explotador, agresivo, cruel, despiadado), que son evidentes dentro de la población general (18,19).

DIAGNÓSTICO SIMULTÁNEO DE DIVERSOS TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

A menudo, los pacientes reúnen criterios diagnósticos para más de un trastorno de la personalidad (20,21). Algunos pacientes pueden reunir criterios para cinco trastornos de la personalidad o más (22,23). La comorbilidad es un fenómeno dominante entre ambos ejes del DSM-IV de gran importancia para la investigación clínica y el tratamiento (21,24), a pesar de que

Tabla 1 Trastornos de la personalidad en la CIE-10 y el DSM-IV

CIE-10	DSM-IV ^a
Paranoide	Paranoide
Esquizoide	Esquizoide
Esquizotípico ^b	Esquizotípico
Disocial	Antisocial
Inestabilidad emocional, tipo límite	Límite
Inestabilidad emocional, tipo impulsivo	
Histriónico	Histriónico
	Narcisista
Ansioso	Evitativo
Dependiente	Dependiente
Anancástico	Obsesivo-compulsivo
Cambio de la personalidad duradero después de una experiencia catastrófica	
Cambio de la personalidad duradero después de una enfermedad psiquiátrica	Cambio de la personalidad debido a enfermedad médica general ^d
Trastorno orgánico de la personalidad ^c	
Otros trastornos específicos de la personalidad y mixtos y otros trastornos de personalidad	Trastorno de personalidad no especificado

^a Dentro de un apéndice del DSM-IV se proponen grupos de criterios para el trastorno de la personalidad pasivo-agresivo (negativista) y trastorno depresivo de la personalidad.

^b El trastorno esquizotípico de la CIE-10 concuerda con el trastorno esquizotípico de la personalidad del DSM-IV, pero está incluido dentro del capítulo de trastornos como la esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastorno de ideas delirantes persistentes.

^c Incluido dentro del capítulo de los trastornos mentales orgánicos.

^d Incluido dentro del capítulo de trastornos mentales debidos a enfermedad médica no especificada.

la comorbilidad puede estar tremendamente infrareconocida en la práctica general clínica (25). Los clínicos tienden a diagnosticar los trastornos de la personalidad jerárquicamente. Una vez se identifica que el paciente tiene un trastorno de la personalidad concreto (p. ej., trastorno límite), a menudo no se acierta a evaluar si están presentes otros rasgos de la personalidad (26). Hay múltiples diagnósticos que no se realizan en la práctica clínica, quizás porque son problemáticos para la «perspectiva categórica de que los trastornos de la personalidad son síndromes clínicos cualitativamente distintos» (3).

La intención de la CIE-10 y del DSM-IV es ayudar al clínico a determinar qué trastorno mental concreto está presente, la selección del cual presumiblemente indicará la presencia de una patología específica, explicará la ocurrencia de síntomas y sugerirá un tratamiento específico que disminuirá el sufrimiento de los pacientes (8). No obstante, es evidente que el DSM-IV suele fracasar en el objetivo de guiar al clínico hacia la presencia de un trastorno específico (27). A pesar de los esfuerzos de los clínicos e investigadores que han sido los autores principales de cada revisión del manual de diagnóstico, la norma es la comorbilidad diagnóstica más que la presencia de un trastorno particular (24).

La personalidad y los trastornos de la personalidad parecen ser el resultado de una compleja interacción de predisposiciones biogénéticas y de experiencias ambientales que originan un amplio arsenal de rasgos de la personalidad adaptativos y desadaptativos. Aportar un diagnóstico referente a una constelación particular de rasgos puede ser útil para aclarar rasgos que

serían evidentes dentro de un caso prototípico (p. ej., 19), pero un diagnóstico categórico sugeriría la presencia de rasgos que de hecho, no están presentes y fracasaría en la identificación de rasgos importantes que están presentes (13). Un único diagnóstico de trastorno de la personalidad del DSM-IV no lograría describir adecuadamente la complejidad e individualidad del perfil de la personalidad de cualquier persona.

CONCLUSIONES

«Los trastornos de la personalidad se encuentran ahora en una encrucijada en lo que respecta a la teoría, investigación y conceptualización» (28). El diagnóstico de los trastornos de la personalidad quizás debería seguir el camino tomado por su compañero en el Eje II, el retraso mental (29). Éste, al igual que los trastornos de la personalidad, se diagnostica en un punto arbitrario pero significativo de la demarcación a lo largo de la distribución multifactorial y continua que se muestra imperceptiblemente hacia el funcionamiento psicológico normal.

Se han desarrollado varios modelos dimensionales de los trastornos de la personalidad alternativos, muchos de los cuales fueron resumidos en los dos primeros números del *Journal of Personality Disorders* del siglo XXI (29-32). La tabla 2 aporta una breve descripción de los cinco modelos del factor de funcionamiento general de la personalidad, incluyendo ilustraciones de ambos aspectos adaptativos y desadaptativos de cada uno de los dos polos de sus 30 facetas (33).

Tabla 2 Descripción del modelo de funcionamiento general de la personalidad de cinco factores (adaptado de Widiger y cols. [33])

Neuroticismo frente a estabilidad emocional

Ansiedad:	cuidadoso, aprensivo, tenso, temeroso frente a relajado, despreocupado, fresco
Hostilidad con ira:	hipersensitivo, amargo, enojado, colérico frente a sereno, bondadoso
Depresión:	preocupado, pesimista, abatido frente a no fácilmente desalentado, optimista
Cohibición:	tímido, vergonzoso, apocado frente a seguro, locuaz, desvergonzado
Impulsividad:	arriesgado, impaciente, descontrolado frente a controlado, refrenado
Vulnerabilidad:	frágil, desesperanzado, aterrado frente a impasible, valiente, audaz

Extraversión frente a introversión

Calidez:	cálido, cordial, apagado, cariñoso, afectuoso frente a frío, distante, indiferente
Sociabilidad:	sociable, expansivo, no puede tolerar la soledad frente a retraído, aislado
Asertividad:	prepotente, dominante, mandón frente a modesto, callado, resignado
Actividad:	activo, enérgico, frenético frente a inactivo, pasivo, letárgico
Buscador de emociones:	atrevido, imprudente, temerario frente a cauteloso, monótono, soso
Emociones positivas:	alegre, frívolo, eufórico frente a serio, austero, tranquilo, anedónico

Abierto frente a cerrado a la experiencia

Fantasia:	imaginativo, poco realista, soñador frente a práctico, concreto, estéril
Estética:	estético, aberrante, preocupado frente a insensible, sin intereses
Sentimientos:	consciente, responsable, preocupado frente a limitado, alexitímico
Acciones:	abierto, exótico, no convencional frente a normal, repetitivo, monótono
Ideas:	creativo, raro, peculiar, aberrante frente a pragmático, realista, mente cerrada
Valores:	liberal, permisivo frente a tradicional, inflexible, dogmático

Acuerdo frente a antagonismo

Confianza:	confiado, ingenuo, incrédulo frente a escéptico, cínico, sospechoso, paranoico
Franqueza:	honesto, abierto, confidente frente a astuto, manipulador, engañoso
Altruismo:	generoso, autosacrificado frente a tacaño, egoísta, codicioso, explotador
Cumplimiento:	cooperador, dócil, manso frente a confrontador, combativo, agresivo
Modestia:	humilde, modesto frente a confidente, presumido, arrogante
Ternura:	amable, empático, gentil, blando de corazón frente a resistente, cruel, despiadado

Conciencia frente a inconciencia

Competencia:	capaz, eficiente, perfeccionista frente a relajado, descuidado, laxo, negligente
Orden:	organizado, ordenado, metódico frente a intuitivo, improvisador, descuidado
Obediencia:	fiable con fuertes principios, rígido frente a despreocupado, no fiable, no ético
Logro:	ambicioso, diligente, adicto al trabajo frente a relajado, sin objetivo
Autodisciplina:	fiel, persistente, obsesivo frente a indulgente, hedonístico, negligente
Reflexión:	reflexivo, circunspecto, preocupado frente a intuitivo, precipitado, descuidado.

Una cuestión importante a tener en cuenta para la aplicación clínica final de un modelo dimensional es considerar cómo será utilizado por un clínico a fin de rentabilizar el diagnóstico del trastorno de la personalidad. Se sigue discutiendo si una simple elevación de una escala particular de personalidad justificaría un diagnóstico (p. ej., autocontrol o neuroticismo), si podría sugerirse un trastorno mediante constelaciones particulares de rasgos de la personalidad desadaptativos (p. ej., elevado antagonismo y baja conciencia), y si se requeriría una evaluación separada e independiente del funcionamiento social y laboral o del estrés personal. Se han llevado a cabo varios enfoques para tratar de diferenciar el trastorno de la personalidad de los rasgos normales de personalidad mediante un sistema dimensional. Por ejemplo, Cloninger (30) sugiere que se diagnosticaría la presencia de un trastorno de la personalidad utilizando niveles de cooperación, autotranscendencia y, sobre todo, autocontrol (la habilidad para controlar, regular, y adaptar la conducta); las variantes específicas del trastorno de la personalidad se determinarían mediante los temperamentos de búsqueda de novedades, evitación del daño, dependencia de la recompensa y persistencia. Livesley y Jang (31) proponen la evaluación de la propia patología como la distinción fundamental entre personalidad y otros trastornos mentales. Widiger y cols. (33) aportan un procedimiento con cuatro pasos. El primer paso es una descripción de la estructura individual de la personalidad basada en el modelo de cinco factores; el segundo es la identificación de problemas y deterioros asociados a esos rasgos de la personalidad (una lista detallada de problemas y deterioros asociados con cada una de las 30 facetas que aporta el modelo de cinco factores); el tercero es una determinación de si estos deterioros alcanzan un nivel específico de significación clínica (modelado después del Eje V del DSM-IV), y el cuarto es una selección del perfil de la personalidad hacia casos prototípicos para determinar si sería o no aplicable una sola etiqueta diagnóstica.

World Psychiatry 2003; 3: 131-135

Bibliografía

- Pervin L, John O (eds). Handbook of personality, 2nd ed. New York: Guilford, 1999.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text rev. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
- Widiger TA. Official classification systems. In: Livesley (ed). Handbook of personality disorders. Theory, research, and treatment. New York: Guilford, 2001:60-83.
- Dolan-Sewell RG, Krueger RF, Shea MT. Co-occurrence with syndrome disorders. In: Livesley WJ (ed). Handbook of personality disorders. New York: Guilford, 2001:88-104.
- Widiger TA, Verheul R, van den Brink W (1999). Personality and psychopathology. In: Pervin L, John O (eds). Handbook of personality, 2nd ed. New York: Guilford, 1999:347-66.
- Frances AJ. The DSM-III personality disorders section: a commentary. *Am J Psychiatry* 1980;137:1050-4.
- Frances AJ, First MB, Pincus HA. DSM-IV guidebook. Washington: American Psychiatric Press, 1995.
- Livesley WJ. Diagnostic dilemmas in classifying personality disorder. In: Phillips KA, First MB, Pincus HA (eds). Advancing DSM. Dilemmas in psychiatric diagnosis. Washington: American Psychiatric Association, 2003:153-89.
- First MB, Bell CC, Cuthbert B et al. Personality disorders and relational disorders: a research agenda for addressing crucial gaps in DSM. In: Kupfer DJ, First MB, Regier DE (eds). A research agenda for DSM-V. Washington: American Psychiatric Association, 2002:123-99.
- Kandel ER. A new intellectual framework. *Am J Psychiatry* 1998;155:457-69.
- Widiger TA. Personality disorder and Axis I psychopathology: the problematic boundary of Axis I and Axis II. *J Pers Dis* (in press).
- Widiger TA. The DSM-III-R categorical personality disorder diagnoses: a critique and an alternative. *Psychol Inquiry* 1993;4: 75-90.
- Tyrer P, Johnson T. Establishing the severity of personality disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:1593-7.
- Livesley WJ, Jang KL, Vernon PA. Phenotypic and genetic structure of traits delineating personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:941-8.
- Widiger TA, Trull TJ, Clarkin JF et al. A description of the DSM-IV personality disorders with the five-factor model of personality. In: Costa PT, Widiger TA (eds). Personality disorders and the five-factor model of personality. Washington: American Psychological Association, 2002:89-99.
- Widiger TA, Costa PT. Five factor model personality disorder research. In: Costa PT, Widiger TA (eds). Personality disorders and the five-factor model of personality. Washington: American Psychological Association, 2002:59-87.
- Miller JD, Lynam DR, Widiger TA et al. Personality disorders as extreme variants of common personality dimensions: can the five-factor model adequately represent psychopathy? *J Pers* 2001; 69:253-76.
- Widiger TA, Lynam DR. Psychopathy from the perspective of the five-factor model of personality. In: Millon T, Simonsen E, Birket-Smith M et al (eds). Psychopathy: antisocial, criminal, and violent behaviors. New York: Guilford, 1998:171-87.
- Bornstein RF. Reconceptualizing personality disorder diagnosis in the DSM-V: the discriminant validity challenge. *Clin Psychol Sci Pract* 1998;5:333-43.
- Lilienfeld SO, Waldman ID, Israel AC. A critical examination of the use of the term 'comorbidity' in psychopathology research. *Clin Psychol Sci Pract* 1994;1:71-83.
- McGlashan TH, Grilo CM, Skodol AE et al. The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study: baseline Axis I/II and II/II diagnostic co-occurrence. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102:256-64.
- Widiger TA, Trull TJ. Performance characteristics of the DSM-III-R personality disorder criteria sets. In: Widiger TA, Frances AJ, Pincus HA et al (eds). DSM-IV sourcebook (Vol. 4). Washington: American Psychiatric Association, 1998:357-73.
- Widiger TA, Clark LA. Toward DSM-V and the classification of psychopathology. *Psychol Bull* 2000;126:946-63.
- Zimmerman M, Mattia JI. Differences between clinical and research practices in diagnosing borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1570-4.
- Herkov MJ, Blashfield RK. Clinician diagnoses of personality disorder: evidence of a hierarchical structure. *J Pers Assess* 1995;65: 313-21.
- Kendell RE. Five criteria for an improved taxonomy of mental disorders. In: Helzer JE, Hudziak JJ (eds). Defining psychopathology in the 21st century. Washington: American Psychiatric Publishing, 2002:3-17.
- Endler NS, Kocovski NL. Personality disorders at crossroads. *J Pers Dis* 2002;16:487-502.
- Widiger TA. Personality disorders in the 21st century. *J Pers Dis* 2000;14:3-16.
- Cloninger CR. A practical way to diagnosis personality disorders: a proposal. *J Pers Dis* 2000;14:99-108.
- Livesley WJ, Jang KL. Toward an empirically based classification of personality disorder. *J Pers Dis* 2000;14:137-51.

32. Oldham JM, Skodol AE. Charting the future of Axis II. *J Pers Dis* 2000;14:17-29.
33. Widiger TA, Costa PT, McCrae RR. A proposal for Axis II: diagnosing personality disorders using the five-factor model. In: Costa PT, Widiger TA (eds). *Personality disorders and the five-factor model of personality*. Washington: American Psychological Association, 2002:431-56.

La neurobiología subyacente del trastorno bipolar

HUSSEINI K. MANJI, JORGE A. QUIROZ, JENNIFER L. PAYNE, JASKARAN SINGH
BARBARA P. LOPES, JENILEE S. VIEGAS, CARLOS A. ZARATE

Laboratory of Molecular Pathophysiology, Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of Mental Health, 49 Convent Dr., Bethesda, MD 20892-4405, USA

Estudios clínicos a lo largo de las últimas décadas han tratado de descubrir los factores biológicos que intervienen en la fisiopatología del trastorno bipolar (TB) mediante diversas estrategias bioquímicas y neuroendocrinas. De hecho, los estudios sobre la bioquímica del líquido cefalorraquídeo, las respuestas neuroendocrinas a cambios farmacológicos y los neuroreceptores y transportadores vinculados han demostrado la existencia en este trastorno de varias anomalías en los sistemas de neurotransmisión de las aminas. No obstante, investigaciones recientes también han demostrado que las vías de transducción de señales críticas desempeñan un importante papel en la fisiopatología y tratamiento del TB; además, existe un número creciente de datos que sugiere que los deterioros de la neuroplasticidad y la resistencia celular pueden también sustentar la fisiopatología del trastorno. Cabe destacar que los entimizantes y los antidepresivos regulan indirectamente varios factores involucrados en las vías de supervivencia celular –como MAP cinasas, CREB, TBNF y proteína-bcl-2– y pueden provocar algunos de sus efectos beneficiosos a largo plazo a través de los efectos neurotróficos que no se perciben.

Palabras clave: manía, norepinefrina, dopamina, acetilcolina, serotonina, glutamato, neuroplasticidad, CREB, TBNF, ERK MAP cinasa, bcl-2

A pesar de que los factores genéticos juegan un papel importante e incuestionable en la etiología del trastorno bipolar (TB), las anomalías bioquímicas subyacentes a la predisposición y la fisiopatología del TB permanecen poco esclarecidas. Las primeras teorías biológicas referentes a la fisiopatología del TB se han centrado en varios neurotransmisores, en particular, las aminas biogénicas. Recientemente, sin embargo, los avances en nuestro conocimiento sobre los mecanismos celulares subyacentes a la comunicación neuronal han centrado la investigación en el papel del emplazamiento de los postreceptores. De hecho, la «revolución de la medicina molecular» ha redundado en un mayor entendimiento de la etiología y la fisiopatología de una gran variedad de trastornos médicos (1,2). Sin embargo, en contraste con el progreso alcanzado en las investigaciones sobre la etiología y/o fisiopatología de una gran cantidad de trastornos médicos, todavía nos queda identificar los genes o proteínas anómalas que son específicos del TB. Las manifestaciones conductuales y fisiológicas del TB son complejas y deben tenerse en cuenta no sólo en lo que respecta a los profundos cambios del humor, sino también en la constelación de rasgos neurovegetativos y psicomotores. La fisiopatología está indudablemente condicionada por una red de circuitos neuronales interconectados de neurotransmisores límbicos, y estriados y frontocorticales; por tanto, los sistemas interactivos colinérgicos, catecolaminérgicos y serotoninérgicos podrían desempeñar una función importante. En consecuencia, no sorprende que los estudios clínicos de los últimos 40 años se hayan centrado en las señales monoaminérgicas y en la perturbación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) como parte de la fisiopatología de la depresión y la manía (3,4).

Para comprender verdaderamente la fisiopatología del TB es preciso estudiar su neurobiología en diferentes niveles fisiológicos: molecular, celular, sistémico y conductual. Cuando identifiquemos los genes sensibles y protectores del TB, se pondrán de manifiesto evidentes anomalías en la expresión de los genes claramente subyacentes a la neurobiología del trastorno a nivel molecular. Sin embargo, una vez se haya conseguido esto, restará el trabajo aún más difícil de examinar el impacto de la falta de expresión de estos productos-génicos (proteínas) en la función celular integrada. En estos niveles, se han identificado al-

gunas proteínas candidatas como responsables de las acciones de los agentes eutimizantes; sin embargo, la manera precisa en la que estos candidatos moleculares y celulares pueden o no relacionarse con la falta de expresión de los productos génicos causantes de la susceptibilidad está todavía por determinar. La tarea se vuelve más desalentadora cuando se considera la posibilidad de que un elemento importante de la fisiopatología del TB pueda ser el causante de los ritmos biológicos discordantes, desde los ultradianos hasta los infradianos, que en definitiva determinan la naturaleza recurrente del trastorno (5-7). La próxima cuestión para los neurocientíficos básicos y clínicos será la integración de estos cambios moleculares/celulares en los sistemas y finalmente en el nivel conductual, donde la expresión clínica del TB se elabora completamente. Sin embargo, a nuestro parecer, se han hecho progresos considerables sobre este fascinante pero devastador trastorno mental. Este artículo se centrará en los datos recientes que asocian las anomalías en la señalización y los deterioros de neuroplasticidad con la neurobiología subyacente al TB. Las limitaciones de espacio hacen necesaria en muchos casos la referencia a los artículos revisados. Se dispone de una lista completa de referencias sobre las que se ha basado este artículo.

SISTEMAS CLÁSICOS DE NEUROTRANSMISORES MONOAMINÉRGICOS Y NEUROENDOCRINOS

Los estímulos para el estudio de las aminas biogénicas en pacientes con TB han sido proporcionados por el descubrimiento de los tratamientos farmacológicos efectivos para la depresión y la manía (3). Además de estos valiosos datos farmacológicos, los sistemas de neurotransmisión de aminas biogénicas se han distribuido extensamente en el sistema límbico, que está implicado en la regulación del sueño, el apetito, el despertar, la función sexual, la función endocrina y estados emocionales como miedo y cólera. El cuadro clínico del TB incluye perturbación del comportamiento, de los ritmos circadianos, de la neurofisiología del sueño, de la regulación neuroendocrina y de la bioquímica dentro del cerebro (3,8). Estas complejas manifesta-

ciones alteradas están indudablemente condicionadas por una red de vías de neurotransmisión interconectadas; los sistemas de las monoaminas están idealmente ubicados para mediar tales efectos conductuales complejos, y representan sistemas candidatos atractivos para explicar la fisiopatología del TB (9).

Sistema noradrenérgico

A pesar de las dificultades metodológicas en la evaluación de las funciones del sistema nervioso central (SNC) y noradrenérgico en humanos, existe una extensa investigación que apoya la presencia de anomalías del sistema noradrenérgico en el TB (3,10,11). Estudios *postmortem* han mostrado una rotación noradrenérgica incrementada en las áreas corticales y talámicas de sujetos con TB (12,13), mientras que estudios *in vivo* han encontrado que los niveles plasmáticos de noradrenalina y su principal metabolito, 3-metoxi-4hidroxifenilglicol (MHPG), son más bajos en pacientes bipolares que en deprimidos unipolares, y más altos en pacientes bipolares cuando están maníacos que cuando están depresivos (3,11). Ocurre lo mismo con los niveles de MHPG en orina, que son más bajos en pacientes deprimidos bipolares, mientras que estudios longitudinales muestran que la eliminación del MHPG es más elevada en los estados maníacos que en los estados depresivos (3,4,10,11). Finalmente, también se ha informado con regularidad que el líquido cefalorraquídeo (LCR), la noradrenalina y el MHPG son superiores en la manía que en la depresión.

Otros paradigmas que estudian la función del receptor noradrenérgico tienden a sugerir la posibilidad de una sensibilidad alterada de los receptores adrenérgicos α_2 y β_2 en los trastornos del estado de ánimo (10,11). También se han llevado a cabo estudios genéticos que han mostrado una variación polimórfica de las enzimas implicadas en el metabolismo de las aminas (tirosina, hidroxilasa, catecol-O-metiltransferasa) que podría conferir una susceptibilidad diferente para desarrollar sintomatología bipolar (14-16). Sin embargo, aunque prometedores, es preciso reproducir éstos e identificar grupos de pacientes bipolares en los que puedan aplicarse estas alteraciones.

Sistema serotoninérgico

Existe un número elevado de estudios sobre el LCR, los cambios neuroendocrinos, receptores de serotonina y lugares de recaptación vinculados, estudios farmacológicos y, más recientemente, estudios de lesiones cerebrales que apoyan la función de las alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica en los episodios depresivos mayores (3,17,18). En general, los investigadores han informado de la existencia de niveles reducidos de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en un subgrupo de pacientes, especialmente en aquéllos que presentan impulsividad, agresividad e intentos de suicidio. En sujetos con TB, los estudios de LCR 5-HIAA en pacientes maníacos han aportado generalmente resultados variables y contradictorios (3,19). Así, los niveles basales de LCR 5-HIAA en pacientes maníacos, en comparación con controles no deprimidos, han mostrado una disminución en cuatro estudios, ausencia de cambios en nueve estudios e incremento en tres estudios; en cambio, muchos estudios no hallan diferencias en los niveles de LCR 5-HIAA entre pacientes maníacos y depresivos. De los cuatro estudios que examinaron la acumulación de LCR 5-HIAA seguida de la administración de probenecida en maníacos, deprimidos y controles, dos describieron que tanto los pacientes maníacos como los depresivos mostraban valores inferiores de la formación de

LCR 5-HIAA respecto a los controles, y uno halló que los pacientes maníacos tenían acumulaciones significativamente menores de LCR 5-HIAA que los deprimidos y controles (3).

Los estudios también han informado de radioligandos vinculados al transportador de la serotonina (que toma serotonina del espacio sináptico) tanto en las plaquetas como en el cerebro de los pacientes deprimidos (17,18). Más recientemente, un curioso estudio de tomografía por emisión de positrones (TEP) aportó valores disminuidos del receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT)_{1A} vinculado al rafe y a la amígdala-hipocampal del cerebro de pacientes deprimidos, en particular, en depresivos bipolares y en pacientes unipolares con familiares bipolares (20). Un factor que puede contribuir a la reducción del receptor 5-HT_{1A} vinculado en la depresión es la disminución de la secreción de cortisol (que se sabe que aparece en muchos pacientes deprimidos, *vide infra*), ya que la expresión del ARNm para el receptor postsináptico 5-HT_{1A} está bajo inhibición tónica mediante la estimulación del receptor corticosteroide en algunas regiones cerebrales. La magnitud de la reducción de la densidad del receptor 5-HT_{1A} y de los niveles ARNm inducidos mediante la secreción de glucocorticoides en roedores es similar a las diferencias entre humanos deprimidos y sanos. Por ejemplo, en ratas, el estrés crónico no predecible reduce la densidad del receptor 5-HT_{1A} en un 22 % dentro del subcampo hipocampal, de forma semejante a la reducción del 25 % en el potencial de unión del receptor 5-HT_{1A} hipocampal que se ha encontrado en la depresión. Igualmente, en tres musarañas, el estrés social crónico (durante 28 días) disminuía la densidad de los receptores 5-HT_{1A} en el área cingulada posterior, córtex parietal, córtex prefrontal (PFC) e hipocampo (del 11 % al 34 %), de forma semejante al grado de reducción del potencial de unión del receptor 5-HT_{1A} que encontraron Sargent y cols. (21) y Drevets y cols. (22) en estas regiones.

Los modelos de neurotransmisión disminuida, y específicamente en aquellos casos de disminución de triptófano hacia bajos niveles de serotonina, permiten una estrategia más directa para clarificar la implicación de los sistemas serotoninérgicos en los trastornos del humor. La reducción de triptófano (activada por la ingesta de preparados que contienen niveles elevados de otros aminoácidos, pero desprovistos de triptófano) provoca la revocación de la respuesta de ciertos medicamentos antidepresivos y la recurrencia de la depresión; no obstante, la reducción en sujetos sanos sin evidencia de enfermedad mental y en pacientes no medicados con depresión no origina ni intensifica la depresión de forma significativa (23). De nuevo, estos estudios demuestran la complejidad subyacente de los sistemas neurobiológicos no únicamente en la depresión sino también por analogía en el TB. En lo que respecta al TB, estudios recientes han investigado el efecto de la reducción de triptófano en pacientes eutímicos tratados con litio, y generalmente no han encontrado recurrencia de síntomas (24). Además, a pesar de que a menudo se ha propuesto que el litio ejerce muchos de sus efectos beneficiosos mediante el realzamiento de la función serotoninérgica, los estudios de reducción de triptófano sugieren que otros mecanismos podrían ser más importantes.

Más recientemente, mediante el estudio de familiares de pacientes con TB no afectados, los investigadores han explorado la posibilidad de que la sensibilidad del humor disfórico y los efectos cognitivos de la disminución de la serotonina pueden representar un endofenotipo para el TB. En un diseño de cruce a doble ciego, 20 familiares no afectados de múltiples familias bipolares y 19 sujetos controles experimentaron selección aguda de triptófano (DAT) (25). A diferencia de los sujetos control, los familiares no afectados experimentaron una disminu-

ción del humor durante la DAT pero no con un placebo. Además, los familiares no afectados tendían a mostrar un incremento de la impulsividad en la condición de DAT. Las medidas obtenidas antes de la ingesta de la bebida de aminoácidos indicaban que, en comparación con los sujetos control, los familiares no afectados presentaban menores concentraciones de serotonina plaquetar, menor afinidad y menores lugares vinculados al transportador de serotonina para la imipramina; estas diferencias no estuvieron afectadas por la reducción de triptófano. En estudios más recientes, Sobczak y cols. (26) investigaron los efectos de la DAT sobre el rendimiento cognitivo en familiares sanos de primer grado de pacientes bipolares (FS) (N = 30) y en los controles correspondientes (N = 15) en un diseño con control placebo, a doble ciego. Los resultados en tareas de planificación, memoria y atención se evaluaron en la situación base y cinco horas después de la DAT. Hallaron que la velocidad del procesamiento de la información sobre las tareas de planificación seguidas de DAT estaba deteriorada en el grupo de familiares sanos pero no en el grupo control. Además, los familiares de los sujetos con un trastorno bipolar tipo I (TB-I) mostraron deterioros en la planificación y memoria, independiente de la DAT. En todos los sujetos, la DAT deterioró la ejecución de la memoria a largo plazo y la velocidad del procesamiento de la información. La DAT no afectó a la memoria a corto plazo ni a la atención focalizada y dividida. Estos resultados sugieren que la vulnerabilidad a la reducción de triptófano disponible puede representar un endofenotipo para el TB y justificar futuras investigaciones.

Los estudios que evalúan la sensibilidad del sistema serotoninérgico mediante la exploración de cambios en los niveles plasmáticos de prolactina y cortisol después de la administración de d-fenfluramina en pacientes maníacos han mostrado resultados contradictorios (27, 28). Se han encontrado resultados más similares después de la administración de sumatriptano (un agonista 5-HT_{1D}): la respuesta de la hormona de crecimiento (GH) es elevada en pacientes maníacos en comparación con pacientes deprimidos (29), lo que revela una subsensibilidad de la función 5-HT.

Sistema dopaminérgico

Existen diversos indicios que señalan la intervención del sistema dopaminérgico (DA) en los trastornos del estado de ánimo. Se ha establecido un importante modelo preclínico a partir del papel crucial del sistema DA del mesoacumbens en el circuito neuronal de la recompensa y/o comportamiento relacionado con el incentivo motivacional (30). La pérdida de motivación es una de las características de la depresión y, de hecho, la anhedonia es una de las características de la melancolía. Además, la deficiencia en los sistemas DA figura como primer candidato en la explicación de la fisiopatología de la depresión (31,32). El hallazgo directo más potente de los estudios clínicos que implican el sistema DA en la depresión es la reducción del ácido homovanílico (AHV, el metabolito principal DA) en el LCR; de hecho, éste es uno de los hallazgos bioquímicos más constantes en la depresión (3,11). También existen evidencias de un valor disminuido de acumulación del AHV en el LCR en subgrupos de pacientes deprimidos, incluyendo aquéllos que presentan un marcado retraso psicomotor frente a agitación (33). Además, la depresión aparece en más de un 40 % de los pacientes con enfermedad idiopática de Parkinson y puede preceder a los síntomas motores. Curiosamente, algunos estudios de casos han documentado la abolición de síntomas de la enfermedad de Parkinson durante el episodio maníaco (34,35).

La farmacología también apoya la idea de que la manipulación del sistema DA puede modular la enfermedad. Además, los agonistas DA parecen ser antidepresivos efectivos y son capaces de precipitar la manía en algunos pacientes bipolares (3,11). Más recientemente, los investigadores han utilizado una estrategia de reducción de catecolaminas (utilizando el inhibidor de la hidroxilasa tirosina α -metilparatirosina, AMPT) en pacientes con TB eutímicos tratados con litio (36). Extrañamente, no se observó ningún efecto de la AMPT en la disminución del humor, pero sí un efecto «rebote de manía» en un porcentaje significativo de pacientes. De modo preliminar, estos resultados son compatibles con un sistema de señalización disregulado en el cual la adaptación compensatoria a la reducción de catecolaminas redundaría en un «paso más allá» debido al deterioro de los mecanismos homeostáticos. Más recientemente, McTavish y cols. (37) informaron que una mezcla libre de tirosina disminuía tanto las medidas subjetivas como las objetivas de los efectos psicoestimulantes de las metanfetaminas y las puntuaciones en manía. Estos estudios preliminares sugieren que la disponibilidad de tirosina en el cerebro atenúa los incrementos patológicos en la neurotransmisión de la dopamina después de la administración de metanfetaminas y posiblemente la manía.

En estudios de neuroimagen más recientes, la concentración de la proteína vesicular transportadora de monoaminas (VMAT2) se cuantificó con (+)[¹¹C] dihidrotetabenacina (DTBZ) y PET (38). Participaron en el estudio dieciséis pacientes asintomáticos con TB-I, que tenían una historia previa de manía con psicosis (nueve hombres y siete mujeres), y se emparejaron individualmente con sujetos sanos. La concentración de VMAT2 talámica y en el tronco cerebral ventral de los pacientes bipolares fue mayor que en los sujetos control. En un estudio de seguimiento, el mismo grupo de investigación trató de valorar la especificidad diagnóstica de los resultados, comparando las concentraciones de VMAT2 entre pacientes eutímicos con TB-I (N = 15), pacientes esquizofrénicos (N = 12) y voluntarios emparejados por edad (N = 15) (38). Hallaron que la concentración de VMAT2 en el tálamo en los pacientes con TB-I era mayor que en los sujetos controles y en los pacientes esquizofrénicos. Los autores interpretaron los hallazgos de la expresión incrementada de la VMAT2 en pacientes eutímicos con TB-I como la representación de alteraciones relacionadas con el rasgo en la concentración de terminales sinápticas monoaminérgicas. Sin embargo, recientemente, se ha demostrado que el tratamiento crónico con litio incrementa la proteína VMAT2 en el córtex frontal de las ratas (la única región examinada) (39), aumentando la posibilidad de que los estudios de TEP en humanos puedan haber estado confundidos por los efectos del tratamiento.

Más recientemente, Yatham y cols. (40) evaluaron la función de la dopamina presináptica en 13 pacientes con un primer episodio maníaco, con neurolepticos y eutimizantes mediante el análisis de la absorción del [¹⁸F]6-fluoro-L-DOPA (¹⁸F-DOPA) en el núcleo estriado mediante TEP. No se encontraron diferencias significativas en los valores de ¹⁸F-DOPA en el estriado entre los pacientes maníacos y los sujetos control; sin embargo, el tratamiento con valproato (VPA) redujo significativamente los valores de ¹⁸F-DOPA.

Sistema colinérgico

Gran parte de las pruebas que apoyan la implicación del sistema colinérgico en los trastornos del estado de ánimo provienen de estudios neuroquímicos, conductuales y psicológicos en

respuesta a manipulaciones farmacológicas. Estos estudios, llevados a cabo a principios de 1970, mostraron una inferioridad relativa del tono noradrenérgico comparado con el tono colinérgico asociada a la depresión, mientras la situación inversa estaba asociada con la manía (41). Se ha obtenido mayor apoyo a partir del estudio del inhibidor colinesterasa fisostigmina (administrado por vía intravenosa), en el que se observó una modulación transitoria de síntomas en los casos maniácos y una inducción de depresión en pacientes eutímicos bipolares estabilizados con litio.

También se ha descrito una disminución del tono colinérgico durante la manía cuando al incrementar los requisitos del agonista colinérgico se necesitó pilocarpina para provocar la constricción pupilar: de forma constante, esta respuesta se incrementó después de la administración de litio o del tratamiento con VPA (42,43), aumentando las evidencias que señalan los efectos del litio como posible potenciador de los sistemas colinérgicos cerebrales (44,45). Sin embargo, las respuestas terapéuticas observadas con agentes farmacológicos antidepressivos y antimaniácos no concuerdan de forma clara con los efectos sobre el sistema colinérgico.

Modulación de la plasticidad neuronal del estrés y de los glucocorticoides: implicaciones para los trastornos del estado de ánimo

Existen numerosos documentos sobre la hiperactividad del eje HPA en personas deprimidas que no están en tratamiento farmacológico (46) y en pacientes bipolares deprimidos. En lo que respecta al TB, la actividad incrementada del eje HPA se ha asociado a los estados maniácos mixtos, depresión y, de forma menos constante, a los episodios maniácos clásicos (3,18). Se ha demostrado que el estrés crónico o la administración de glucocorticoides produce atrofia y muerte de neuronas vulnerables del hipocampo en roedores y primates. En humanos, los estudios con resonancia magnética (RM) también han revelado volúmenes hipocampales reducidos en pacientes con la enfermedad de Cushing y trastorno por estrés postraumático (otras condiciones asociadas con hipercortisolemia). De hecho, uno de los efectos más comunes del estrés sobre la morfología celular es la atrofia de las neuronas hipocampales CA3 (47,48), lo que también ocurre bajo la exposición de niveles elevados de glucocorticoides; esto sugiere que la activación del eje HPA probablemente interviene como mediador en la atrofia inducida por estrés (48). Además, el estrés recurrente (y presumiblemente los episodios de humor recurrentes que a menudo están asociados a la hipercortisolemia) pueden disminuir el umbral para la muerte/atrofia celular en respuesta a una variedad de sucesos fisiológicos (p. ej., el envejecimiento) y patológicos, probablemente implicando la inhibición del transporte de la glucosa (disminuyendo la capacidad para la producción de energía y aumentando la susceptibilidad a las condiciones que implican una demanda elevada o una carga sobre la neurona), y el incremento anómalo de la señalización glutamatérgica que conduce a excitotoxicidad (48).

REDES SEÑALIZADORAS: LA NEUROPLASTICIDAD A LARGO PLAZO QUE SUBYACE A LAS REDES NEURONALES

Recientemente, las investigaciones sobre la fisiopatología y el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo se han des-

plazado de los neurotransmisores y los receptores superficiales a las cadenas de señales intracelulares.

Las vías de señalización celular multicomponentes interactúan a varios niveles, formando redes complejas de señalización que permiten a las células recibir, procesar y responder a la información (49-51). Estas redes facilitan la interacción de señales a través de múltiples escalas, la generación de distintos *outputs* dependiendo de la fuerza del *input* y la duración, y regulan los lazos intrincados y de regeneración (49-51). Dada su extensión y el papel crucial en la integración y ajuste de los procesos psicológicos, no resulta sorprendente que se hayan identificado anomalías en las vías de señalización en varias enfermedades humanas (2,52,53). Es más, las vías de señalización representan objetivos importantes para una serie de hormonas, entre ellas los glucocorticoides, las hormonas tiroideas y los esteroides gonadales (2,52). Estos efectos bioquímicos pueden tener una función importante en la mediación de ciertas manifestaciones clínicas de niveles hormonales alterados en sujetos con trastornos del estado de ánimo (p. ej., el inicio frecuente del trastorno bipolar en la pubertad, el incremento de los episodios en el período posparto, la asociación de depresión y el ciclo potencialmente rápido con el hipotiroidismo, y el incremento de los episodios afectivos en respuesta a glucocorticoides exógenos).

Las complejas vías de señalización pueden ser especialmente importantes en el SNC, donde ponderan e integran varias señales neuronales, que posteriormente transmiten integradas a los efectores, constituyendo así las bases de una compleja red de procesamiento de la información (49-51). El elevado grado de complejidad generada mediante estas redes de señalización puede ser un mecanismo mediante el cual las neuronas adquieran la flexibilidad para generar el amplio rango de respuestas observadas en el sistema nervioso. Además, estas vías están indudablemente implicadas en la regulación de diversas funciones vegetativas, como el estado de ánimo, el apetito y el despertar, y probablemente estén implicadas en la fisiopatología del TB. Retomamos ahora una discusión sobre las evidencias directas e indirectas que apoyan el papel de las alteraciones en las vías de señalización en la fisiopatología y tratamiento del TB.

La vía Gs/cAMP de señalización

Varios laboratorios independientes han informado de la existencia de alteraciones en las subunidades de la proteína G en el TB (54,55). Estudios cerebrales *postmortem* han hallado niveles incrementados de proteína G estimulante (G_{α_s}) acompañados de incrementos en la actividad de la adenil ciclasa (AC) estimulada por el posreceptor en el TB (55,56). Varios estudios también han encontrado niveles elevados de proteína G_{α_s} y de ARNm en las células periféricas circulantes en el TB, a pesar de que la dependencia en estados clínicos no está aclarada (45,55,57-60). Sin embargo, podría destacarse que en la actualidad no existen evidencias que sugieran que las alteraciones en los niveles de G_{α_s} son debidas a una mutación en el gen G_{α_s} (61). Existen numerosos mecanismos transcritivos y posttranscriptivos que regulan los niveles de las subunidades de la proteína G, y los niveles elevados de G_{α_s} podrían representar la secuela indirecta de las alteraciones en cualquiera de estas otras vías bioquímicas (54,55,57,62).

Existe un creciente acuerdo en que la habilidad de un «solo» catión monovalente como el litio para tratar múltiples aspectos de una enfermedad tan compleja como el TB surge de sus efectos principales sobre las vías de señalización intracelular,

más que sobre cualquier sistema de neurotransmisión por sí solo (9,44,60). Aunque parezca que el ión litio (en concentraciones terapéuticas) no afecta directamente a la función de la proteína G, existen evidencias considerables de que la administración crónica de litio afecta a esa función (9,44). A pesar de que algunos estudios han informado de cambios modestos en los niveles de las subunidades de la proteína G, la preponderancia de los datos sugiere que el litio crónico no modifica los niveles de proteína G *per se*, sino que modifica la función de la proteína G (62,63). Aunque de forma especulativa, puede postularse que estos efectos sobre la proteína G –que teóricamente podrían atenuar la excesiva señalización a través de múltiples vías– pueden contribuir a la eficacia profiláctica del litio a largo plazo en la protección de individuos susceptibles a la inducción de episodios cíclicos afectivos espontáneos, en respuesta al estrés y a los fármacos (p. ej., antidepresivos, estimulantes).

Las vías de señalización de la proteína cinasa C

La proteína cinasa C (PKC) existe como una familia de subespecies relacionadas, tiene una distribución heterogénea en el cerebro (con niveles particularmente elevados en las terminales nerviosas presinápticas) y, junto con otras cinasas, parece desempeñar un papel crucial en la regulación de la plasticidad nerviosa y en varias formas de aprendizaje y memoria (64-67). La PKC es uno de los principales mediadores intracelulares de señales generadas sobre estimulación externa de células a través de una variedad de receptores de neurotransmisores (como los receptores muscarínicos M1, M3, M5, receptores noradrenérgicos α_1 , receptores metabotrópicos glutaminérgicos y receptores serotoninérgicos 5-HT_{2a}), que incluyen la hidrólisis de varios fosfolípidos membranosos.

Hasta la fecha, únicamente un número limitado de estudios han examinado directamente la PKC en el TB (68). A pesar de que se trata sin duda de una excesiva simplificación, la PKC particulada (membrana) a veces se considera como la forma más activa de PKC y, por tanto, la valoración de la partición subcelular de esta enzima puede utilizarse como índice del grado de activación. Friedman y cols. (69) investigaron la actividad y translocación de la PKC en respuesta a la serotonina en plaquetas obtenida de sujetos con TB antes y durante el tratamiento con litio. Hallaron que las ratios de plaquetas limitadas en membrana para las actividades citosólicas de la PKC eran elevadas en los sujetos maníacos. Además, se encontró que la translocación de la PKC plaquetar provocada por la serotonina era superior en aquellos sujetos. Por lo que respecta a tejido cerebral, Wang y Friedman (70) evaluaron los niveles, la actividad y la translocación de isozimas PKC en cerebros *postmortem* de pacientes con TB; hallaron valores incrementados en la actividad y translocación de la PKC en cerebros de pacientes con TB en comparación con los de controles, efectos que se acompañaron de niveles elevados de isozimas PKC seleccionados en las cortezas de los sujetos con TB.

Los datos acumulados de varios laboratorios han demostrado claramente que el litio, en concentraciones terapéuticamente relevantes, ejerce efectos importantes sobre la cascada de señalización de la PKC. Los datos actualmente disponibles sugieren que el litio administrado de forma crónica atenúa la actividad de la PKC y disminuye la expresión de isozimas PKC α y ϵ en el córtex frontal y el hipocampo (62,71). También se ha demostrado que el litio administrado de forma crónica reduce de forma espectacular los niveles hipocámpales del principal sustrato de la PKC, el MARCKS (sustrato miristoilado de la cinasa C rico

en alanina), que ha sido implicado en la regulación a largo plazo de sucesos neuroplásticos (62,71). A pesar de que estos efectos del litio sobre las isozimas PKC y MARCKS son sorprendentes, un problema importante inherente en la investigación neurofarmacológica es la dificultad de atribuir relevancia terapéutica a cualquier hallazgo bioquímico observado. Además, resulta significativo que un agente antimaniaco estructuralmente distinto como es el VPA produzca efectos muy similares al litio en las isozimas PKC α y ϵ y en la proteína MARCKS (63,71). Curiosamente, parece que el litio y el VPA ejercen sus efectos sobre las vías de señalización de la PKC mediante mecanismos distintos. Estas observaciones bioquímicas coinciden con las observaciones clínicas de que algunos pacientes muestran respuestas preferentes a uno u otro de estos agentes, y que cuando se administran los dos conjuntamente a menudo se observan efectos terapéuticos aditivos.

En vista del papel que ejercen las vías de señalización de la PKC en la regulación de la excitabilidad neuronal, la liberación de neurotransmisores y los sucesos sinápticos a largo plazo (68,72), se ha postulado que la reducción de la actividad de la PKC puede tener un papel importante en los efectos antimaniacos del litio y del VPA. En un estudio piloto se encontró que el tamoxifeno (un antiestrógeno no esteroideo conocido por ser el inhibidor de la PKC en concentraciones elevadas [73]) puede, de hecho, poseer eficacia antimaniaca (74). Por el momento, estos resultados deben considerarse preliminares, debido al pequeño tamaño de la muestra. A la vista de los datos iniciados que sugieren la implicación del sistema de señalización de la PKC en la fisiopatología del TB, estos resultados sugieren que los inhibidores de la PKC pueden ser agentes muy útiles en el tratamiento de la manía. Es precisa la realización de estudios a doble ciego con muestras grandes y controlados con placebo sobre el tamoxifeno y los nuevos inhibidores selectivos de la PKC para el tratamiento de la manía.

Anomalías en la señalización del calcio

Los iones calcio tienen un papel esencial en la regulación de la síntesis y la liberación de neurotransmisores, la excitabilidad neuronal y los sucesos neuroplásticos a largo plazo, y por eso no es sorprendente que varios estudios hayan investigado el Ca²⁺ intracelular en células periféricas en el TB (54,75). Estos estudios han revelado con regularidad la existencia de elevaciones en el reposo y la estimulación intracelular de los niveles del Ca²⁺ en plaquetas, linfocitos y neutrófilos de pacientes con TB. La regulación de Ca²⁺ libre intracelular es un proceso complejo y multifacético, y las alteraciones observadas en el TB podrían surgir de anomalías en diversos niveles (54). Ciertos estudios en curso podrían servir para determinar los lugares reguladores específicos implicados en el deterioro en el TB.

DETERIOROS EN LA NEUROPLASTICIDAD Y LA RESISTENCIA CELULAR

Ciertos estudios estructurales de imagen han hallado volúmenes reducidos de materia gris en áreas orbitales y medias de PFC, el estriado ventral y el hipocampo, y alargamiento del tercer ventrículo en pacientes con trastornos del estado de ánimo en comparación con controles sanos (76). Estudios complementarios neuropatológicos *postmortem* han hallado reducciones anómalas en el volumen del córtex, las células gliales, y/o las densidades/tamaño neuronales en el PFC subgenual,

córtex orbital y PFC dorso anterolateral en pacientes unipolares y bipolares. Sin embargo, muchos de estos informes preliminares, aunque extremadamente interesantes, requieren la realización de estudios que reproduzcan los resultados.

La marcada reducción en estas regiones de células gliales es particularmente intrigante en vista a la creciente apreciación de que la glía desempeña papeles esenciales en la regulación de las concentraciones del glutamato sináptico y en la homeostasis de la energía del SNC, y en la liberación de factores tróficos que participan en el desarrollo y mantenimiento de redes sinápticas formadas por neuronas y procesos gliales (77). Por tanto, las alteraciones en la función glial podrían resultar fundamentales en los deterioros en la plasticidad estructural y en la fisiopatología general de los trastornos del estado de ánimo.

Actualmente, no se sabe si esta evidencia de déficit neuronales conforma anomalías evolutivas que puedan conferir vulnerabilidad hacia episodios del humor anómalo, cambios compensatorios hacia otros procesos patogénicos, la secuela de episodios afectivos recurrentes u otros factores que son difíciles de controlar en poblaciones clínicas.

Mecanismos subyacentes a la pérdida celular

La activación del eje HPA parece ser un factor crítico en la mediación de la atrofia hipocampal, tal y como ya se ha analizado. Además de causar directamente la atrofia neuronal, el estrés y los glucocorticoides también parecen reducir la resistencia celular, de tal modo que ciertas neuronas se hacen más vulnerables a otras agresiones, tales como isquemia, hipoglucemia y toxicidad excitatoria de aminoácidos.

La reducción en la resistencia de las neuronas hipocampales puede reflejar la propensión de varios estresores a disminuir la expresión de factores neurotróficos derivados del cerebro (FNDC) en esta región (78). Los FNDC y otros factores neurotróficos son necesarios para la supervivencia y el funcionamiento de las neuronas, y ello implica que una reducción sostenida de estos factores podría afectar la viabilidad neuronal. Cada vez existe un número mayor de datos que sugieren que los factores neurotróficos inhiben las cadenas de muerte celular mediante (en gran parte) la activación de la cadena de señalización de la proteína mitógena activada (MAP) cinasa e incrementando las principales proteínas de supervivencia celular, como la bcl-2 (79). Ahora se sabe que la bcl-2 es una importante proteína neuroprotectora ya que la sobreexpresión de bcl-2 protege a las neuronas de diversas agresiones, como la isquemia, el agente neurotóxico metil-fenil-tetrahidropiridina (MPTP), β -amiloide, radicales libres, un exceso de glutamato y la carencia del factor de crecimiento (80). Los datos acumulados sugieren que la bcl-2 no es únicamente un neuroprotector, sino que también ejerce efectos neurotróficos y favorece la formación, el crecimiento y la regeneración axonal (80). Si la expresión incrementada de la bcl-2 parece ser capaz de compensar las consecuencias potencialmente nocivas de la amenaza neuronal inducida por el estrés (81), el incremento de la bcl-2 inducido farmacológicamente puede tener una considerable utilidad. En general, parece claro que los factores neurotróficos de señalización de cadenas de MAP cinasa/bcl-2 desempeñan una función crítica en la supervivencia celular del SNC, y que existe un delicado equilibrio entre los niveles y actividades de la supervivencia celular y los factores de la muerte celular. Además, leves cambios en esta cadena de señalización o en los niveles de la familia bcl-2 de proteínas (posiblemente debido a la genética, a enfermedad o a factores relacionados con agresiones) pueden afectar la viabilidad celular.

¿Pueden tener los antidepresivos y los eutimizantes características neurotróficas?

El término «Neuroplasticidad» incluye diversos procesos de vital importancia mediante los cuales el cerebro percibe, se adapta y responde a diversos estímulos internos y externos. Se considera que las manifestaciones de la neuroplasticidad en el SNC de adultos incluyen alteraciones de la función dendrítica, remodelaje sináptico, potenciación a largo plazo (PLP), formación de axones, crecimiento de axones, sinaptogénesis e incluso neurogénesis (82).

Existen varios artículos que apoyan la hipótesis de que el tratamiento antidepresivo produce efectos de tipo neutrófico (78). Se ha descrito que la administración crónica de un antidepresivo atípico, la tianeptina, bloquea la atrofia inducida mediante estrés de las neuronas piramidales CA3 (83) y otros cambios inducidos por estrés en la estructura cerebral y neuroquímica (84). Se encontró que musarañas de sexo masculino sometidas a un modelo de estrés psicosocial crónico mostraban valores disminuidos de N-acetilaspártato (NAA), un supuesto marcador de la viabilidad neuronal (85), medido *in vivo* mediante resonancia magnética espectroscópica ^1H (RME), valores disminuidos de la proliferación de células granulares en la circunvolución dentada del hipocampo y una reducción en el volumen hipocampal cuando se compararon con animales no estresados. Todos estos efectos inducidos por estrés fueron prevenidos/invertidos en animales tratados de forma concomitante con tianeptina (84). No obstante, la generalización de estos efectos a otras clases de antidepresivos permanece confusa.

Interesantes estudios recientes han demostrado que otra vía implicada en la supervivencia y plasticidad celular, el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP)-cAMP, elemento responsable de la cadena de proteína vinculante (CREB), es sobre-regulada por los tratamientos antidepresivos (86). El aumento de CREB, un promotor génico, y uno de sus principales objetivos, los FNDC, ocurre en respuesta a diferentes tipos de tratamientos antidepresivos, y en un marco de tiempo que coincide con la acción terapéutica de los antidepresivos (87). Además, se ha encontrado que los tratamientos antidepresivos crónicos, pero no los agudos, incrementan el número de nuevas neuronas en la capa de células granulares de la circunvolución dentada. Estos efectos se han observado con diferentes clases de antidepresivos, pero no con otros fármacos investigados (87). También hay estudios que apoyan el papel de la cadena cAMP-CREB y de los FNDC en los efectos del tratamiento antidepresivo, pues han demostrado que la regulación hacia el incremento de estas vías tiene efectos similares a los medicamentos antidepresivos en modelos conductuales de depresión, como la desesperanza aprendida y modelos de prueba de natación forzada (88-90).

Varios factores endógenos de crecimiento, como factor de crecimiento nervioso (FCN) y los FNDC, ejercen muchos de sus efectos neutróficos a través de la cascada de señalización de la MAP cinasa. El resultado neto de la estimulación de esta cadena es un incremento en la transcripción y/o activación de varias proteínas celulares de supervivencia, como la bcl-2 y los FNDC. Además, resulta significativo que estudios recientes hayan demostrado que la administración crónica de litio y VPA activan claramente la cascada MAP cinasa en las células de origen neuronal humano y en el córtex frontal y en el hipocampo de ratas (91,92). En concordancia con esta activación, ambos tratamientos produjeron una *duplicación* de los niveles de bcl-2 en el córtex frontal, y efectos debidos principalmente a un marcado incremento del número de células inmunorreactivas

de bcl-2 en las capas II y III del córtex frontal (93). Además, se ha subrayado la importancia de las neuronas de las capas II-IV del córtex frontal en los trastornos del estado de ánimo, ya que los estudios realizados en primates indicaron que esas áreas son importantes para proporcionar conexiones con otras regiones corticales, y que son objetivos para el *input* subcortical (94). Además, la administración de litio crónico también incrementa los niveles de bcl-2 en el hipocampo del ratón (95) y las células cerebrales granulares (96), al igual que el VPA, incrementan los niveles de bcl-2 en las células humanas de origen neuronal (91).

En concordancia con los efectos neurotróficos y neuroprotectores de la activación de la MAP cinasa y la regulación que incrementa la bcl-2, se ha hallado que el litio, en concentraciones terapéuticamente interesantes, ejerce efectos neuroprotectores en diversos modelos preclínicos. También se ha demostrado que el VPA ejerce acciones neuroprotectoras en modelos celulares, como la toxicidad del glutamato, la toxicidad del β -amiloide y la exposición subsiguiente a otras toxinas (97-100).

Cinasa glucógeno sintetasa:

Objetivo común para los eutimizantes

El litio y el VPA regulan la actividad de una cinasa crucial que funciona como intermediaria en numerosas vías de señalización intracelular, la enzima *cinasa-3 glucógeno sintetasa* (GSK-3), lo que sugiere la importancia de esta enzima en la investigación del TB (101,102). Mientras que el litio inhibe la GSK-3 –una enzima constitutivamente activa y altamente conservada en la evolución– mediante la competición directa con el magnesio, los mecanismos precisos mediante los que el VPA ejerce su acción todavía no están claros (102-104). Otras señales que desactivan la GSK-3 surgen de la estimulación de la insulina, de señales de desarrollo y de numerosos factores de crecimiento (p. ej., FCN y FNDC). Además, los factores de crecimiento pueden provocar muchos de los efectos neurotróficos/neuroprotectores, al menos en parte, mediante la inhibición de la GSK-3. Un rápido incremento de evidencias sugiere que la GSK-3 también desempeña papeles importantes en la regulación de la neuroplasticidad y la resistencia celular. La GSK-3 *fosforila* –y por consiguiente inactiva– los factores de transcripción y las proteínas citoesqueléticas (como la proteína *tau* del Alzheimer). Además, los cambios en la GSK-3 median en la fosforilación de la MAP-1B (una proteína citoesquelética), que se asocia a la pérdida y/o alteración de los microtúbulos axonales estables. Finalmente, la inhibición de la GSK-3 β reduce en la acumulación de la *sinapsina* I, proteína involucrada en el acople y liberación de la vesícula sináptica en áreas de crecimiento de forma cónica.

Estas evidencias sugieren que los efectos del litio y del VPA sobre la GSK-3 pueden desempeñar papeles importantes en la regulación de procesos tales como la plasticidad sináptica y la supervivencia celular en el SNC maduro. Resulta además interesante que todos estos procesos se hayan relacionado con la fisiopatología y el tratamiento del TB (102).

Intervenciones glutamatérgicas:

¿pueden representar una estrategia neurotrófica?

Otro sistema de transmisión que se ha asociado con la regulación de la plasticidad neuronal y la resistencia celular en varios trastornos neuropsiquiátricos es el altamente complejo sis-

tema glutamatérgico. De hecho, los glucocorticoides pueden inducir la liberación de glutamato en la región CA3 hipocampal, y niveles muy elevados de la activación de receptores de corticosteroides de tipo II incrementan marcadamente las corrientes de calcio y dan lugar a un incremento en la expresión del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (un subtipo de receptor ionotrópico glutamatérgico) en las neuronas del hipocampo, lo que puede predisponer a la neurotoxicidad y finalmente a la atrofia. Curiosamente, el bloqueo del NMDA puede prevenir la atrofia inducida por estrés en esa región y por tanto vale la pena destacar que estudios preclínicos recientes han demostrado que el sistema glutamatérgico representa un objetivo (a menudo indirecto) de las acciones de los antidepresivos y los eutimizantes (105).

Otros datos que apoyan la implicación del sistema glutamatérgico en los trastornos del estado de ánimo provienen de los estudios de imagen del cerebro. Éstos han mostrado que la señal metabólica de la glucosa, que se correlaciona estrechamente con el flujo sanguíneo cerebral (FSC) durante la activación fisiológica, podría reflejar predominantemente la transmisión glutamatérgica (106). Estudios de imagen por TEP realizados en pacientes con TB han hallado anomalías en el FSC y en el metabolismo de la glucosa y, dado que las proyecciones de las regiones involucradas en estas anomalías son glutamatérgicas, la hipo e hiperactividad relacionada con la depresión –y la manía– puede ser sugestiva de cualquier descenso (depresión) o incremento (manía) en la activación de las vías glutamatérgicas. Por tanto, la hipótesis de que los fármacos eutimizantes modulan la liberación de glutamato o las consecuencias de la liberación del glutamato podría estar en concordancia con estos datos provenientes de estudios de neuroimagen funcional.

Existen diversas estrategias glutamatérgicas de «potenciación de la plasticidad» que pueden ser de considerable utilidad en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. Recientemente se ha demostrado que la lamotrigina y la ketamina, dos agentes anti-glutamatérgicos, tienen propiedades antidepresivas en la depresión bipolar y unipolar. Otros agentes –como los antagonistas del NMDA, agentes de reducción de la liberación de glutamato, y receptores potenciadores de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA)– se están desarrollando o están siendo clínicamente probados (107).

Evidencias en humanos de los efectos neurotróficos de los eutimizantes

A pesar de la existencia de varios de datos preclínicos que demuestran la neurotrofia y los efectos neuroprotectores de los eutimizantes, debe ejercerse una mayor precaución en la exploración de la situación clínica con humanos. En vista a los claros efectos del litio y el VPA sobre los niveles citoprotectores de proteína bcl-2 en el córtex frontal, Drevets y cols. analizaron de nuevo antiguos datos que habían hallado reducciones de aproximadamente un 40 % en los volúmenes de PFC en familiares de sujetos con trastornos del estado de ánimo (108). Coincidiendo con los efectos neurotróficos/neuroprotectores del litio y el VPA, encontraron que los pacientes tratados con litio de forma crónica o con VPA mostraban volúmenes de PFC subgenual que eran significativamente más altos que los volúmenes de pacientes no tratados, y que no diferían de modo significativo de los de los controles (109). Puede apreciarse que, en contraste con los eutimizantes, el tratamiento crónico de pacientes con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no tenía ningún efecto sobre los volúmenes de la materia

gris. En un estudio más reciente, Drevets y colaboradores han analizado las densidades de las células gliales en pacientes con trastorno del estado de ánimo. A pesar de que los tamaños de la muestra eran bastante pequeños, hicieron la interesante observación de que los pacientes unipolares presentaban densidades de células gliales reducidas mientras que únicamente los pacientes bipolares en tratamiento crónico con litio o VPA mostraban reducciones similares (110). Debe tenerse suficiente precaución en vista del tamaño reducido de la muestra y de la naturaleza transversal de los estudios.

Para investigar los efectos neurotróficos potenciales del litio en humanos de un modo más definitivo, se llevó a cabo un estudio clínico longitudinal utilizando la RME (protón) para cuantificar los niveles de NAA. Se halló que el tratamiento crónico con litio incrementaba la concentración de NAA en el cerebro humano *in vivo* (111). Estos hallazgos aportan apoyo indirecto a la hipótesis de que el litio crónico incrementa la viabilidad/función neuronal en el cerebro humano. Además, se observó una correlación de $\sim 0,97$ entre los incrementos de NAA inducidos por litio y el contenido de la sustancia gris, lo que aporta evidencias para la colocalización de los incrementos regionales específicos de bcl-2 observados en el córtex cerebral de roedores. Estos resultados sugieren que la administración crónica de litio podría no sólo ejercer notables efectos neuroprotectores (demostrados en varios modelos preclínicos), sino también efectos neurotróficos en humanos.

En estudios de seguimiento para los resultados relacionados con el NAA, se postuló que, además del incremento funcional de los marcadores neuroquímicos de viabilidad neuronal, los incrementos inducidos por el litio en la bcl-2 también podrían permitir incrementos en el neurópilo, y así incrementar el volumen de sustancia gris cerebral en pacientes con TB. En esta investigación clínica se examinaron los volúmenes anatómicos cerebrales mediante imágenes de RM tridimensionales de alta resolución y una metodología cuantitativa de segmentación anatómica validada para identificar y cuantificar los diversos componentes por volumen, incluyendo el contenido total de sustancia blanca y gris cerebral. Las medidas se realizaron en la línea basal (sin medicación, después de un mínimo de 14 días de suspensión farmacológica) y se repitieron posteriormente a la administración de litio a dosis terapéuticas durante 4 semanas. Este estudio reveló que la administración crónica de litio incrementa significativamente el contenido total de sustancia gris en el cerebro humano en pacientes con TB (112). No se observaron cambios significativos en el volumen de la materia blanca ni en medidas cuantitativas del contenido acuoso cerebral, proporcionando así importantes evidencias de que los incrementos hallados en el contenido de la materia gris se deben probablemente a efectos neurotróficos en respuesta a cualquier hinchazón celular posible y/o a efectos osmóticos asociados al tratamiento con litio. Se está realizando un análisis granuloso subregional más detallado de estos datos de imágenes del cerebro. El hallazgo relativo al incremento de materia gris ha sido recientemente reproducido en un estudio con RM: Sassi y cols. (113) hallaron que pacientes bipolares tratados con litio mostraban un volumen de materia gris cortical estadísticamente más alto que pacientes bipolares no tratados o sujetos control.

CONCLUSIONES

Un número considerable de datos confirman que los sistemas de neurotransmisión aminérgicos están alterados en el TB, explicando la razón de que se hayan convertido en un objetivo

común en las intervenciones farmacológicas. Sin embargo, las evidencias teóricas y experimentales sugieren que las alteraciones en la regulación de cadenas de señales y en la neuroplasticidad podrían ser factores subyacentes más importante en la fisiopatología del TB. Este concepto está ganando importancia cuando se considera que, para muchos pacientes refractarios con este trastorno, los nuevos fármacos simplemente mimetizan a los fármacos «tradicionales» que directa o indirectamente alteran los niveles de neurotransmisión y los que se unen a los receptores de superficie de las células pueden presentar beneficios limitados (114). Además, la existencia de anomalías en las vías de transducción de señales sugiere que para los pacientes refractarios a medicamentos convencionales, únicamente pueden obtenerse mejores tratamientos cuando el objetivo se centra en los posreceptores (p. ej. CREB/FNDC/MAP cinasa/bcl-2). Actualmente se están investigando estrategias que permitan mejorar la señalización del factor neurotrófico, que podrían ser la base para el desarrollo de nuevos tratamientos esperanzadores para el tratamiento a largo plazo de los TB graves.

World Psychiatry 2003; 3: 136-146

Bibliografía

- Weintraub B. Molecular endocrinology: basic concepts and clinical correlations. New York: Raven Press, 1995.
- Spiegel A. G proteins, receptors, and disease. Totowa: Humana Press, 1998.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990.
- Bowden CL. Towards an integrated biological model of bipolar disorder. In: Young LT, Joffe RT (eds). Bipolar disorder: biological models and their clinical application. New York: Dekker, 1997:235-54.
- Wehr T, Goodwin F. Biological rhythms in manic-depressive illness. In: Wehr T, Goodwin F (eds). Circadian rhythms in psychiatry. Pacific Grove: Boxwood Press, 1983:129-84.
- Ikonomov OC, Manji HK. Molecular mechanisms underlying mood stabilization in manic-depressive illness: the phenotype challenge. *Am J Psychiatry* 1999;156:1506-14.
- Bunney W, Garland-Bunney B. Molecular clock genes in man and lower animals. Possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:335-45.
- Holsboer F. Neuroendocrinology of mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). Psychopharmacology: the fourth generation of progress. New York: Raven Press, 1995:957-69.
- Manji HK, Lenox RH. The nature of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 13):42-57.
- Schatzberg AF, Schildkraut JJ. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). Psychopharmacology: the fourth generation of progress. New York: Raven Press, 1995:911-20.
- Manji H, Potter W. Monoaminergic mechanisms in bipolar disorder. In: Young LT, Joffe RT (eds). Bipolar disorder: biological models and their clinical application. New York: Dekker, 1997: 1-40.
- Young LT, Warsh JJ, Kish SJ et al. Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1994;35:121-7.
- Vawter MP, Freed WJ, Kleinman JE. Neuropathology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48:486-504.
- Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ et al. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:342-5.
- Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L et al. Catechol-O-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase

- gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:23-9.
16. Serretti A, Macciardi F, Verga M et al. Tyrosine hydroxylase gene associated with depressive symptomatology in mood disorder. *Am J Med Genet* 1998;81:127-30.
 17. Maes M, Meltzer H, D'Hondt P et al. Effects of serotonin precursors on the negative feedback effects of glucocorticoids on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:149-67.
 18. Garlow S, Musselman D, Nemeroff C. The neurochemistry of mood disorders. In: Charney DS, Nester EJ, Bunney BS (eds). *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press, 1999:348-64.
 19. Shiah IS, Yatham LN. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: a review of clinical studies. *Bipolar Disord* 2000;2:77-92.
 20. Drevets WC, Frank E, Price JC et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* 1999;46:1375-87.
 21. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ et al. Brain serotonin 1A receptor binding measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:174-80.
 22. Drevets WC, Frank E, Price JC et al. Serotonin type-1A receptor imaging in depression. *Nucl Med Biol* 2000; 27:499-507.
 23. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM et al. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol Psychiatry* 1999;46:212-20.
 24. Hughes JH, Dunne F, Young AH. Effects of acute tryptophan depletion on mood and suicidal ideation in bipolar patients symptomatically stable on lithium. *Br J Psychiatry* 2000;177:447-51.
 25. Quintin P, Benkelfat C, Launay JM et al. Clinical and neurochemical effect of acute tryptophan depletion in unaffected relatives of patients with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 2001;50:184-90.
 26. Sobczak S, Riedel WJ, Booij I et al. Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychol Med* 2002;32:503-15.
 27. Thakore JH, O'Keane V, Dinan TG. d-Fenfluramine-induced prolactin responses in mania: evidence for serotonergic subsensitivity. *Am J Psychiatry* 1996;153:1460-3.
 28. Yatham LN. Prolactin and cortisol responses to fenfluramine challenge in mania. *Biol Psychiatry* 1996;39:285-8.
 29. Yatham LN, Zis AP, Lam RW et al. Sumatriptan-induced growth hormone release in patients with major depression, mania, and normal controls. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:258-63.
 30. Wightman RM, Robinson DL. Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with 'reward'. *J Neurochem* 2002;82:721-35.
 31. Fibiger HC. Dopaminergic-cholinergic interactions in the striatum. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991;45:512.
 32. Willner P, Muscat R, Phillips G. The role of dopamine in rewarded behavior: ability, insight, drive or incentive? *Pol J Pharmacol Pharm* 1991;43:291-300.
 33. Willner P, Scheel-Kruger J (eds). *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. Chichester: Wiley, 1991.
 34. Larmande P, Palisson E, Saikali I et al. Disappearance of akinesia in Parkinson disease during a manic attack. *Rev Neurol* 1993;149:557-8.
 35. Scappa S, Teverbaugh P, Ananth J. Episodic tardive dyskinesia and parkinsonism in bipolar disorder patients. *Can J Psychiatry* 1993;38:633-4.
 36. Anand A, Darnell A, Miller HL et al. Effect of catecholamine depletion on lithium-induced long-term remission of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:972-8.
 37. McTavish SF, McPherson MH, Harmer CJ et al. Antidopaminergic effects of dietary tyrosine depletion in healthy subjects and patients with manic illness. *Br J Psychiatry* 2001;179:356-60.
 38. Zubieta JK, Huguélet P, Ohl LE et al. High vesicular monoamine transporter binding in asymptomatic bipolar I disorder: sex differences and cognitive correlates. *Am J Psychiatry* 2000;157:1619-28.
 39. Zucker M, Weizman A, Harel D et al. Changes in vesicular monoamine transporter (VMAT2) and synaptophysin in rat substantia nigra and prefrontal cortex induced by psychotropic drugs. *Neuropsychobiology* 2001;44:187-91.
 40. Yatham LN, Liddle PF, Shiah IS et al. PET study of [(18)F]6-fluoro-L-dopa uptake in neuroleptic- and mood-stabilizer-naive first-episode nonpsychotic mania: effects of treatment with divalproex sodium. *Am J Psychiatry* 2002;159:768-74.
 41. Janowsky DS, Overstreet DH. The role of acetylcholine mechanisms in mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:945-56.
 42. Sokolski KN, DeMet EM. Pupillary cholinergic sensitivity to pilocarpine increases in manic lithium responders. *Biol Psychiatry* 1999;45:1580-4.
 43. Sokolski KN, DeMet EM. Cholinergic sensitivity predicts severity of mania. *Psychiatry Res* 2000;95:195-200.
 44. Jope RS. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry* 1999;4:117-28.
 45. Lenox R, Manji H. Drugs for treatment of bipolar disorder: lithium. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds). *Textbook of psychopharmacology*, 2nd ed. Washington: American Psychiatric Press, 1998:379-429.
 46. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 2001;62:77-91.
 47. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999;22:105-22.
 48. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:925-35.
 49. Bourne HR, Nicoll R. Molecular machines integrate coincident synaptic signals. *Cell* 1993;72(Suppl.):65-75.
 50. Bhalla US, Iyengar R. Emergent properties of networks of biological signaling pathways. *Science* 1999;283:381-7.
 51. Weng G, Bhalla US, Iyengar R. Complexity in biological signaling systems. *Science* 1999;284:92-6.
 52. Manji HK. G proteins: implications for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1992;149:746-60.
 53. Milligan G, Wakelam M. *G proteins: signal transduction and disease*. San Diego: Academic Press, 1992.
 54. Li P, Andreopoulos S, Warsh J. Signal transduction abnormalities in bipolar affective disorder. In: Reith MEA (ed). *Cerebral signal transduction*. Totowa: Humana Press, 2000:283-312.
 55. Warsh J, Young L, Li P. Guanine nucleotide binding (G) protein disturbances. In: Manji H, Bowden C, Belmaker R (eds). *Bipolar medications: mechanisms of action*. Washington: American Psychiatric Press, 2000:299-329.
 56. Young LT, Li PP, Kish SJ et al. Cerebral cortex Gs alpha protein levels and forskolin-stimulated cyclic AMP formation are increased in bipolar affective disorder. *J Neurochem* 1993;61:890-8.
 57. Manji HK, Chen G, Shimon H et al. Guanine nucleotide-binding proteins in bipolar affective disorder. Effects of long-term lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:135-44.
 58. Mitchell PB, Manji HK, Chen G et al. High levels of Gs alpha in platelets of euthymic patients with bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:218-23.
 59. Spleiss O, van Calker D, Schärer L et al. Abnormal G protein alpha(s)- and alpha(i2)-subunit mRNA expression in bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:512-20.
 60. Wang HY, Friedman E. Effects of lithium on receptor-mediated activation of G proteins in rat brain cortical membranes. *Neuropharmacology* 1999;38:403-14.

61. Ram A, Guedj F, Cravchik A et al. No abnormality in the gene for the G protein stimulatory alpha subunit in patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:44-8.
62. Manji HK, Lenox RH. Signaling: cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;48: 518-30.
63. Manji H, Chen G, Hsiao J et al. Regulation of signal transduction pathways by mood stabilizing agents: implications for the pathophysiology and treatment of bipolar affective disorder. In: Manji H, Bowden C, Belmaker R (eds). *Bipolar medications: mechanisms of action*. Washington: American Psychiatric Press, 2000:129-77.
64. Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science* 1992;258:607-14.
65. Nishizuka Y. Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses. *Faseb J* 1995;9:484-96.
66. Stabel S, Parker PJ. Protein kinase C. *Pharmacol Ther* 1991; 51:71-95.
67. Newton AC: Protein kinase C. Structure, function, and regulation. *J Biol Chem* 1995;270:28495-8.
68. Hahn CG, Friedman E. Abnormalities in protein kinase C signaling and the pathophysiology of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 1999;1:81-6.
69. Friedman E, Hoau Yan W, Levinson D et al. Altered platelet protein kinase C activity in bipolar affective disorder, manic episode. *Biol Psychiatry* 1993;33:520-5.
70. Wang HY, Friedman E. Enhanced protein kinase C activity and translocation in bipolar affective disorder brains. *Biol Psychiatry* 1996;40:568-75.
71. Manji HK, Lenox RH. Protein kinase C signaling in the brain: molecular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 1999;46:1328-51.
72. Conn P, Sweatt J. Protein kinase C in the nervous system. In: Kuo J (ed). *Protein kinase C*. New York: Oxford University Press, 1994:199-235.
73. Couldwell WT, Weiss MH, DeGiorgio CM et al. Clinical and radiographic response in a minority of patients with recurrent malignant gliomas treated with high-dose tamoxifen. *Neurosurgery* 1993;32:485-9.
74. Bebhuk JM, Arfken CL, Dolan-Manji S et al. A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:95-7.
75. Dubovsky SL, Murphy J, Thomas M et al. Abnormal intracellular calcium ion concentration in platelets and lymphocytes of bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1992;149:118-20.
76. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:240-9.
77. Coyle JT, Schwarcz R. Mind glue: implications of glial cell biology for psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:90-3.
78. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002;7(Suppl. 1):S29-34.
79. Manji HK, Chen G. PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol Psychiatry* 2002;7(Suppl. 1):S46-56.
80. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 9):82-96.
81. Manji HK, Quiroz JA, Gould TD. Cellular resilience and neuroplasticity in mood disorders. *Psychiatric Times* 2003(Jan): 55-9.
82. Mesulam MM. Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron* 1999;24:521-9.
83. Watanabe Y, Gould E, Daniels DC et al. Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur J Pharmacol* 1992;222:157-62.
84. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12796-801.
85. Tsai G, Coyle JT. N-acetylaspartate in neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol* 1995;46:531-40.
86. Thome J, Sakai N, Shin K et al. cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J Neurosci* 2000;20:4030-6.
87. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:9104-10.
88. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ et al. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56:131-7.
89. Chen AC, Shirayama Y, Shin KH et al. Expression of the cAMP response element binding protein (CREB) in hippocampus produces an antidepressant effect. *Biol Psychiatry* 2001;49:753-62.
90. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002;22:3251-61.
91. Yuan PX, Huang LD, Jiang YM et al. The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth. *J Biol Chem* 2001;276:31674-83.
92. Chen G, Einat H, Yuan P et al. Evidence for the involvement of the MAP/ERK signaling pathway in mood modulation. *Biol Psychiatry* 2002;51:126S.
93. Chen G, Zeng WZ, Yuan PX et al. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem* 1999;72:879-82.
94. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999;45:1085-98.
95. Chen G, Rajkowska G, Du F et al. Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *J Neurochem* 2000;75:1729-34.
96. Chen RW, Chuang DM. Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity. *J Biol Chem* 1999;274:6039-42.
97. Bruno V, Sortino MA, Scapagnini U et al. Antidegenerative effects of Mg(2+)-valproate in cultured cerebellar neurons. *Funct Neurol* 1995;10:121-30.
98. Mark RJ, Ashford JW, Goodman Y et al. Anticonvulsants attenuate amyloid beta-peptide neurotoxicity, Ca²⁺ deregulation, and cytoskeletal pathology. *Neurobiol Aging* 1995;16:187-98.
99. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 2000;48:740-54.
100. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T et al. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem* 2002;80: 589-97.
101. Chen G, Huang LD, Jiang YM et al. The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. *J Neurochem* 1999;72:1327-30.
102. Gould TD, Manji HK. The wnt signaling pathway in bipolar disorder. *Neuroscientist* 2002;8:187-201.
103. Phiel CJ, Klein PS. Molecular targets of lithium action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:789-813.
104. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93: 8455-9.
105. Skolnick P, Layer RT, Popik P et al. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:23-6.
106. Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy

- metabolism. Relevance to functional brain imaging and to neurodegenerative disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1996;777:380-7.
107. Zarate C, Quiroz J, Payne J et al. Modulators of the glutamatergic system: implications for the development of improved therapeutics in mood disorders. *Psychopharmacol Bull* 2003;36:35-83.
 108. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824-7.
 109. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:813-29.
 110. Bowley MP, Drevets WC, Ongur D et al. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2002;52:404-12.
 111. Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K et al. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry* 2000;48:1-8.
 112. Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB et al. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet* 2000;356:1241-2.
 113. Sassi R, Nicoletti M, Brambilla P et al. Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett* 2002;329:243.
 114. Nestler EJ. Antidepressant treatments in the 21st century. *Biol Psychiatry* 1998;44:526-33

El futuro de las terapias psicológicas para la psicosis

PHILIPPA A. GARETY

Department of Psychology, St. Thomas' Hospital, London SE1 7EK, UK

Cada vez se reconoce más la importancia de las terapias psicológicas en el tratamiento de la psicosis. En los últimos años, han destacado dos estrategias terapéuticas, la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la terapia familiar (TF) entre las que presentan mayor evidencia de eficacia. La base teórica de estos enfoques se describe dentro de una amplia estructura biopsicosocial y de vulnerabilidad-estrés. Se resumen las evidencias sobre su eficacia, basadas en los resultados de las revisiones sistemáticas recientes de la TCC y la TF. Se ha hallado que la TCC reduce los síntomas y que la TF reduce las recaídas, con alguna evidencia de mejoría en otros resultados para ambas estrategias. Se analiza la orientación futura de estas terapias, poniendo especial énfasis en su aplicación en los servicios de atención precoz y en la prevención de recaídas. Se discuten también nuevas aplicaciones prometedoras de estos enfoques, por ejemplo, en el tratamiento para personas con un diagnóstico doble de psicosis y trastorno por abuso de sustancias. Finalmente, se analiza su difusión y formación. Se subraya especialmente la importancia de la integración de las terapias psicológicas dentro de una atención sanitaria integral.

Palabras clave: psicosis, esquizofrenia, terapias psicológicas, terapias familiares, terapia cognitivo-conductual.

Cada vez se acepta más la importancia de las terapias psicológicas en el tratamiento de la psicosis. Existen varias razones para ello. En primer lugar, aunque la medicación antipsicótica ha sido el fundamento principal del tratamiento psiquiátrico y muestra una eficacia considerable, no garantiza un buen resultado, y únicamente resulta parcial o mínimamente efectiva en aproximadamente el 40 % de los casos (1). En segundo lugar, el cumplimiento terapéutico de la medicación antipsicótica es a menudo escaso de forma que más del 70 % de los sujetos no llega a tomar la medicación tal y como se les prescribió (2). En tercer lugar, incluso cuando se toma la medicación antipsicótica a largo plazo, una proporción sustancial de pacientes recae (aproximadamente el 20 % en un año) (3); la probabilidad de que esto suceda estará influenciada por el contexto social, como la naturaleza del ambiente familiar o la experimentación de sucesos vitales (4). Finalmente, aunque la medicación puede mejorar ciertos síntomas, habitualmente no tiene impacto sobre otras preocupaciones o experiencias individuales o relacionadas con la enfermedad y con frecuencia fracasa en remediar otros problemas incapacitantes, especialmente de naturaleza social o cognitiva.

En los últimos años, han surgido dos tratamientos psicológicos como terapias potencialmente efectivas en el tratamiento de personas con esquizofrenia: la «terapia familiar» (TF) y la terapia cognitivo-conductual (TCC) (5). También, particularmente en Estados Unidos, otros dos enfoques han acaparado una importante actividad investigadora: el entrenamiento en habilidades sociales y la reestructuración cognitiva. Recientemente se han revisado de forma sistemática los datos derivados de los ensayos controlados aleatoriamente para estos cuatro enfoques, utilizando técnicas de metanálisis (6,7). En el Reino Unido, se ha desarrollado una guía de tratamiento basada en la evidencia para la esquizofrenia que revisa la eficacia de estos cuatro tratamientos psicológicos junto con otras tres estrategias psicológicas distintas: psicoeducación, terapias psicoanalítica o psicodinámica y *counselling* (8). Cuando se examinan conjuntamente, los resultados indican que la TCC y la TF son más eficaces (5-8). En este artículo se describen y analizan la TCC y la TF; los lectores interesados pueden consultar las evaluaciones detalladas en las referencias citadas.

La razón de la importancia del tratamiento psicológico en la psicosis no deriva únicamente de las limitaciones de la medi-

cación. La definición actual de la psicosis, dentro de un modelo de vulnerabilidad-estrés (9), ofrece un razonamiento positivo para su utilización (10). En este modelo, la psicosis se contempla como multifactorial, y deriva de la interacción de una vulnerabilidad predisponente (de origen biopsicosocial) con estresores ambientales. Los factores de vulnerabilidad incluyen dificultades emocionales, como la baja autoestima y la ansiedad social, sesgos o déficit cognitivos y factores biológicos de origen genético y neuroevolutivos (11). Los estresores, como los acontecimientos vitales estresantes, los ambientes hostiles, el consumo de drogas psicoactivas o el aislamiento social prolongado, afectan tanto a los procesos cognitivos como a los emocionales de la vulnerabilidad individual, causando cambios como ansiedad o depresión, y dificultades en el procesamiento de la información y experiencias anómalas (p. ej., experiencias alucinatorias). Estos cambios son perturbadores y son interpretados activamente por el individuo; las interpretaciones resultantes de los significados de estos cambios para uno mismo y de los desencadenantes dan lugar a los síntomas psicóticos. Posteriormente, procesos similares mantienen la psicosis y, además, la experiencia y las consecuencias de la propia psicosis y de su tratamiento pueden convertirse también en factores de mantenimiento, como la reticencia a tomar medicación o el humor depresivo y la desesperanza.

Llegará a ponerse de manifiesto de qué manera las terapias psicológicas, tanto si se dirigen hacia el modo en que el sujeto interpreta los sucesos y/o las experiencias y las emociones y creencias resultantes (TCC), como a mejorar el entorno y manejo de los miembros de la familia (TF), son adecuados para tratar factores de estrés y vulnerabilidad y pueden por tanto ser beneficiosos para el tratamiento de la psicosis. En este artículo, describiré los enfoques de la TCC y la TF y las pruebas actuales de su eficacia, y abordaré las futuras orientaciones para las terapias psicológicas.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Terapia cognitivo-conductual

La TCC para la psicosis, que se desarrolló principalmente en el Reino Unido durante la pasada década, procede de dos fuen-

tes principales: los modelos de vulnerabilidad-estrés de la psicosis, tal y como se ha señalado anteriormente, y la teoría cognitiva y terapia para trastornos emocionales (p. ej., 12). La TCC toma como aspecto central las experiencias de la psicosis, es decir, los síntomas y los intentos de los individuos para entenderse a ellos mismos. El objetivo principal será ayudar al individuo a llegar a un entendimiento de la psicosis que le sea menos angustiante y trabajar en la prevención de recaídas o en el manejo de cualquier experiencia no deseada y desarrollar una vida tan plena y satisfactoria como sea posible (13).

Los pensamientos, creencias e imágenes experimentadas por las personas son el material principal con el que trabajan los terapeutas (14). La estrategia se basa en gran medida en la terapia cognitiva de Beck y sus colaboradores, tanto en el contenido como en la forma. Por lo que respecta a la forma, se basa en una actitud de colaboración e investigación, animando al individuo a trabajar hacia un nuevo modo de entendimiento. El contenido de la terapia incluye identificar creencias y pensamientos claves, y revisar las evidencias de estas creencias, identificar desviaciones en el pensamiento y relacionar pensamientos con el estado de ánimo y el comportamiento. Se animará a la persona con psicosis a que intenten adoptar nuevas formas de comportarse o de pensar en ejercicios que deberán realizar en casa entre sesiones. Sin embargo, se modifica el enfoque habitual de la terapia cognitivo-conductual para tener en cuenta las necesidades particulares de las personas con psicosis y para adaptarse al modelo cognitivo de la psicosis y al modelo de vulnerabilidad-estrés. Las modificaciones incluyen hacer más largas las primeras fases de la terapia, para ayudar a aquellas personas que puedan ser muy suspicaces o que experimenten dificultades cognitivas, y flexibilizar los intervalos entre terapia, para asegurar que las sesiones terapéuticas no se experimenten como excesivamente estresantes.

La TCC para la psicosis es una terapia estructurada y de duración limitada, a pesar de mostrar una flexibilidad considerable. La mayoría de los estudios utilizan un promedio de alrededor de unas veinte sesiones ofrecidas con una periodicidad semanal o quincenal a lo largo de nueve meses, oscilando entre diez y treinta sesiones a lo largo de tres meses o dos años. La TCC se realiza junto con otros servicios y un tratamiento farmacológico, y forma parte de una atención sanitaria integral, a pesar de que puede ofrecerse a gente que no acude a los diferentes servicios sanitarios o que no toma medicación. Pueden consultarse descripciones más detalladas de la terapia (13,14).

Terapia familiar

La TF también se basa explícitamente en el modelo de vulnerabilidad-estrés de la psicosis. La estrategia deriva del trabajo pionero de Brown, Leff y Vaughn para identificar el papel de los aspectos del entorno emocional familiar (crítica, hostilidad e implicación emocional –habitualmente denominada «emoción expresada») sobre las recaídas (15). Los primeros estudios de TF fueron publicados a principios de 1980 (16,17) y el modelo se ha difundido por todo el mundo durante los veinte años siguientes. La TF se ha dirigido principalmente a reducir el riesgo de recaídas en un individuo vulnerable, mediante la alteración de una posible fuente de estrés: el clima emocional del ambiente familiar. Puede apreciarse que, en este contexto, «familia» incluye a personas que tienen una conexión emocional significativa con la persona con psicosis, como padres, hermanos y parejas.

Este enfoque de la TF está descrito con detalle por Kuipers y colaboradores, quienes especifican cinco presunciones básicas (18):

1. La esquizofrenia se contempla como una enfermedad con origen biológico dentro del modelo de vulnerabilidad-estrés. Los estresores pueden llevar a la enfermedad o a las recaídas.
2. Los familiares se contemplan como aliados inestimables en el cuidado, y la formación de la alianza terapéutica con la familia se considera esencial. No se culpa a las familias pero sí se tienen en cuenta como agentes terapéuticos, para ayudar a los pacientes.
3. Se pone énfasis en la colaboración y en la franqueza. Se discute la información sobre la enfermedad, y los terapeutas y los miembros de la familia, incluyendo el paciente, acuerdan objetivos, prioridades y tareas.
4. Se considera que las familias tienen necesidades y capacidades.
5. La TF se ofrece junto con otras intervenciones, incluyendo el tratamiento farmacológico.

En general, el objetivo de la TF es mejorar el ambiente familiar y reducir las recaídas. Habitualmente incluye varios componentes. Éstos son: provisión de información sobre la psicosis (algunas veces llamada «psicoeducación»), mejora del afrontamiento de la psicosis mediante la identificación de problemas y el acuerdo de soluciones, y ayuda a los miembros de la familia para comunicarse de un modo positivo y marcar límites apropiados dentro de la familia. Existen algunas diferencias en la realización concreta de la TF (6). Algunas TF también se centran más explícitamente en reducir la angustia sufrida por los cuidadores, y menos en los resultados del paciente. En tales casos, las familias pueden atenderse sin que el paciente identificado esté presente o en grupos de familiares. Algunas TF incluyen comunicaciones muy explícitas o habilidades de entrenamiento y, más raramente, algunos principios o métodos psicodinámicos. Existe también una variabilidad considerable en la duración y frecuencia de las TF. Típicamente, las TF tienen una duración de un año, aunque ésta puede variar de unos pocos meses a tres años, con sesiones quincenales o mensuales. En las sesiones familiares generalmente estarán presentes dos terapeutas.

EVIDENCIA DE LA EFICACIA

Terapia cognitivo-conductual

Los primeros ensayos controlados y aleatorizados sobre la TCC se realizaron a principios de los años 90 y la base de evidencias de las investigaciones es pequeña pero está desarrollando con mucha rapidez. Pilling y cols. (6) aportan un meta-análisis de ocho ensayos controlados y aleatorizados. Cuando el National Schizophrenia Guideline Group del Reino Unido actualizó esta revisión, las publicaciones recientes de nuevos ensayos permitieron revisar un total de treinta estudios, incluyendo datos de un total de 1.293 pacientes (8). A todos los pacientes de estos ensayos se les prescribió una medicación antipsicótica y muchos de los ensayos se realizaron con individuos con síntomas de larga duración o que no habían respondido a la medicación. Muchos de los estudios (10) se llevaron a cabo en el Reino Unido, mientras que dos de ellos provenían de USA y uno de Israel.

Síntomas

La revisión de la Guía de la Esquizofrenia halló que la TCC reduce los síntomas, tanto durante el tratamiento como a los 9-12 meses de seguimiento. Este hallazgo se obtuvo al comparar la TCC tanto con el tratamiento convencional como con otras intervenciones psicológicas, como el *counselling* de apoyo.

Recaídas y suicidio

No existen suficientes datos para determinar si la TCC reduce el suicidio, y el número de suicidios que se comunican en total es muy bajo. Tampoco hay datos suficientes para determinar si la TCC reduce las recaídas; sin embargo, se demostró que la TCC de larga duración (más de 3 meses) es efectiva en la reducción de recaídas.

Otros resultados

Se encontró que la TCC mejora el «cumplimiento de la medicación» y el *insight*. Había alguna evidencia de mejoras en el funcionamiento social.

Formas de administrar la terapia

Se halló alguna evidencia de que la TCC de larga duración (mejor de 6-12 meses que inferior a tres meses) y/o de más sesiones (al menos diez sesiones planificadas) era más efectiva en la reducción de síntomas. Los revisores también hallaron que las evidencias eran mayores en el tratamiento de personas con síntomas persistentes que en los tratamientos cortos en la fase aguda del primer episodio de esquizofrenia.

Terapia familiar

Pilling y cols., (6) también aportaron un metanálisis de los datos de 18 ensayos controlados y aleatorizados sobre la TF, con un total de 1.467 pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Los estudios se llevaron a cabo en un amplio conjunto de países, con estudios de hasta dos décadas atrás. El promedio de edad de los pacientes incluidos era de 31,2 años, el 31 % de los cuales eran mujeres, y el promedio de admisiones, aportado en 13 de los ensayos, era de 2,7. Se hallaron resultados diferentes respecto a la eficacia de la TF. Pilling y cols., informaron de recaídas, readmisiones, suicidio, mejorías familiares y cumplimiento de los regímenes farmacológicos. Esta revisión también se utilizó como base para la Guía Nacional de la Esquizofrenia del Reino Unido, cuyos autores actualizaron y realizaron algunos análisis más de los datos (8).

Recaída y readmisión

Se halló de forma clara que la TF reduce las tasas de recaídas durante el tratamiento y seguimiento, hasta 15 meses después de la finalización de la TF. También es efectiva en la reducción de los ingresos hospitalarios durante el tratamiento, pero no cuando la TF ha finalizado. También existen evidencias de que las TF son efectivas para reducir las recaídas, tanto en personas con síntomas persistentes como en las que han recaído recientemente.

Otros resultados

No se hallaron diferencias en las tasas de suicidio entre la TF y los tratamientos controles. Se halló que la TF incrementa el cumplimiento del tratamiento farmacológico cuando se realiza en familias solas o en grupos de familias. No se han hallado datos suficientes que indiquen que la TF reduce los síntomas psicóticos; muchos estudios no aportan ningún dato sobre los síntomas.

Formas de administrar la terapia

La Guía de la Esquizofrenia (8) informa sobre análisis de diferentes formas de administrar la terapia. La evidencia más potente era para la prevención de recaídas con programas de larga duración (6 meses o más) y con un gran número de sesiones (diez o más sesiones planificadas). La evidencia también fue mayor para la prevención de recaídas cuando el usuario del servicio participaba en las sesiones.

Resumen de evidencias

Estas revisiones sistemáticas han demostrado que tanto la TCC como la TF, bajo las condiciones de los ensayos de investigación, son efectivas para ciertos aspectos. Según los datos de estos estudios, la TCC reduce los síntomas y la TF reduce las tasas de recaídas. Los dos enfoques muestran también beneficios para otros aspectos bajo determinadas condiciones: la TCC para *insight*, recaídas, cumplimiento del tratamiento farmacológico y funcionamiento social, y la TF para el cumplimiento del tratamiento farmacológico y para los familiares «encargados del cuidado». Los estudios sobre la TCC se han llevado a cabo predominantemente en el Reino Unido y se basan en individuos con síntomas persistentes, mientras que los estudios de la TF son más internacionales y se basan en personas con síntomas recidivantes y persistentes. Existe todavía un gran tema que está por investigar. Se trata del futuro de estas estrategias de terapias psicológicas, que ahora analizaré con más detalle.

ORIENTACIONES FUTURAS

Intervención precoz

Los datos revisados aquí plantean algunas cuestiones. En primer lugar, está la pregunta de por qué los pacientes mejoran con estos métodos. En la actualidad existe un interés considerable en la identificación precoz y el tratamiento de personas con psicosis. Estimulado por el trabajo pionero de McGorry y colaboradores en Melbourne, Australia, se desarrolló un movimiento en todo el mundo para el establecimiento de servicios para las psicosis de inicio precoz (19). Esto incluye dos elementos: la identificación precoz y el (posible) tratamiento de personas de alto riesgo para el desarrollo de psicosis, y la identificación precoz y el tratamiento de personas que tienen una psicosis diagnosticable. Actualmente, la investigación se basa en las intervenciones con grupos de «alto riesgo», identificados por ser familiares de primer grado de una persona con psicosis y/o por la presencia de síntomas prodrómicos o síntomas psicóticos breves (20). Están en curso varios ensayos sobre la TCC para prevenir la transición hacia psicosis, con o sin dosis bajas de medicación antipsicótica (21-23). Los primeros informes sugieren

que una intervención con TCC, sola o en combinación con la farmacoterapia, puede retrasar o prevenir la transición hacia la psicosis.

En el Reino Unido, los servicios integrales que atienden el primer episodio frecuentemente incorporan terapias psicológicas, habitualmente TCC y TF, junto con farmacoterapia, y otras estrategias psicológicas, como programas laborales y sociales (24,25). Todavía no está claro cuál debería ser el lugar de la TCC y la TF en estos servicios. Por ejemplo, ¿debería ofrecerse alguno o ambos enfoques psicológicos de forma sistemática a todos los pacientes o deberían dirigirse a ciertos grupos, como aquellos con síntomas persistentes o recaídas? La evaluación de estos servicios especializados para las psicosis de inicio precoz se está iniciando, sin que se hayan publicado aún ensayos controlados sobre la atención integral para el primer episodio ni estudios de eficacia de los diferentes componentes del tratamiento. No obstante, existe un número muy pequeño de ensayos publicados (con pocos ensayos controlados y aleatorizados) sobre la TCC o la TF en las psicosis de inicio precoz dentro del contexto de los servicios comunitarios u hospitalarios más habituales. Los que han sido publicados en relación con tratamientos para el primer episodio todavía no han aportado datos positivos muy convincentes. Dos estudios sobre la TCC, uno centrado en los ingresos hospitalarios agudos (26) y otro sobre el seguimiento en la comunidad, donde únicamente algunos participantes recibieron servicios especializados en el primer episodio (27), muestran sólo beneficios modestos y temporales. Sin embargo, nosotros tenemos algunos datos de un estudio piloto con TCC y TF, para pacientes con un primer episodio en una unidad hospitalaria adolescente, que sugieren beneficios claros en términos de reducciones de síntomas con la TCC y mejoras en el funcionamiento social con la TF (28). Otro estudio, que combinaba una estrategia psicológica individual con la TF, tanto en ingresos hospitalarios como en atención comunitaria, no halló claros beneficios en cuanto a reducción de recaídas con la TF (29). Una posible razón para el fracaso en hallar un beneficio específico para la intervención psicológica en estos estudios puede ser la elevada proporción de estos participantes con un primer episodio que mejoran considerablemente con la farmacoterapia y otras intervenciones, teniendo en cuenta además que los beneficios adicionales de las intervenciones psicológicas específicas son relativamente pequeños o sutiles y difíciles de detectar; por otro lado, podría no aportar beneficios adicionales en este estadio para la mayoría de pacientes y, como recurso escaso, debería dirigirse a subgrupos con necesidades específicas. Sin embargo, estamos en las primeras fases de esta investigación y los datos posteriores ayudarán a determinar el lugar que deben ocupar las intervenciones psicológicas en este grupo de pacientes con un primer episodio.

Prevención de recaídas

Un segundo grupo de pacientes a considerar son aquéllos que experimentan recaídas repetidas. Éste contrasta con los pacientes con síntomas persistentes relativamente estables que han sido incluidos en muchos estudios de TCC y de TF; los datos sugieren que estos pacientes con síntomas persistentes mejoran con ambos enfoques, pero con resultados diferentes: reduciendo los síntomas y reduciendo las recaídas, respectivamente. Los pacientes con un alto riesgo de recaídas han sido seleccionados para estudios de TF, pero todavía no se han publicado estudios de TCC con estos grupos. Sin embargo, Gumley y cols., (30) realizaron un estudio en el que hallaron re-

ducciones significativas en las recaídas mediante una intervención de TCC diseñada con este propósito. Esto, junto con la revisión sistemática de las investigaciones que sugieren reducciones de recaídas con la TCC, (8) plantea la cuestión sobre los méritos relativos de la TF y la TCC en la reducción de recaídas.

Otros grupos y objetivos para la intervención

Hay otros subgrupos de pacientes con psicosis para los que las terapias psicológicas pueden ser beneficiosas. Se están desarrollando varias aplicaciones nuevas de estas terapias. Barrowclough y cols. (31) han hallado beneficios de una intervención motivacional combinada -TCC y TF- para el importante grupo de personas con un «diagnóstico doble» (coexistencia de abuso de sustancias y psicosis). En lugar de centrarse en subgrupos específicos, algunas estrategias de la TCC se han centrado con éxito sobre ciertos pronósticos específicos. Por ejemplo, Mueser y cols., (32) han hallado tasas elevadas de traumas y trastornos por estrés traumático (TEPT) en pacientes con psicosis. Posteriormente, han llevado a cabo un enfoque modificado de la TCC para los síntomas de TEPT en personas con psicosis, que ha demostrado ser viable y prometedor. Otros aspectos específicos para los que la TCC se ha mostrado eficaz incluyen el cumplimiento del tratamiento farmacológico (33) y el *insight* (34). Un aspecto más que se está desarrollando es el tratamiento para la baja autoestima y la depresión en la psicosis (28,35,36). En este campo en rápido desarrollo, podemos esperar nuevos resultados en los próximos cinco o diez años de los estudios de tratamiento y de investigación teórica y empírica sobre aspectos relacionados con la psicosis, que darán un impulso para el desarrollo posterior de la TCC y la TF.

Entrenamiento y difusión

En general, la TCC y la TF fueron originalmente desarrolladas por psicólogos clínicos cualificados y psiquiatras, a menudo con considerable experiencia en la práctica clínica, la terapia y la investigación en la psicosis. En los estudios de investigación que han determinado la eficacia, las intervenciones han seguido manuales terapéuticos y la supervisión ha sido típicamente intensiva. Dado que estos enfoques se han difundido más ampliamente, otros profesionales de la salud mental, con diversa formación, han iniciado este trabajo. Se han desarrollado cursos formales de entrenamiento en algunos países, aunque todavía no existe un claro consenso sobre el entrenamiento requerido. Además, existen evidencias de que el entrenamiento solo puede no ser suficiente para asegurar prácticas efectivas (37). En consecuencia, Tarrier ha argumentado que es preciso planificar y evaluar la organización y dirección de servicios de entrenamiento para poder asegurar que el equipo esté adecuadamente entrenado para ofrecer intervenciones terapéuticas sistemáticas. También es importante garantizar que tendrán tiempo para ver a los pacientes regularmente y que recibirán una supervisión experta.

Mientras que la TCC para la psicosis es una estrategia relativamente nueva, que sólo recientemente se está ampliando más allá de los límites de la investigación, la TF se ha establecido como efectiva a lo largo de una década, y los servicios de muchos países han hecho esfuerzos por incorporar la TF en la práctica rutinaria. Ha habido dificultades considerables relacionadas con esto, al menos en el Reino Unido (38). Además de las

dificultades prácticas de realizar las intervenciones con un grupo de familias, en comparación con los individuos, otra dificultad puede ser la naturaleza cambiante de las estructuras familiares en algunos países. En grupos urbanos de los países de Europa del Norte, hay una creciente evidencia de fragmentación de los lazos familiares y elevadas tasas de separación y aislamiento. En uno de los estudios multicéntricos sobre la atención sanitaria a personas con una enfermedad mental grave, entre dos terceras partes y la mitad de los pacientes de los centros del Norte de Europa vivían solos (39). La TF puede ser llevada a cabo con miembros de la familia que no viven juntos si están en contacto, pero no es aplicable cuando el contacto y el cuidado es menor. Por estas razones, en ciertas culturas, las terapias individuales como la TCC pueden ser más prácticas en muchos casos.

CONCLUSIONES

Los datos procedentes de las investigaciones actuales confirman que la TF es efectiva en la reducción de las recaídas en la psicosis y que la TCC es efectiva para la reducción de síntomas. Las investigaciones actuales sugieren otros beneficios y nuevas aplicaciones, y por tanto, probablemente ambas estrategias desempeñarán papeles importantes como psicoterapias para la psicosis en el futuro. Existen muchas áreas potenciales de desarrollo, más notablemente quizás en el tratamiento de abuso de sustancias coexistente y en el campo cada vez más importante de la intervención precoz. No obstante, no deben abandonarse otros objetivos para estos enfoques, como la prevención de recaídas o el tratamiento de la depresión y el trauma. No se prevé, en muchas de sus aplicaciones (excepto quizás con los grupos de «alto riesgo» – ver 40), que estas terapias psicológicas vayan a ser las únicas. Hay otros elementos terapéuticos importantes, la farmacoterapia, por supuesto, pero también la provisión de una serie de programas sobre actividad social, ocio y trabajo. Es probable que la TCC y la TF logren más fácilmente los objetivos de mejoría para los pacientes, de una forma que sea accesible y aceptable, cuando se integren de forma efectiva dentro de los servicios integrales.

World Psychiatry 2003; 3: 147-152

Bibliografía

- Kane JM. Treatment resistant schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl. 9):35-40.
- Scott J. Psychotherapy for schizophrenia: an important addition to medication alone? In: Maj M, Sartorius N (eds). *Schizophrenia*. Chichester: Wiley, 1999:233-5.
- Kane J. Pharmacology of schizophrenia: gaps in our knowledge. In: Maj M, Sartorius N (eds). *Schizophrenia*. Chichester: Wiley 1999:112-4.
- Bebbington PE, Kuipers E. The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia. *Psychol Med* 1994;24:707-18.
- Birchwood M, Spencer E. Psychotherapies for schizophrenia: a review. In: Maj M, Sartorius N (eds). *Schizophrenia*. Chichester: Wiley, 1999:707-18.
- Pilling S, Bebbington P, Kuipers E et al. Psychological treatments in schizophrenia I: meta-analysis of family intervention and cognitive behavioural therapy. *Psychol Med* 2002;32:763-82.
- Pilling S, Bebbington P, Kuipers E et al. Psychological treatments in schizophrenia II: meta-analysis of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med* 2002;32:783-91.
- National Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia guidelines. www.nice.org.uk/clinicalguidelines/schizophrenia, 2002.
- Zubin J, Spring B. Vulnerability - A new view on schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977;86:103-77.
- Garety PA, Kuipers E, Fowler D et al. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med* 2001;31:189-95.
- Bramon E, Kelly J, van Os J et al. The cascade of increasingly deviant development that culminates in the onset of schizophrenia. *Neurosci News* 2001;4:5-19.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF et al. *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford, 1979.
- Fowler D, Garety P, Kuipers E. *Cognitive behaviour therapy for people with psychosis*. Chichester: Wiley, 1995.
- Garety PA, Fowler D, Kuipers E. Cognitive behavioural therapy for medication-resistant symptoms. *Schizophr Bull* 2000;26:73-86.
- Vaughn CE, Leff JP. The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness, a comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. *Br J Psychiatry* 1976;129:125-37.
- Leff J, Kuipers L, Berkowitz R et al. A controlled trial of social interventions in the families of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1982;141:121-34.
- Falloon IRH, Boyd JL, McGill CW et al. Family management in the prevention of the exacerbation of schizophrenia: clinical outcome of a two-year longitudinal study. *N Engl J Med* 1982;306:1437-40.
- Kuipers L, Leff J, Lam D. *Family work for schizophrenia - A practical guide*. London: Gaskell, 1992.
- Edwards J, McGorry P. Implementing early intervention in psychosis. London: Dunitz, 2002.
- Yung AR, Phillips LJ, McGorry P et al. The prediction of psychosis: a step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998;172(Suppl. 33):14-20.
- McGorry PD, Yung A, Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr Res* 2001;51:17-29.
- Morrison AP, Bentall RP, French P et al. A randomised controlled trial of early detection and cognitive therapy for preventing transition to psychosis in high risk individuals: study design and interim analysis of transition rate and psychological risk factors. *Br J Psychiatry* (in press).
- Rosen JL, Woods SW, Miller TJ et al. Prospective observations of emerging psychosis. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:133-41.
- Birchwood M, Fowler D, Jackson C. *Early intervention in psychosis: a guide to concepts, evidence and interventions*. Chichester: Wiley, 2000.
- Garety PA, Jolley S. Early intervention in psychosis. *Psychiatr Bull* 2000;24:321-3.
- Lewis S, Tarrier N, Haddock G et al. Randomised controlled trial of cognitive-behaviour therapy in early schizophrenia: acute phase outcomes. *Br J Psychiatry* 2002;181(Suppl. 43):91-7.
- Jackson H, McGorry P, Henry L et al. Cognitively oriented psychotherapy for early psychosis (COPE): a 1-year follow-up. *Br J Clin Psychol* 2001;40:57-70.
- Corrigan R, Browning S. Psychological interventions for adolescent psychosis (PIFAP). *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(Suppl. 413):88.
- Linszen DH, Dingemans PM, Scholte WF et al. Treatment, expressed emotion and relapse in recent onset schizophrenic disorders. *Psychol Med* 1996;26:333-42.
- Gumley A, O'Grady M, McNay L et al. Early intervention for relapse in schizophrenia: results of a 12-month randomised controlled trial of cognitive behavioural therapy. *Psychol Med* (in press).
- Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N et al. Randomised controlled trial of motivational interviewing and cognitive behavioural intervention for schizophrenia patients with associated drug or alcohol misuse. *Am J Psychiatry* (in press).

32. Mueser KT, Salyers MP, Rosenberg SD et al. Psychometric evaluation of trauma and posttraumatic stress disorder assessments in persons with severe mental illness. *Psychol Assess* 2001;13:110-7.
33. Kemp R, Hayward P, Applewhaite G et al. Compliance therapy in psychotic patients: randomised controlled trial. *Br Med J* 1996; 312:312-49.
34. Turkington D, Kingdon D, Turner T. Effectiveness of a brief cognitive-behavioural therapy intervention in the treatment of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2002;180:523-7.
35. Lecomte T, Cyr M, Lesage AD et al. Efficacy of a self-esteem module in the empowerment of individuals with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:406-13.
36. Iqbal Z., Birchwood M, Chadwick P et al. Cognitive approach to depression and suicidal thinking in psychosis. 2. Testing the validity of a social ranking model. *Br J Psychiatry* 2000;177:522-8.
37. Tarrrier N, Barrowclough C, Haddock G et al. The dissemination of innovative cognitive-behavioural psychosocial treatments for schizophrenia. *J Ment Health* 1999;8:569-82.
38. Fadden G. Implementation of family interventions in routine clinical practice following staff training programs: a major cause for concern. *J Ment Health* 1997;6:599-612.
39. Becker T, Knapp M, Knudsen HC et al. The EPSILON study - A study of care for people with schizophrenia in five European centres. *World Psychiatry* 2002;1:45-7.
40. Bentall RP, Morrison AP. More harm than good: the case against using antipsychotic drugs to prevent severe mental illness. *J Ment Health* 2002;11:351-6.

Psiquiatría y atención primaria

DAVID GOLDBERG

Institute of Psychiatry, King's College, London

Actualmente se reconoce de forma casi general que la atención primaria es el lugar donde acuden las personas con problemas de salud mental para solicitar ayuda. No obstante, el ritmo con el que el sistema sanitario se ha ido adaptando a esta realidad varía enormemente de un país a otro, dependiendo de los recursos destinados a los servicios de salud mental, del modo en que los médicos de atención primaria han organizado su práctica y de la inercia del sistema. En este artículo se presentan varios modelos de países desarrollados y en vías de desarrollo y tratamos brevemente la aplicación de la formación a los trabajadores sociales.

Palabras clave: atención primaria, internistas, equipos comunitarios de salud mental, ayudantes de sanidad multiuso, formación.

El abandono del uso de los hospitales psiquiátricos para recluir a los enfermos mentales se ha realizado, al menos en parte, gracias a los impulsos humanitarios, pero parcialmente también por necesidades económicas. Los países en vías de desarrollo, con una población envejecida y las demandas de una medicina de alta tecnología, han cerrado los grandes hospitales para los enfermos mentales y los hospitales para subnormales; los países en desarrollo, en los que se ha tomado conciencia de que los servicios médicos básicos no eran accesibles a gran parte de la población rural, han desarrollado alternativas sanitarias en la comunidad como un modo de proveer servicios para las enfermedades mentales básicas. El gran hospital de salud mental en la capital, que existía desde tiempos coloniales, parece ahora una manera ineficaz para lograr esto.

Sean cuales sean las razones, los resultados son los mismos. El incremento de la atención sanitaria de aquéllos que presentan trastornos mentales graves ha recaído en los médicos de atención primaria. Pero existe también otra razón importante que explica por qué esto ha sido así. La sobrecarga de la sanidad pública en una población con trastornos comunes excede de lejos a la de los trastornos mentales graves, aunque ello sólo se ha observado de forma amplia en los últimos 50 años (1).

No obstante, el ritmo al que han ocurrido algunos cambios varía enormemente de un país a otro, y esta variación está determinada en parte por la cantidad de recursos dedicados a los servicios de salud mental, en parte por el modo en el que los médicos de atención primaria han organizado su práctica y, obviamente también, por la inercia en cualquier sistema profesional.

CAMBIOS EN EL REINO UNIDO

Hace cincuenta años, muchos médicos de atención primaria trabajaban por su cuenta, normalmente ayudados por recepcionistas/secretarios a media jornada.

Actualmente, los médicos trabajan en grupos de seis a ocho personas, ayudados por muchos otros equipos: enfermeras en prácticas, enfermeras de distrito, auxiliares sanitarios, recepcionistas y jefes médicos.

Hoy en día, el gobierno contempla la atención primaria como la pieza clave de los gastos en salud, y gran parte del dinero para el cuidado de la salud se da a grupos de entre 40 y 60 médicos de atención primaria llamados «atención primaria de referencia» (APR, «*primary care trusts*»). A estos equipos se les ha dado gran parte de los recursos para el cuidado de la salud de las poblaciones registradas a ellos. Deben pagar por todos los servicios en atención primaria, al igual que por la atención hospitalaria y la atención en la salud mental en representación de sus pacientes.

Sin embargo, incluso antes de que acontecieran estos cambios fundamentales en la financiación, los servicios de salud mental trabajaban más en equipo de lo que previamente lo hicieron con la atención primaria, y los pacientes de la comunidad con una enfermedad mental crónica grave hubieran tenido su atención sanitaria compartida entre los equipos de salud mental (ESM) y los servicios de atención primaria.

Desde 1984, Strathdee y Williams (2) describieron el hecho de que el 19 % de los psiquiatras habían creado consultorios de atención primaria como «un nuevo servicio que cecía en silencio», y hacia el año siguiente Pullen y Yellowlees demostraron que el 50 % de los psiquiatras escoceses hicieron lo mismo. Más re-

cientemente, Gask y cols. (3) describieron cuatro modos principales de relación entre los psiquiatras y los internistas (I) en tales clínicas, y también describieron los vínculos con las enfermeras comunitarias, los psicólogos clínicos y los trabajadores sociales en atención primaria. El primero consiste en una relación cercana con el ESM, con un único punto de referencia relacionado con la atención primaria y una integración mucho más próxima de los servicios entre ellos. El segundo es el modelo de «pacientes no internados». El tercero es el vínculo de varios miembros del ESM con la atención primaria. Finalmente, el modelo de interconsulta ha permitido que los psiquiatras pudieran considerar los casos difíciles junto con miembros del equipo de atención primaria y, en algunas ocasiones, visitar conjuntamente a los pacientes, aunque éstos permaneciesen con el equipo de atención primaria.

Jackson y cols. (4) describieron de qué manera los servicios pueden relacionarse directamente con la atención primaria, y llevaron a cabo un análisis de costes-beneficios, mostrando que la satisfacción del paciente era mayor en estos servicios y que el coste principal por caso era menor. Sin embargo, el nuevo servicio dio lugar a un incremento de cuatro veces el número de pacientes con trastornos mentales comunes que recibían tratamiento, por eso el coste en general del nuevo servicio fue el mismo (5).

El ESM convencional se relaciona con la atención primaria de un modo insatisfactorio, desde que los nuevos pacientes se asignan a las enfermeras comunitarias en función de cuál es la enfermera que tiene un menor número de casos, sin tener en cuenta el grado de experiencia que el nuevo paciente requiere de la enfermera. Esto suele redundar en un sistema

en el que cada enfermera comunitaria se encarga de un grupo de pacientes que están bajo el cuidado de muchos internistas diferentes, por eso es difícil de mantener una colaboración estrecha entre el internista y la enfermera.

Goldbert y Gournay (6) argumentaron que muchos trastornos mentales podrían tratarse desde la atención primaria, de modo que los trastornos mentales graves (esquizofrenia, enfermedad bipolar y demencia) estarían bajo el cuidado de los servicios de salud mental con un plan de «atención compartida», y los otros trastornos mentales podrían tratarse en servicios de atención primaria, a menos que no respondieran al tratamiento del internista. Se ha sugerido que todos los pacientes gravemente enfermos bajo el cuidado de internistas particulares podrían, en la medida de lo posible, ser atendidos por el mismo profesional de la salud mental, quien además debería actuar como «trabajador de enlace» entre ambos servicios. Sería responsabilidad de este trabajador actuar como portador de la información entre ambos servicios, y ser el responsable de mantener la planificación compartida actualizada.

En este contexto cambiante el Royal College of Psychiatrists (7) realizó una encuesta sobre los APR y los fondos de salud mental, preguntando en qué medida estaban trabajando conjuntamente, y de qué modo veían el desarrollo de los servicios en el futuro. Esto reveló que sobre el 68 % de los APR tenían «planes de atención compartida», y que un 84 % de los internistas participaba en estos planes. Se diseñó un plan de atención compartida para cada paciente con un trastorno mental grave (esquizofrenia, enfermedad bipolar o demencia) tratado por el ESM que se acuerda entre los dos servicios. Éste señala –entre otros aspectos– el diagnóstico, el plan de tratamiento, los fármacos prescritos y la persona que las prescribe, fármacos alternativos, síntomas probables de recaídas y nombre e información para localizar al «trabajador clave» (o trabajador de enlace) del ESM.

Cabe destacar que, de los 59 APR que realizaron la encuesta, el 11% había alterado su práctica para adaptarla al modelo de trabajo con un solo trabajador «de enlace» para cada internista. De éstos, el 91 % estaba satisfecho con la colaboración, en comparación con únicamente el 54 % de los que seguían con los planes tradicionales (con un valor *p* de Fisher de 0,038).

El hallazgo más llamativo de la encuesta fue que más del 90 % de los servicios de APR y de los proveedores de salud mental pronosticaron que, en el futuro,

la atención sistemática de los casos bien controlados de esquizofrenia y de trastorno bipolar pasarían por los servicios de atención primaria, con la asistencia complementaria de los servicios de salud mental sólo cuando fuera necesaria.

La colaboración próxima entre los dos servicios podría conllevar ventajas a los pacientes, al equipo de atención primaria y al equipo de salud mental. En un estudio, los pacientes mostraron una mayor satisfacción con el servicio de atención primaria en comparación con los controles visitados en un hospital, los internistas recibieron ayuda para proveer tratamientos especializados a aquellos pacientes que no respondían al primer tratamiento y el equipo de salud mental pudo acceder a un amplio rango de pacientes, más allá de los pacientes psicóticos peligrosos y perturbados que podían formar el grueso de la rutina de los remitidos para los servicios especializados (5). Algunos estudios han hallado una reducción en las tasas de ingresos hospitalarios en los pacientes psiquiátricos como resultado de esta relación entre servicios (8,9), pero otros no han hallado este efecto (4,10).

Otro modo de mejorar la colaboración entre los dos servicios incluye los registros compartidos (11). Éstos incluyen a todos los pacientes que reciben fármacos de forma prolongada y a aquéllos que presentan trastornos mentales graves utilizan referencias electrónicas y transfieren la información entre los dos servicios.

MODELOS DE COLABORACIÓN ENTRE ATENCIÓN PRIMARIA Y LOS SERVICIOS DE SALUD MENTAL

Cuando la práctica de grupo es la norma

En algunos países, como Suecia, Dinamarca y el Reino Unido, y en organizaciones para el mantenimiento de la salud en Estados Unidos, los médicos trabajan en grupo acompañados de muchos tipos de trabajadores de la atención primaria; éstos incluyen enfermeras en prácticas, jefes médicos y otros técnicos de la salud que varían de un lugar a otro.

En estos países, donde hay un menor número de cirujanos en servicio, se hace necesario que los profesionales de salud mental trabajen en colaboración con los trabajadores de la atención primaria. Por tanto, no sólo los psiquiatras y los psicólogos clínicos sino también las enfermeras psiquiátricas comunitarias ofrecen dispensarios como parte de los servicios de la atención primaria. Estas situaciones

son posibles porque un servicio de salud mental comunitario (SSMC) concreto ofrece un número pequeño de servicios en el área sobre la que trabaja.

Además, los servicios estrechamente integrados han sido descritos por Kates y cols. en Canadá (12), y los beneficios de la estrecha colaboración han sido presentados por Katon y cols. (13) en una organización para el mantenimiento de la salud en Seattle. La integración de los servicios sólo se mostró eficaz en los casos más graves de depresión, y la atención sanitaria del internista fue eficaz para el tratamiento de la depresión moderada. Schulberg y cols. han hallado verdaderas ventajas del tratamiento realizado por los psiquiatras, aunque sólo en un grupo seleccionado de pacientes y con un tratamiento psiquiátrico más intenso (14).

Simon (15) ha descrito varias maneras con las que los psiquiatras pueden complementar el trabajo de los médicos de atención primaria, y defiende una «dosis mínima efectiva» de intervención psiquiátrica dirigida a los casos más difíciles.

En Irán, existe un modelo completamente diferente de colaboración en el que se da un servicio escalonado bajo supervisión de la atención primaria, con responsabilidades tanto sobre los trastornos mentales como los físicos. Estos lugares se llaman «casas de salud», y los trabajadores sanitarios diferencian entre las personas con trastornos mentales frecuentes (denominados enfermedades mentales menores), trastornos mentales importantes, retraso mental y epilepsia; también realizan reconocimiento de las condiciones estresantes relacionadas y utilizan métodos simples de reducción del estrés. Asimismo, derivan casos a los centros de salud mental, y realizan el seguimiento de los casos que reciben tratamiento en estas casas de la salud (16).

Cuando la práctica en solitario es la norma

Como contraste, el trabajo de colaboración es más difícil en los países donde los médicos trabajan por su cuenta, normalmente acompañados únicamente por un recepcionista, puesto que son demasiados para que el SSMC se relacione directamente con todos ellos. En países como Francia, Alemania y en la mayor parte de Estados Unidos, los servicios de atención primaria y los SSMC son servicios prácticamente independientes, que se relacionan entre sí por medio de derivaciones formales.

Gersons (17), por ejemplo, ha escrito sobre la relación intrínsecamente compe-

titiva en la práctica de salud mental y familiar, puesto que para recibir los honorarios compiten en el mismo mercado. Balestrieri y cols. (18) hallaron que los tratamientos en la salud mental sólo producen unos resultados que son un 10 % mejores que los que se obtienen en la atención primaria, concluyendo que «no es sorprendente que varios internistas duden de la necesidad de un entrenamiento especial para los psiquiatras o de la necesidad de incrementar sus derivaciones al sistema de salud mental».

No obstante, en algunos países con médicos que predominantemente trabajan solos, se observa en la actualidad una tendencia hacia la colaboración, que puede tener diferentes formas. En Warnambool, en Victoria, Australia, los ESM atienden únicamente a pacientes que están ingresados en la unidad hospitalaria. Todos los tratamientos médicos están bajo la supervisión del internista; de modo que el quipo de salud mental únicamente está implicado en las intervenciones psicológicas y sociales, siempre con el objetivo de hacer al individuo independiente del servicio; por eso, cualquier tratamiento está bajo la responsabilidad del internista. Predominantemente ven a los pacientes de una parte rural de Australia, y los internistas se consideran intensamente implicados en el servicio.

En Boloña, Italia, debido a que los internistas suelen trabajar solos, no fue posible introducir las prácticas descritas en la sección anterior; en su lugar, el SSMC ha creado servicios de enlace de atención primaria (SEAP), que se basan en los ESM y cuentan con un equipo de dos psiquiatras y un psicólogo, quienes proporcionan a los internistas un detallado informe escrito sobre los pacientes remitidos. Las intervenciones de atención compartidas incluyen el inicio de tratamientos farmacológicos, la provisión, cuando sea necesario, de psicoterapia a corto plazo y la disponibilidad de un servicio telefónico de contacto (19). Se llevan a cabo encuentros regulares con el internista respecto a las mejoras del servicio, y se realizan cursos de educación continua. Muchos pacientes mejoraban a los 6 meses de seguimiento, la asistencia a las consultas de los internistas tendían a disminuir y el 93 % de los internistas mostraba una satisfacción moderada o elevada con el servicio.

Los países en vías de desarrollo

La era colonial dejó a muchos países en vías de desarrollo únicamente con un

pequeño número de psiquiatras indígenas principalmente concentrados en la capital de la ciudad, y a menudo dotados con un único hospital de salud mental. Tales servicios dejaron a la mayoría de la población sin acceso a ningún tipo de servicio de salud mental; de modo que estaba claro que era necesario realizar otro modelo para la provisión de servicios. La Organización Mundial de la Salud (OMS) instaló tales servicios en hospitales de medicina general en cuatro países en vías de desarrollo, con el entrenamiento de médicos y trabajadores sanitarios en habilidades de salud mental básicas, y con el apoyo de psiquiatras locales interesados (20).

La cantidad de psiquiatras en los países en vías de desarrollo es mucho menor que en los países desarrollados (típicamente por debajo del 0,4/100.000 frente a 9-25/100.000[21]), y ello implica que la atención primaria debe ser el principal proveedor de la atención en salud mental para todos los tipos de trastornos. No obstante, muchos países en vías de desarrollo no sólo disponen de pocos psiquiatras, sino que también disponen de pocos médicos. Esta escasez es especialmente importante en muchos países africanos, en algunos países del este de la región Mediterránea, y en algunos países de América del Sur (22).

Esto ha significado que muchos países –por ejemplo, Tanzania (23)– han considerado necesario entrenar a un cuadro de médicos auxiliares para llevar a cabo la atención primaria. Gran parte de la carga adicional de salud mental en muchos países en vías de desarrollo está siendo llevada por ayudantes sanitarios multivalentes (ASM), que cumplen la función de los enfermeros psiquiátricos ambulatorios del mundo desarrollado, aunque con muchas otras funciones en la salud general.

Poco después de que la OMS pusiera en marcha su primer proyecto piloto, Wig y cols. (24) propusieron un modelo general que se introdujo en muchos lugares con recursos limitados, y donde gran parte de la población carece o tiene poco acceso a los servicios psiquiátricos (25).

Inevitablemente, el modelo se ha adaptado en función de la realidad de los servicios locales, la disponibilidad de agentes farmacológicos y la sobrecarga de la salud pública existente en cada país. Wang y cols. (26) describen un sistema en una área rural de China, con «ayudantes sanitarios del pueblo» a un nivel local que remiten los pacientes a los médicos oficiales de las clínicas locales, con total supervisión del hospital del país. Los servicios en América del Sur están descritos

por Levav y cols. (27) y los servicios brasileños están descritos por Iacoponi y cols. (28).

Tanto en India como en Pakistán, los servicios de atención primaria en salud mental se proporcionan en cada aldea, pero ambos gobiernos han producido planes multifásicos para la eventual provisión de los servicios de salud mental a la mayor parte de su vasta población. En India, Murthy (29) describió que la tarea principal consiste en implantar SSMC de distritos para proporcionar cobertura y atención para otros médicos del campo, apoyados por unidades psiquiátricas pequeñas en el hospital local general.

En Pakistán, Mubbashar (25,30) describe un sistema bien desarrollado y altamente ambicioso apoyado por iniciativas formativas importantes. Éstas se extienden más allá de la necesidad básica de los médicos y los ayudantes sanitarios multivalentes, proporcionando formación a las ayudantes sanitarias, a los curanderos religiosos locales y a los médicos de la salud pública. Algo similar ocurre en Irán, las ayudantes sanitarias tienen un amplio papel dentro de la salud mental y general, y cada una tiene a su cargo 100 familias locales a las que visitan anualmente en sus casas, conocidas como «casas sanitarias». Tienen la formación suficiente para saber cuando remitir los casos a la unidad local sanitaria, donde existe un equipo más experimentado para ofrecer tratamientos. El servicio de salud mental también está bien extendido en las escuelas, y la investigación ha demostrado la efectividad de este modelo (31). Los casos de salud mental que se encuentran en la parte rural de Pakistán son tratados por los ayudantes sanitarios multivalentes en sus visitas casa por casa, y por los curanderos religiosos locales. También prestan su ayuda los administradores de la salud pública y los mullahs locales.

PROGRAMA DE FORMACIÓN DE LA WPS PARA LA DEPRESIÓN

La World Psychiatric Association (WPS) ha producido un conjunto de programas de formación sobre la depresión (8), y recientemente ha añadido un paquete de aprendizaje de habilidades para los internistas y los médicos. En él se utilizan cintas de vídeo para modelar comportamientos deseables utilizando internistas reales y «pacientes» actores. Las cintas de vídeo se acompañan de comentarios explicativos, y de juegos de roles, en los que los internistas tienen oportunidad de ensayar los comportamientos que han vis-

to en la cinta. Las cintas suministradas fueron realizadas por internistas en Manchester y Londres y se centran en la depresión, síntomas somáticos inexplicados, psicosis, fatiga crónica y demencia. El objetivo es que los profesores de otros países puedan hacer sus propias cintas, en el idioma de su propio país.

Grupo virtual

Se han seleccionado profesores de 13 países para formar un «grupo virtual», que se comunica mediante e-mail. Se encuentran en Australia, Austria, Dinamarca, Holanda, India, Italia, Pakistán, Rumanía, la Federación Rusa, Singapur, España, Estados Unidos y Reino Unido. El objetivo es descubrir las características de los cambios relacionados con los servicios de salud mental de cada país. Se pidió a los profesores que dieran detalles del funcionamiento de los servicios sanitarios y de atención primaria de cada país, y en particular que señalaran si los casos de siete trastornos mentales frecuentes podrían ser tratados desde la atención primaria o deberían ser remitidos a los servicios de salud mental.

En 11 de estos países los servicios de salud mental eran públicos, pero en Australia y en Estados Unidos solamente se da un reembolso parcial de honorarios.

La atención compartida entre diferentes servicios de salud mental, descrita por el 68 % de los equipos de atención primaria del Reino Unido, se refirió como presente «algunas veces» en Australia, Holanda y España; y en Dinamarca y en Estados Unidos, se refirió como rara o ausente.

Fue evidente que el equipo de salud mental trabaja directamente en la atención primaria en muchos lugares diferentes: únicamente Austria, Italia, Rumanía, Rusia, Singapur, España y algunos de los encuestados daneses informaron que tales prácticas no tienen lugar en su país. Los psiquiatras trabajan en atención primaria en Australia, Holanda, España, Estados Unidos, Reino Unido y en algunos servicios daneses; los psicólogos de Australia, Holanda, Pakistán, Estados Unidos y Reino Unido; los enfermeros psiquiátricos en Holanda, India, Rusia, Singapur, los Estados Unidos y el Reino Unido.

Las visitas a domicilio por parte del personal de salud mental a petición del internista no se producían en India ni en algunos servicios de Australia y de Estados Unidos. En el resto de zonas si se realizaban, normalmente a cargo de enfermeras psiquiátricas y comunitarias; porque en

Singapur y en España únicamente realizaban este servicio las enfermeras.

Se preguntó a los encuestados si siete trastornos diferentes se trataban habitualmente desde la atención primaria, o si eran sistemáticamente remitidos a los servicios de salud mental. Los siete trastornos eran episodios agudos de depresión, depresión que no ha respondido al tratamiento de primera línea, enfermedad fóbica, psicosis aguda, esquizofrenia crónica, trastorno bipolar crónico en estado de estabilidad clínica y dependencia de drogas.

Hubo un acuerdo general, en todos los países, respecto a que los nuevos casos de psicosis aguda, los casos de dependencia a drogas y la depresión resistente al tratamiento debían remitirse a los servicios de salud mental. En todos sitios, excepto en la Federación Rusa y en Rumanía, los episodios agudos de depresión se trataban en atención primaria.

Sin embargo, aquí termina la similitud. Los casos de enfermedad fóbica y de trastorno bipolar en remisión son tratados desde la atención primaria en cinco de los países, y los casos de esquizofrenia en remisión son tratados en la atención primaria del Reino Unido, Austria, Pakistán, España y en algunos servicios de Estados Unidos, Dinamarca y Australia. Aunque algunos de los informadores han descrito un panorama excesivamente optimista, parece claro que el Reino Unido no está solo en la transferencia de la atención sistemática de los pacientes crónicos a la atención primaria.

COMENTARIOS FINALES

Actualmente, existe un reconocimiento casi general de que la atención primaria es el lugar en el que las personas con trastornos mentales acuden en primer lugar para pedir ayuda, y también se acepta que incluso en los trastornos físicos, el tratamiento psicológico de la angustia es un componente importante del tratamiento. Muchas facultades de medicina del mundo no aportan suficiente formación a los futuros médicos en el manejo de los trastornos mentales frecuentes y leves, y prefieren destacar los trastornos mentales más raros. Los que se inician en las prácticas médicas generales tienen además la necesidad de una formación complementaria, y la rapidez con la que el grupo virtual adquiere miembros entusiastas es testimonio de esta necesidad.

Como ya se ha subrayado, la formación necesita dirigirse a otros profesionales además de los médicos, y extenderse a las enfermeras comunitarias y a los ayudan-

tes sociales en los países desarrollados, y hacia los ayudantes sanitarios multivalentes y los trabajadores sanitarios de varios países en vías de desarrollo. La necesidad es grande, pero está escasamente cubierta por la provisión de libros de texto basados en conferencias didácticas, porque las habilidades clínicas no se aprenden tampoco de este modo. Afortunadamente, los nuevos métodos de enseñanza pueden aportar demostraciones de las habilidades clínicas seguidas de sesiones prácticas y de juegos de roles. Otros métodos –como pedir a un médico que actúe como su paciente más difícil, y buscar a otro médico para que lo entreviste delante de la clase– son también muy efectivos.

Las perspectivas para el paciente mentalmente enfermo han cambiado casi por completo durante los últimos 50 años, con la aparición de intervenciones psicológicas más efectivas, así como de fármacos más potentes y menos tóxicos. Los servicios sanitarios están incorporando lentamente métodos de enseñanza más efectivos, y ensanchando su campo de acción más allá de sus márgenes. Estos cambios, acompañados por la gran disponibilidad de los manuales de autoayuda, y la existencia de grupos y organizaciones no gubernamentales que apoyan la atención a la salud mental, ofrecen un futuro de esperanzas sin precedentes en la intervención sobre los trastornos mentales. Y la esperanza es probablemente el más importante de los ingredientes terapéuticos.

World Psychiatry 2003; 3: 153-157

Bibliografía

1. Goldberg DP, Huxley PJ. Common mental disorders. A biosocial model. London: Routledge, 1992.
2. Strathdee G, Williams P. A survey of psychiatrists in primary care settings: the silent growth of a new service. *Br J Psychiatry* 1984;34:615-8.
3. Gask L, Sibbald B, Creed F. Evaluating models at the interface between mental health services and primary care. *Br J Psychiatry* 1997;170:6-11.
4. Jackson G, Gater R, Goldberg D et al. A new community mental health team based in primary care. *Br J Psychiatry* 1993;162:375-84.
5. Goldberg DP, Jackson G, Gater R et al. The treatment of common mental disorders by a community team based in primary care: a cost effectiveness study. *Psychol Med* 1996;26:487-92.
6. Hansen V. Psychiatric services within primary care. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:121-8.

7. Tyrer P, Sievewright N, Wollerton J. General practice psychiatric clinics: impact on psychiatric services. *Br J Psychiatry* 1984;145:15-9.
8. Lawrence R, Copas J, Coloper P. Community care: does it reduce the need for psychiatric beds? *Br J Psychiatry* 1990; 159:334-40.
9. Strathdee G, Jenkins R. Purchasing mental health care for primary care. In: Thornicroft G, Strathdee G (eds). *Commissioning mental health services*. London: HMSO, 1996:71-3.
10. Goldberg DP, Gournay K. The general practitioner, the psychiatrist and the burden of mental health care. *Maudsley Discussion Paper No.1*. London: Institute of Psychiatry, 1997.
11. Rajagopal S, Goldberg D, Nikolaou V. The current relationship between mental health services and primary care services in England and Wales. *Primary Care Psychiatry* (in press).
12. Kates N, Craven M, Crustolo A et al. Integrating mental health services within primary care. A Canadian program. *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19:324-32.
13. Katon W, Robinson P, Von Korff M et al. A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:924-32.
14. Schulberg H, Block M, Madonia M et al. Treating major depression in primary care practice: 8 month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:913-9.
15. Simon G. The contribution of psychiatrists to management in primary care. In: Tansella M, Thornicroft G (eds). *Common mental disorders in primary care*. London: Routledge, 1999:105-15.
16. Mohit A. Mental health in Tehran in the context of the national mental health programme of Iran. In: Goldberg D, Thornicroft G (eds). *Mental health in our future cities*. Maudsley Monograph No 12. Hove: Psychology Press, 1998: 217-38.
17. Gersons B. The competitive relationship between mental health services and family practice. In: Goldberg D, Tantam D (eds). *The public health impact of mental disorder*. Bern: Hogrefe-Huber, 1990: 214-20.
18. Balestrieri M, Williams P, Wilkinson G. Specialist mental health treatment in general practice: a meta-analysis. *Psychol Med* 1988;18:711-17.
19. Berardi D, Menchetti M, Dragani A et al. The Bologna primary care liaison service: first year evaluation. *Commun Ment Health J* 2002;6:439-45.
20. Harding T, Arango M, Baltazar J. Mental disorders in primary care: a study of their frequency and diagnosis in four developing countries. *Psychol Med* 1980;10:231-41.
21. World Health Organisation. *Atlas: country profiles on mental health resources*. Geneva: World Health Organisation, 2001.
22. Board on Global Health, Institute of Medicine, Washington. *Neurological, psychiatric and developmental disorders: meeting the challenge of the developing world*. Washington: Institute of Medicine, 2001.
23. Kilonzo G, Simmons N. Development of mental health services in Tanzania. *Soc Sci Med* 1998;47:410-28.
24. Wig N, Murthy S, Harding T. A model for rural mental health services. *Indian J Psychiatry* 1981;23:275-90.
25. Goldberg D, Mubbashar M, Mubbashar S. Development in mental health services - a world view. *Int Rev Psychiatry* 2000;12:240-8.
26. Wang Q, Gong Y, Niu K. The Yantai model of community care for rural psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1994; 165(Suppl. 24):107-13.
27. Levav I, Restrepo H, Guerra de Macedo C. The restructuring of psychiatric care in South America. *J Publ Health Policy* 1994;154:71-85.
28. Iacoponi E, Ramos Lavanjeira R, Mari J. Brazil: a giant wakes up to progress and inequality. In: Appleby L, Araya R (eds). *Mental health services in the global village*. London: Gaskell, 1991:131-48.
29. Murthy RS. Community mental health in India. In: Murthy RS (ed). *Mental health in India*. Bangalore: People's Action for Mental Health Press, 2000:150-76.
30. Mubbashar M. Mental health services in rural Pakistan. In: Tansella M, Thornicroft G (eds). *Common mental disorders in primary care*. London: Routledge, 1999:67-80.
31. Rahman A, Mubbashar M, Gater R et al (1998) Randomised trial of impact of school mental health programme in rural Rawalpindi, Pakistan. *Lancet* 1998; 352:1022-5.

Mejorar el filtro entre atención primaria y secundaria para los trastornos mentales

GREGORY E. SIMON

Center for Health Studies, Group Health Cooperative, Seattle, WA, USA

Hace casi 25 años, Goldberg y Huxley describieron patrones de reconocimiento y tratamiento para los trastornos mentales utilizando el concepto de filtros que separan los diferentes niveles de atención (1). En este Forum, podríamos considerar al artículo introductorio de David Goldberg como una guía para mejorar el funcionamiento del filtro o la relación entre los servicios de especialidad en salud mental y de atención primaria. Esta guía contiene varios principios para el funcionamiento óptimo de este filtro.

En primer lugar, el filtro o zona fronteriza que separa la atención primaria de la secundaria debería ser amplio, una transición gradual más que un límite excesivamente estricto. De hecho, la región óptima del límite podría cubrir todos los aspectos que separan las dos regiones referidas exclusivamente a atención primaria o secundaria. David Goldberg describe varios modelos para la atención primaria y los servicios especializados a fin de compartir la responsabilidad tanto para los trastornos comunes como para los más graves.

En segundo lugar, el filtro debería ser sensible a las necesidades clínicas. Los principales determinantes del nivel de atención deberían ser la gravedad de los síntomas y el grado de deterioro. Dado que la gravedad de la enfermedad varía considerablemente a lo largo del tiempo, se debe tener en cuenta la necesidad de una supervisión regular de la alteración clínica de cara a tomar una decisión respecto al servicio que debe encargarse de su tratamiento.

En tercer lugar, el filtro debería ser permeable en ambas direcciones. Dado que las necesidades clínicas varían a lo largo del tiempo, el nivel de atención debería variar de acuerdo a la necesidad, con barreras relativamente pequeñas para las transiciones hacia arriba o hacia abajo.

En cuarto lugar, el filtro debería ser relativamente insensible a factores no clínicos. Desafortunadamente, el acceso a niveles más elevados puede estar demasiado influido por factores no clínicos, como la necesidad de una cobertura segura, la capacidad para pagar, la raza o la clase social. Un filtro que funcione bien debería ignorar estos factores y podría, en algunos casos, trabajar activamente en la definición de las fronteras para una atención apropiada.

En quinto lugar, el filtro debería ser sensible a los recursos y a las restricciones locales. El criterio óptimo para la consulta especializada o la remisión variará ampliamente en función de la disponibilidad de los servicios de la especialidad. En otras palabras, el beneficio de la intervención del servicio especializado a menudo puede ser positivo, pero los recursos limitados deben reservarse para las situaciones en las que éstos produzcan los mayores beneficios.

En sexto lugar, el filtro debería ser sensible a los puntos fuertes particulares de la atención primaria y secundaria. En general, la atención primaria tiene como ventajas el fácil acceso, la posibilidad de continuidad de la atención a largo plazo y la coordinación a través de múltiples servicios sanitarios. Las ventajas de la atención especializada incluyen una gran destreza y (en algunos casos) eficacia debida a un campo de aplicación de la práctica más estrecho. La importancia relativa de estos factores variará entre los pacientes. Por ejemplo, las ventajas del manejo de la atención primaria deberían ser mayores para un paciente con una enfermedad médica crónica comórbida y una relación de muchos años con el equipo de atención primaria.

Otros han utilizado el término «atención escalonada» para referirse a la atención organizada ajustada en función de la gravedad del trastorno y la respuesta al tratamiento inicial (2,3). El artículo de David Goldberg describe varios modelos prometedores para diferentes ámbitos de la atención sanitaria.

Bibliografía

1. Goldberg D, Huxley P. Mental illness in the community: the pathways to psychiatric care. New York: Tavistock, 1980.
2. Katon W, Von Korff M, Lin E et al. Stepped collaborative care for primary care patients with persistent symptoms of depression. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:1109-15.
3. Andrews G. Should depression be managed as a chronic illness? Br Med J 2001;322:419-21.

¿Puede la práctica médica adaptarse al mundo cambiante?

MICHAEL VON KORFF

Center for Health Studies, Group Health Cooperative, 1730 Minor Avenue, Suite 1600, Seattle, WA 98101, USA

En este número del World Psychiatry, David Goldberg resume la razón por la que, a lo largo de los últimos cincuenta años, la atención primaria se ha convertido en el entorno habitual para el tratamiento de los trastornos mentales comunes, y por la que probablemente asumirá un papel cada vez más importante en el cuidado de personas con trastornos mentales graves y crónicos. Como ocurre con otras condiciones médicas crónicas frecuentes (p. ej., diabetes, asma, enfermedad cardíaca), es importante que la atención sanitaria de la mayoría de los pacientes con trastornos mentales frecuentes tenga lugar en los servicios de atención primaria (1). Esto es así debido al elevado número de personas que padecen estos trastornos, la accesibilidad relativa a los médicos internistas en comparación con los especialistas, y la preferencia de muchos individuos por recibir la atención sanitaria de sus médicos personales.

En los últimos cincuenta años se han producido cambios sociales revolucionarios y tecnológicos que han acelerado la atención extrahospitalaria de los trastornos mentales en los equipos de atención primaria. En la década de 1940, el coste mensual de la atención en salud mental

en el hospital y de los programas de mantenimiento de subsidios para discapacitados eran aproximadamente iguales. En las décadas sucesivas, el coste de la atención hospitalaria se incrementó de forma prohibitiva en comparación con el coste del subsidio por discapacidad, acelerando la tendencia a asignar tratamientos extrahospitalarios a los enfermos mentales graves. A mediados de siglo XX se descubrieron tratamientos farmacológicos efectivos para la esquizofrenia, la depresión mayor y el trastorno bipolar, mientras que la diversidad de tratamientos con fármacos efectivos para estos trastornos se incrementó de forma espectacular en los años setenta y ochenta. El seguro público apareció al inicio de la Segunda Guerra Mundial, y se difundió rápidamente, contribuyendo al incremento de la utilización de los servicios sanitarios. El número y la diversidad de profesionales de la salud mental se incrementó enormemente, la cobertura de los seguros para el tratamiento psiquiátrico se convirtió en algo frecuente y el público en general fue aceptando cada vez más el tratamiento de las enfermedades mentales. A lo largo de este período de cincuenta años, se descubrieron tratamientos farmacológicos efectivos para un amplio rango de las enfermedades crónicas, haciendo que la práctica médica fuera más compleja y más esencial para el mantenimiento de la salud de los enfermos crónicos, entre ellos los enfermos con trastornos mentales. Ahora somos testigos de la aparición del consumismo en el cuidado de la salud, y se observa un incremento en el énfasis de la toma de decisiones compartida, las organizaciones de los derechos de los pacientes y (especialmente en Estados Unidos) la publicidad de fármacos y otros tratamientos para el público en general.

En el marco de esta sociedad revolucionaria y de los cambios tecnológicos que han transformado el contexto de la atención sanitaria, la medicina se ha quedado atascada en las prácticas tradicionales inefectivas. Los médicos continúan adoptando modelos de organización y de atención sanitaria tradicionales a pesar de la vasta investigación que demuestra que la atención habitual es de baja calidad (2). Los pacientes a los que se han prescrito medicamentos para el manejo de trastornos crónicos suelen tomar menos de la mitad de la dosis prescrita (3). Menos de la mitad de los pacientes inician un nuevo régimen farmacológico de acuerdo con las guías basadas en las evidencias. Los internistas y especialistas siguen realizando las visitas tradicionales en las que se destaca la evaluación diagnóstica y la selec-

ción inicial del tratamiento, mientras que la supervisión del tratamiento a lo largo del tiempo es ocasional. La atención sanitaria no está organizada para asegurar un seguimiento activo de los pacientes enfermos crónicos a lo largo del tiempo, ni para diseñar regímenes de tratamiento adaptados a las diferencias de los pacientes en su respuesta al tratamiento o en los efectos secundarios, ni para supervisar el automanejo del paciente en regímenes terapéuticos complejos (4).

Para mejorar la atención de las enfermedades, los médicos de atención primaria necesitan un mayor apoyo por parte de los especialistas en el manejo de casos complejos, y de otros profesionales sanitarios para asegurar un seguimiento activo y para comprometer a los pacientes en el automanejo de su enfermedad (5). Desafortunadamente, la práctica especializada permanece demasiado a menudo aislada de los centros de atención primaria, con barreras estructurales, culturales y económicas que impiden una mejor colaboración con los médicos de atención primaria. Los servicios para la atención de pacientes con enfermedades crónicas importantes bien organizados son la excepción más que la norma. David Goldberg señala la existencia de un progreso en la integración de especialistas y profesionales sanitarios en la atención primaria del Reino Unido, pero el alcance de estos cambios aún no es proporcional a la magnitud del problema. En Estados Unidos las innovaciones en la atención sanitaria están lejos de los desarrollos alcanzados en el Reino Unido, a pesar de contar con un importante gasto *per capita* que se invierte en atención sanitaria.

Los médicos siguen modelos tradicionales de organización de la atención

sanitaria, a pesar de las abundantes evidencias que señalan que los modos tradicionales de practicar la medicina son seriamente deficientes. Cambiar prácticas profundamente arraigadas es algo difícil y lento. La práctica médica tradicional no logra satisfacer las necesidades de los pacientes crónicos, tanto los que tienen una enfermedad médica como los que presentan un trastorno psiquiátrico. Si el objetivo consiste en mantener la salud de los pacientes con una enfermedad crónica, se necesitan cambios fundamentales en la organización de la atención sanitaria que permitan asegurar mejores resultados a largo plazo con tratamientos más eficaces.

Bibliografía

1. Norquist GS, Regier DA. The epidemiology of psychiatric disorders and the de facto mental health care system. *Annu Rev Med* 1996;47:473-9.
2. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*. Washington: National Academies Press, 2001.
3. Haynes RB, McDonald H, Garg AX et al. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Systematic Review* 2002;2:CD000011.
4. Von Korff M, Gruman J, Schaefer J et al. Collaborative management of chronic illness. *Ann Intern Med* 1997;127:1097-102.
5. Katon W, Von Korff M, Lin E et al. Rethinking practitioner roles in chronic illness: the specialist, primary care physician and the practice nurse. *Gen Hosp Psychiatry* 2001;23:138-44.

Cinco décadas de investigación sobre la morbilidad psiquiátrica en atención primaria

JAIR DE JESUS MARI

Department of Psychiatry, Escola Paulista de Medicina, Rua Botucatu, 740, CEP 04023-900, Sao Paulo, Brazil

El alcance y la magnitud de los trastornos psiquiátricos menores en la prác-

tica primaria y general fueron descritos por primera vez por Michael Shepherd a mediados del siglo pasado. En ese momento, no existían instrumentos de investigación, los psicofármacos eran peligrosos y el doctor constituía la mayor parte del tratamiento. David Goldberg hizo la importante contribución de lide-

rar a los equipos de investigación que desarrollaron dos instrumentos para la atención primaria: el Programa de Entrevista Clínica, una entrevista psiquiátrica semi-estructurada, y el Cuestionario General de la Salud, un cuestionario breve de cribado para los trastornos psiquiátricos menores. Algunos años después, la Organización Mundial de la Salud, apoyó el desarrollo de su propio cuestionario de cribado, el Cuestionario Autoinformado (1). Todos estos instrumentos se aplicaron ampliamente en la práctica general de todo el mundo, mostrando que los trastornos psiquiátricos menores tienen incluso más importancia e impacto que los trastornos mentales graves. Ahora, esto es algo reconocido que debemos a Shepherd, Goldberg y otros, fueron pioneros en el uso de la epidemiología para determinar la morbilidad psiquiátrica en la comunidad.

Sorprendentemente, la investigación llevada a cabo en los servicios de atención primaria de Brasil demostró que el 50 % de los pacientes atendidos en la ciudad de Sao Paulo presentaba un trastorno psiquiátrico menor (2). Además, en un estudio sobre morbilidad psiquiátrica en la ciudad de Sao Paulo, se halló que los médicos generales eran los principales prescriptores de tranquilizantes (3). Todos los estudios llevados a cabo en Brasil muestran que la población con bajos ingresos familiares presenta un exceso de morbilidad psiquiátrica, y Lima y cols. (4) hallaron una relación inversa entre el nivel de ingresos, la escolarización y la prevalencia de los trastornos psiquiátricos menores, pero una relación positiva entre ingresos y consumo de benzodiazepinas. Es necesario prestar más atención e investigar con más detenimiento el papel de la desigualdad y la adversidad social en el desarrollo de varias enfermedades, como los trastornos psiquiátricos menores, el trastorno por estrés posttraumático y la dependencia de sustancias, así como el desarrollo de intervenciones eficaces para reducir el sufrimiento en los países en vías de desarrollo.

La manera de integrar los servicios de salud mental comunitarios con los servicios de atención primaria es todavía un tema de controversia. Se han descrito varios modelos (5), pero todavía no existe un acuerdo sobre cuál es el idóneo. Tal y como Goldberg ha comentado, existe un cierto acuerdo en que la psicosis aguda, los casos de dependencia de sustancias y las depresiones resistentes deberían ser tratadas por equipos de salud mental. El ejemplo de Inglaterra, donde los psiquiatras empezaron a proporcionar consulta en atención primaria (6), parece un buen

modelo para ser adoptado en cualquier lugar del mundo. Sin embargo, no se ha demostrado que ello pueda producir una disminución de las admisiones en hospitales psiquiátricos, y la investigación sobre la rentabilidad de tales modelos todavía es incipiente. Los países de renta media, como Brasil, tienen problemas de escasez de servicios y falta de información, así como enormes dificultades en el manejo de los servicios sanitarios. Incluso en el estado más rico del país, el de Sao Paulo, se observó que durante un período de un año, la mayoría de pacientes con esquizofrenia permanecían sin tratamiento (7). Tal y como señalaron recientemente Kleinman y Han (8), la evaluación de los programas de intervención (p. ej., del desarrollo de nuevos modelos de provisión de servicios) es muy importante de cara a la investigación futura en los países en vías de desarrollo.

La importancia de la función de los médicos de medicina general en el campo de la salud mental es cada vez más evidente, pero los datos epidemiológicos solos no han tenido un impacto destacable sobre la formación en medicina y las actitudes de los médicos. El tratamiento de los trastornos psiquiátricos menores en la atención primaria es un campo relativamente nuevo, a pesar del incremento en la investigación de este aspecto. De hecho, los modelos de formación para los médicos en el manejo de los problemas psicosociales habituales en atención primaria se encuentran aún en una fase incipiente y falta mucho por hacer de cara a su aplicación y evaluación.

Integración del tratamiento para la depresión en la atención primaria para las enfermedades médicas comunes

ELIZABETH H.B. LIN

Center for Health Studies, Group Health Cooperative, 1730 Minor Avenue, Suite 1600, Seattle, WA 98100, USA

Integrar los tratamientos psiquiátricos y psicológicos en el manejo médico de las enfermedades crónicas frecuentes puede

Bibliografía

1. Harding T, Arango M, Baltazar J. Mental disorders in primary care: a study of their frequency and diagnosis in four developing countries. *Psychol Med* 1980;10: 231-41.
2. Mari JJ. Psychiatric morbidity in three primary medical care clinics in the city of São Paulo. Issues on the mental health of the urban poor. *Soc Psychiatry* 1987; 22:129-38.
3. Mari JJ, Almeida N, Coutinho E et al. The epidemiology of psychotropic use in the city of Sao Paulo. *Psychol Med* 1993; 23:467-74.
4. Lima MS, Hotopf M, Mari JJ et al. Psychiatric disorder and the use of benzodiazepines: an example of the inverse care law from Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34:316-22.
5. Gask L, Sibbald B, Creed F. Evaluating models at the interface between mental health services and primary care. *Br J Psychiatry* 1997;170:6-11.
6. Strathdee G, Williams P. A survey of psychiatrists in primary care settings: the silent growth of a new service. *Br J Psychiatry* 1984;34:615-8.
7. Leitao RJ, Ferraz MB, Mari JJ. A prevalence based cost of illness study of schizophrenia in Sao Paulo State, Brazil. *Schizophr Res* 2002;53:259.
8. Kleinman A, Han C. Global mental health: research that matters for the developing world. Presented at the WHO Meeting 'Research for Change', Cape Town, December, 2002.

incrementar el acceso de estos pacientes y la mejora de los resultados en el terreno de la medicina general. Tal y como David Goldberg apuntó en el documento introductorio de este forum, a lo largo de las últimas décadas los médicos de atención primaria han asumido la carga un incremento en el manejo de los trastornos mentales. A pesar de ello, las demandas

para los servicios de atención primaria no se limitan a los trastornos mentales. Los médicos de atención primaria están obligados cada vez más a proveer un volumen de servicios mayor y más complejo a pacientes con enfermedades médicas frecuentes como la diabetes, enfermedades coronarias y artritis. La atención de los pacientes con depresión –el trastorno mental más frecuente en la atención primaria– puede ayudar a ilustrar los cambios y los pasos a seguir para proporcionar un mejor servicio a estos pacientes.

Hace 25 años Goldberg y colaboradores iniciaron la investigación sobre los trastornos mentales comunes en el ámbito de la medicina general (1). Los efectos de la depresión sobre el sufrimiento personal, la discapacidad y los costes médicos y sociales han sido bien documentados en todo el mundo (2,3). La investigación reciente sobre los adultos con depresión en Estados Unidos describe a una población con muchas comorbilidades médicas, discapacidades significativas y un gran aumento de las necesidades de atención en salud mental (4). La depresión es más prevalente en pacientes con enfermedades médicas. Además, la depresión comórbida está asociada a peores resultados médicos (p. ej., complicaciones diabéticas, mortalidad posterior a infartos de miocardio) (5).

Desafortunadamente, existe una laguna que separa el tratamiento para la depresión habitual en la atención primaria y el tratamiento eficaz para la depresión (6). Los médicos de atención primaria satisfacen demandas importantes, como ofrecer servicios amplios para un número creciente de trastornos, atención en casos agudos, seguimiento de la enfermedad crónica y la obligación de ser más productivos y económicos en su práctica diaria. Sería una maravilla que el tratamiento óptimo de la depresión se incorporara de forma sistemática en el campo de la medicina general.

Se desarrolló un modelo de enfermedad crónica para guiar la reorganización de los servicios de atención sanitaria para los pacientes con enfermedades crónicas, con el objetivo de mejorar su bienestar (7). Estudios recientes aleatorizados orientados a mejorar la calidad del tratamiento de la depresión en atención primaria hallaron que los pacientes que reciben intervenciones organizadas de acuerdo a este modelo de atención sanitaria muestran resultados clínicos y funcionales superiores comparados con aquéllos que siguen una atención tradicional (4,8). En un estudio sobre la depresión en la vejez, se buscó la colabora-

ción entre la gestión de la asistencia con un médico de atención primaria y/o un consultor psiquiátrico para proporcionar farmacoterapia antidepressiva o un tratamiento estructurado para solución de problemas, la activación de los pacientes y el seguimiento del progreso clínico y el cumplimiento del tratamiento (4). Las intervenciones de la asistencia gestionada incorporadas en un marco de tratamiento de enfermedades crónicas también han mostrado resultados mejores en pacientes con diabetes, asma y enfermedades cardíacas, e incluso costos reducidos en algunos estudios (9).

Las tendencias actuales, como el crecimiento de las necesidades médicas de las poblaciones envejecidas y la elevación súbita de los costes de la medicina de alta tecnología, pueden aumentar las presiones sobre los médicos de atención primaria para proveer servicios psiquiátricos accesibles, eficientes y eficaces en el campo del cuidado ambulatorio general. La atención sanitaria para la depresión, aunque probadamente eficaz, no puede explicarse aisladamente del tratamiento de enfermedades médicas comórbidas. En Estados Unidos, las demandas para los servicios médicos y la urgencia de los apremios fiscales han forzado a un gran número de planes sanitarios a remitir a los pacientes con trastornos mentales a servicios independientes de la atención primaria. Un enfoque biopsicosocial, integrado dentro de los servicios médicos, puede aportar una manera viable para atender mejor las necesidades sanitarias psicológicas y físicas de los pacientes.

El peso de la depresión en la atención primaria

LINDA GASK

University of Manchester, Guild Academic Centre, Royal Preston Hospital, Sharoe Green Lane, Preston PR 29HT, UK

La mayoría de personas con problemas de salud mental se tratan en los servicios de atención primaria. También éste es el lugar clave para la provisión de atención

Bibliografía

1. Goldberg DP, Huxley P. *Mental illness in the community: the pathway to psychiatric care*. New York: Tavistock, 1980.
2. Ormel J, Von Korff M, Ustun TB et al. Common mental disorders and disability across cultures: results from the WHO collaborative study on psychological problems in general health care. *JAMA* 1994;272:1741-8.
3. Sartorius N, Goldberg DP, de Girolamo G et al. *Psychological disorders in general health care*. Bern: Hogrefe and Huber, 1990.
4. Unutzer J, Katon W, Callahan W et al. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2836-45.
5. Katon W. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms and general medical illness. *Biol Psychiatry* (in press).
6. Lin EHB, Katon W, Simon GE et al. Achieving guidelines for the treatment of depression in primary care: is physician education enough? *Med Care* 1997;35:831-42.
7. Von Korff M, Gruman J, Schaefer J et al. Collaborative management of chronic illness. *Ann Intern Med* 1997;127:1097-102.
8. Simon GE, Von Korff M, Rutter C et al. A randomized trial of monitoring, feedback, and management of care by telephone to improve depression treatment in primary care. *Br Med J* 2000;320:550-4.
9. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model, part 2. *JAMA* 2002;288:1909-14.

en salud mental donde se han centrado las intervenciones para la detección y tratamiento de la depresión. Las últimas décadas han presenciado un incremento en la conciencia de que la depresión no es únicamente una enfermedad común y tratable, sino también un estado potencialmente discapacitante, crónico y algunas veces fatal (considerando la mortalidad asociada tanto al suicidio y la depresión

comórbida como a enfermedades físicas como las cardiopatías coronarias). Muchas personas con depresión, tal y como indica David Goldberg, no son tratadas durante mucho tiempo por psiquiatras, y pocas personas con este trastorno son hospitalizadas, pero esto no tiene mucho que ver con la tendencia a prescindir de los hospitales psiquiátricos sino con la disponibilidad de la farmacoterapia efectiva que puede ser prescrita por un médico entrenado de atención primaria.

Hoy en día, en los países desarrollados, la mayoría de personas con depresión pueden tratarse de forma precoz y efectiva en la atención primaria con fármacos que pueden tolerar, a dosis efectivas, prescritos por médicos que se sienten seguros en cuanto a su conocimiento de los efectos terapéuticos y secundarios del tratamiento. Tomar antidepresivos en un tratamiento a largo plazo con efectos secundarios mínimos ha sido un gran adelanto para las personas que sufren depresión. Sin embargo, los nuevos fármacos son mucho más caros, y, todavía, en los países en vías de desarrollo, no están al alcance de aquéllos que no pueden pagarlos. Además, los médicos de atención primaria aún no han entendido que la gente con depresión requiere un seguimiento uniforme y quizás «asertivo». Las personas que sufren depresión puede pensar que no merecen ocupar el tiempo del doctor o que no es posible para los doctores escucharles o entender cómo se sienten. La naturaleza de la enfermedad y su impacto sobre el estado mental contribuye además a que estén convencidos de que no obtendrán el tratamiento que necesitan. Llevamos muchos años intentando convencer a los médicos de medicina general y de atención primaria de que la depresión es una enfermedad como cualquier otra, y que es una enfermedad «física» dado que existen evidencias de cambios físicos en el cerebro. Paradójicamente, estos esfuerzos para desestigmatizar la depresión también se desvirtúan por el hecho simple de que la depresión afecta no solamente la manera en que nos sentimos a nosotros mismos y al mundo sino también nuestra necesidad de ayuda y tratamiento (1). Las personas con depresión no siempre vuelven para recibir más tratamiento y los médicos no siempre les indican que lo hagan.

Los médicos podrían decir que el descubrimiento de la depresión en la última parte del siglo veinte tiene más que ver con el marketing de los fármacos por parte de las compañías farmacológicas que con la salud pública, y yo estoy bastante de acuerdo con este punto de vista. Pero no hay duda, para los que vemos y tratamos

a diario a personas con depresión, que estos medicamentos son efectivos. Y sin duda, el grado en que la depresión contribuye como un factor importante a la discapacidad en el mundo está aumentando y seguirá haciéndolo. Comunicar este mensaje a los psiquiatras, particularmente a los del Reino Unido, que apoyados por la política del gobierno limitan su interés a las personas con enfermedades mentales «graves y duraderas», no es siempre fácil. Creo que el psiquiatra tiene la responsabilidad de adoptar la perspectiva de la salud pública: considerar de qué manera sus capacidades pueden utilizarse del modo más apropiado posible. Esto requiere lo que Greg Simon (2) describió como adoptar el punto de vista de la población: reconsiderar cuál debe ser la función que debe desempeñar para mejorar la calidad de la atención aportada al sistema, así como garantizar que los enfermos más graves, entre ellos muchas personas con depresión, reciban el cuidado necesario.

Los profesionales especializados pueden supervisar a los que trabajan en la atención primaria para proporcionarles no sólo apoyo sino también respaldo en los momentos en que no sepan cómo manejar la situación. Según mi experiencia

como formadora, es esencial asegurarse que el equipo de atención primaria conozca las vías para conseguir mayor apoyo y cuidados más intensivos. Sin esto, no se sentirán seguros de continuar utilizando las nuevas habilidades que han adquirido. Del mismo modo que los médicos aprenden a explorar los sentimientos de los pacientes, también revelan los problemas para los que no se sienten preparados. La formación para los profesionales de la atención primaria debe producirse a través de una estrecha relación entre internistas y especialistas. Yo creo que como psiquiatras, si somos serios en intentar aliviar la carga creciente de la depresión, tenemos la responsabilidad de adoptar un papel de líderes en esta tarea.

Bibliografía

1. Gask L, Rogers A, Oliver D et al. Qualitative study of patients' views of the quality of care for depression in general practice. *Br J Gen Pract* 2003;53:278-83.
2. Simon G. The contribution of psychiatrists. In: Tansella M, Thornicroft G (eds). *Common mental disorders in primary care*. London: Routledge, 1999:105-15.

Manejo global de la depresión: lecciones procedentes del mundo en vías de desarrollo

**HOLLY A. SWARTZ,
BRUCE L. ROLLMAN**

Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, 3811 O'Hara street, Pittsburgh, Pa 15213, USA

En varios lugares del mundo –Liverpool, Los Angeles o Lahore–, los médicos de atención primaria están siendo cada vez más conscientes de que la depresión es una condición prevalente asociada a una morbilidad y una mortalidad significativas. Con una prevalencia estimada de 2-4 % en la comunidad y de 6-8 % en el campo de la atención primaria (1), la depresión se asocia a niveles de morbilidad

y disfunción parecidos a otras condiciones médicas crónicas (2). Según la Organización Mundial de la Salud se espera que hacia el 2020 la depresión sea la causa principal de discapacidad en el mundo, únicamente detrás de la enfermedad cardiovascular (3). Debido a que la depresión se detecta y se trata típicamente en la atención primaria en vez de en un sector especializado en salud mental, los sistemas de atención sanitaria están cambiando para desarrollar estrategias dirigidas tanto a las necesidades mentales como a las sanitarias de este tipo de pacientes. La revisión nacional de David Goldberg de este número del *World Psychiatry* describe un amplio rango de en-

foques para este problema. Sopesando los méritos relativos y las desventajas de estos paradigmas dispares, el lector tiene la oportunidad de conocer varias estrategias innovadoras, especialmente las que se utilizan en países en vías de desarrollo.

Los sistemas de atención sanitaria varían ampliamente en distintos lugares del planeta. Difieren no únicamente en las restricciones económicas y sociales dentro de las que operan, sino también en la cuestión de si la atención mental y la médica deben actuar conjuntamente. En un extremo del espectro, se encuentra la fragmentada organización de la atención de Estados Unidos, dónde la atención en salud mental se «desplaza fuera» del resto de la atención sanitaria; en el otro extremo se encuentran los modelos más holísticos que se dirigen a las necesidades más generales de los pacientes. En el ejemplo anterior, la financiación de la atención en salud mental está completamente disociada de la financiación de la atención primaria, un sistema que en realidad evita que los médicos de atención primaria reciban retribuciones por los enfermos psiquiátricos en tratamiento, incluso cuando la enfermedad mental sea el problema principal del paciente (4). En cambio, en el modelo de China, «los ayudantes sanitarios del pueblo» funcionan a nivel local para identificar a los pacientes necesitados y remitirlos al personal médico de las clínicas locales. En Irán, el personal sanitario trabaja en «casas de salud», donde diferencian a los habitantes locales con enfermedades mentales y con físicas, incluyendo las relacionadas con el estrés. Algunas intervenciones psicológicas (p. ej., técnicas de reducción del estrés) se proporcionan dentro de las casas de salud; los casos complicados son remitidos para un tratamiento más intensivo. En Tanzania, médicos suplentes moderadamente entrenados atienden tanto las necesidades médicas como las psiquiátricas de las comunidades en las que se encuentran. Son los responsables de hacer un cribado de los pacientes en atención primaria en cuanto a trastornos mentales y físicos, seleccionando los casos en función de la gravedad y ofreciendo intervenciones a los pacientes menos graves. Estos modelos de las naciones en vías de desarrollo están surgiendo en respuesta a las carencias médicas, utilizando un personal relativamente económico que sirve como punto de contacto inicial para los pacientes, extendiendo así la atención a un gran número de pacientes a pesar de los recursos limitados.

Es sorprendente que estos modelos no dividan la atención sanitaria médica y la

mental. Cuando se realiza un cribado inicial mediante miembros entrenados de la comunidad, incluso los pacientes que habitan en zonas rurales tienen la oportunidad de recibir atención sanitaria tanto para sus enfermedades médicas como para las mentales. Frente al acceso limitado a servicios especializados de salud mental y a los fármacos antidepresivos, muchos países en vías de desarrollo han desarrollado en los pueblos sistemas de atención alternativos que superan de forma creativa estos obstáculos. De hecho, las soluciones de China, Irán y Tanzania a este problema pueden ofrecer importantes lecciones a las naciones desarrolladas en el esfuerzo por desarrollar métodos mejores para integrar la atención a la depresión dentro de sus equipos de medicina general.

A pesar de ser atractivos, muchos de los modelos de atención sanitaria de las naciones en vías de desarrollo no han estado sometidos a evaluaciones sistemáticas rigurosas. Además, la revisión de David Goldberg se centra en la urgente necesidad de llevar a cabo comparacio-

nes nacionales empíricas e investigar los resultados de los servicios de salud mental de todo el mundo. De hecho, varias estrategias desarrolladas en el llamado mundo subdesarrollado pueden resultar equivalentes a la atención sanitaria realizada en el mundo desarrollado por los equipos de atención primaria o incluso mejores.

Bibliografía

1. Katon WJ, Russo J, Dobie R et al. Epidemiology of depression in primary care. *Psychiatr Med* 1992;10:61-76.
2. Wells KB, Stewart A, Hays RD et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;262:914-9.
3. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy. Lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996;274:740-3.
4. Pincus HA. The future of behavioral health and primary care: drowning in the mainstream or left on the bank? *Psychosomatics* 2003;44:1-11.

Servicios de salud mental en atención primaria en países «en vías de desarrollo»

VIKRAM PATEL^{1,2}, ALEX COHEN³

¹Sangath Centre, 841/1 Alto Porvorim, Goa 403521, India

²London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

³Department of Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Es importante reconocer la amplia y creciente diversidad de países que se describen frecuentemente como «en vías de desarrollo». Esta diversidad es especialmente relevante cuando se consideran los modelos de atención en salud mental, sobre todo en el contexto de los enormes cambios que tienen lugar en la organización de los sistemas sanitarios. En algunos países, como los del sureste de Asia, los indicadores de salud han mostrado mejoras notables en las décadas recientes. Entre otros factores, estas mejoras han ido unidas a comisiones políticas

para los sistemas de atención sanitaria públicos. Los modelos que destacan las colaboraciones entre los especialistas y los que proveen la atención primaria, como los que se están aplicando en muchos países «desarrollados», pueden ser cada vez más relevantes. En otros países, en los que el compromiso político con la salud pública se ha debilitado –como en algunos países del sur de Asia, África y Latinoamérica–, la atención primaria se ha convertido en un sistema abastecedor heterogéneo. Los médicos facultativos tradicionales y los médicos privados se han convertido en los principales representantes de la atención primaria. Por tanto, la noción de atención primaria como primer punto de contacto con el sistema de sanitario público es en sí misma incorrecta. En estos países, el énfasis puede radicar en la creación de implicaciones mayores de estos sectores en una política sanitaria pública coherente con

los problemas de salud mental. Esto podría incluir incentivos para médicos privados en la atención a los trastornos mentales y en la creación de una red de médicos que remitan los casos difíciles a especialistas.

Durante el año pasado, dos ensayos controlados y aleatorizados demostraron que existen tratamientos eficaces para los trastornos mentales comunes que pueden aplicarse en el campo de la atención sanitaria primaria o general. Un estudio de la India demostró la eficacia modestamente superior de los antidepresivos en un diseño controlado con placebo. Este ensayo también demostró que aquéllos que recibían antidepresivos representaban unos costes de atención sanitaria significativamente menores, con datos concluyentes de que el tratamiento eficaz de los trastornos mentales es también rentable (1). Otro estudio realizado en Chile –centrado en mujeres con renta baja y con trastornos mentales comunes– halló resultados significativamente superiores para las mujeres que recibían una intervención psicoeducativa, apoyo grupal y antidepresivos (2). Un tercer estudio, en uno de los emplazamientos más pobres y con menos recursos de la India, que se apoyó en gran medida en ayudantes de los servicios de salud mental, demostró la efectividad para la rehabilitación en la comunidad para los trastornos mentales graves (3).

Así, existen pocos datos sobre la efectividad de estrategias específicas para tratar trastornos mentales específicos en la atención primaria y en entornos extrahospitalarios, pero seguramente están en crecimiento. No obstante, es probable que haya obstáculos para la propagación de estrategias basadas en intervenciones específicas. Hay muchas variables, únicas de cada sistema de salud local, que influirán profundamente sobre la efectividad de las intervenciones en salud mental. Éstas incluyen de forma marcada diferentes prioridades en la sanidad pública (p. ej., el VIH/SIDA en algunos países), diferencias en la presencia de los factores de riesgo (p. ej., violencia) y la naturaleza heterogénea de la atención sanitaria primaria, la provisión y la disponibilidad de los recursos sanitarios (4).

La aguda escasez de profesionales de la salud mental y los niveles relativamente bajos de conciencia sobre los trastornos mentales implican que la atención sanitaria primaria haya sido, es y será el sector más importante en la atención en salud mental en países con ingresos medios y bajos. Mientras esta concepción ha permanecido en las políticas de salud men-

tal internacionales durante décadas, una revisión reciente ha hallado que existen muy pocos ejemplos de aplicación efectiva de la atención en salud mental en centros de atención primaria (4). Además, los debates sobre la integración de los servicios de salud mental en la atención primaria no han tenido en cuenta la propia naturaleza de la atención primaria. Una revisión de los esfuerzos realizados para mejorar el conocimiento psiquiátrico y las habilidades de los médicos de los servicios de atención primaria halló que los modelos más efectivos probablemente sean aquéllos en los que existe una formación continua, interactiva y contextualmente relevante, centrada no sólo en el conocimiento, sino también en las habilidades y actitudes de los médicos de los servicios de atención primaria (5). Los autores concluyeron que los aspectos relacionados con la organización y la actitud deben ser igualmente o más importantes de cara a la formación los contenidos y los métodos utilizados.

La enorme diversidad entre los sistemas sanitarios de los países «en vías de desarrollo» podría sugerir que tenemos todavía mucho que aprender de la efectividad de los diferentes modelos de atención en salud mental. Las estrategias subyacentes a estos modelos deben estar basadas en tres suposiciones claves: primero, que la aportación actual de los servicios clínicos necesita proveerse mediante ayudantes sanitarios no especialistas; segundo, que los especialistas de la salud mental deben responsabilizarse de ofrecer la formación continuada, la supervisión y el apoyo y provisión de los servicios de referencia, y tercero, que el modelo concreto de atención sanitaria estará fuertemente influenciado por factores de los sistemas sanitarios locales, especialmente por el estado del sistema de atención sanitaria y el compromiso por parte de las políticas de salud pública.

Bibliografía

1. Patel V, Chisholm D, Rabe-Hesketh S et al. The efficacy and cost-effectiveness of a drug and psychological treatment for common mental disorders in general health care in Goa, India: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:33-9.
2. Araya R, Rojas G, Fritsch R et al. Treating depression in primary care among low-income women in Santiago, Chile: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:995-1000.
3. Chatterjee S, Patel V, Chatterjee A et al. Evaluation of a community based rehabilitation model for chronic schizophre-

nia in a rural region of India. *Br J Psychiatry* 2003;182:57-62.

4. Cohen A. The effectiveness of mental health services in primary care: the view from the developing world. Geneva: World Health Organization, 2001.
5. Hodges B, Inch C, Silver I. Improving the psychiatric knowledge, skills, and attitudes of primary care physicians, 1950-2000: a review. *Am J Psychiatry* 2001;158:1579-86.

Atención en salud mental y atención primaria en Nigeria

OLABISI ODEJIDE¹,
JIDE MORAKINYO²

¹Department of Psychiatry, University College Hospital, Ibadan, Nigeria

²Department of Psychiatry, Lautech Teaching Hospital, Osogbo, Nigeria

Nigeria es un caso típico de nación en vías de desarrollo. Tal y como señala David Goldberg, el país dispone de pocos médicos y, con una población de casi 120 millones de habitantes, tiene menos de 100 psiquiatras. La mayoría de los médicos no tienen ningún postgrado y trabajan en la práctica privada, en muchos casos por cuenta propia. Este grupo de médicos, junto con otros que pertenecen a instituciones gubernamentales (hospitales generales y universitarios), ofrecen servicios de atención primaria. Desafortunadamente, estos servicios se localizan principalmente en áreas urbanas, y muchas de las áreas rurales, en las que reside la mayoría de la población (aproximadamente el 70 %), están desprovistas de servicios sanitarios. Como parte de los esfuerzos del gobierno para cambiar esta situación, se han establecido entre 5 y 10 servicios sanitarios locales en cada área (distrito) del país. En estos servicios trabajan individuos especialmente entrenados, con o sin una formación en medicina, y con diferentes niveles educativos.

No obstante, en contraste con lo señalado por David Goldberg para los países poco desarrollados, en otros países en vías

de desarrollo como Nigeria, el énfasis de la atención primaria se ha dirigido sobre todo hacia el cuidado maternal y del niño y, ocasionalmente, al tratamiento de enfermedades médicas menores e infecciosas. Hallazgos recientes (1,2) revelan que los trabajadores en la atención primaria tienen muy poco conocimiento sobre los trastornos mentales y que en los servicios de atención primaria estudiados en principio no se proporciona atención a la salud mental. Los servicios de salud mental ofrecidos en la práctica general privada y en los hospitales públicos parecen ser la única esperanza para la minoría de la población. No obstante, la capacidad y eficacia de entrega de estos servicios es un aspecto que aún no se ha investigado. A juzgar por el nivel de formación recibido por los trabajadores sanitarios de la atención primaria (principalmente por parte de centros no universitarios), que muestran actitudes negativas profundamente asentadas y creencias supersticiosas respecto a los trastornos mentales, los servicios de salud mental ofrecidos a la población en la atención primaria probablemente sean mínimos.

David Goldberg opina que el papel de los sanadores tradicionales y religiosos en muchos países en vías de desarrollo, especialmente en África, no puede ignorarse. Aunque la práctica psiquiátrica ortodoxa se ha extendido considerablemente en muchos países en vías de desa-

rollo, se sabe que muchos pacientes psiquiátricos todavía solicitan la ayuda a los sanadores tradicionales. Las casas tradicionales y religiosas probablemente se ocupan de la mayoría de los enfermos mentales nigerianos. Los sanadores tradicionales y religiosos son fácilmente accesibles a la población, y los africanos, independientemente de su nivel educativo, creen en el origen sobrenatural de las enfermedades mentales (3). Sin embargo, en muchos casos, la gente busca tratamientos ortodoxos cuando los esfuerzos de estos sanadores fracasan.

Comparando este escenario con el que describe David Goldberg, la brecha entre los países desarrollados y algunos en vías de desarrollo (si no todos) es bastante grande. Las necesidades y retos en esta parte del mundo son diversos y mucho mayores de lo que se cree. Primero está la necesidad de convencer al gobierno sobre la importancia de proporcionar una atención en salud mental adecuada en el entorno de la atención primaria; posteriormente, la necesidad de educar a la población sobre la naturaleza de las enfermedades mentales, asegurar la disponibilidad de tratamientos efectivos y proporcionar instalaciones y recursos; y finalmente, el reto de formar en salud mental a los médicos y otros trabajadores sanitarios de la atención primaria. También es necesario proporcionar una remuneración adecuada y apropiada, para

detener la fuga de grandes cerebros. Además, existe la necesidad de diseñar un modelo adecuado de atención en salud mental y acoplarse a lo que será rentable, realizando recortes desde los niveles de atención primaria y secundaria hasta la terciaria/servicios especializados.

Es absolutamente necesario señalar el progreso y las áreas de oportunidades para la salud mental en la atención primaria, especialmente en los países en vías de desarrollo, y destacar que es preciso realizar un esfuerzo conjunto para superar los desafíos planteados por el subdesarrollo en muchas naciones del mundo.

World Psychiatry 2003; 3: 158-165

Bibliografía

1. Odejide A, Morakinyo J, Oshiname F et al. Integrating mental health into primary health care in Nigeria: management of depression in a local government (district) area as a paradigm. *Psychiatr Neurol Jpn* 2002;104:802-9.
2. Omigbodun O. A cost effective model for increasing access to mental health care at the primary care level in Nigeria. *J Ment Health Policy Econom* 2001;4:133-9.
3. Odejide AO, Oyewunmi LK, Ohaeri JU. Psychiatry in Africa: an overview. *Am J Psychiatry* 1989;146:708-15.

Estudio de la función cortical de la dopamina en la esquizofrenia: ¿qué pueden decirnos los receptores D1?

ANISSA ABI-DARGHAM

New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside, Box #31, New York, NY 10032, USA

La esquizofrenia se caracteriza por síntomas positivos, síntomas negativos y deterioro cognitivo. Los síntomas positivos pueden relacionarse con un exceso en la función de la dopamina, según sugieren las propiedades de los medicamentos antidopaminérgicos y antipsicóticos, que son más efectivos en el tratamiento de los síntomas positivos. Se cree que los síntomas negativos y el deterioro de las funciones cognitivas superiores están relacionados con la disfunción del córtex dorsolateral prefrontal, posiblemente relacionado con una estimulación inapropiada de los receptores D1. En los últimos años se ha demostrado claramente la existencia de un exceso subcortical en la transmisión de la dopamina, y ahora tenemos evidencias indirectas de un déficit cortical de dopamina. Estudiamos a 16 pacientes esquizofrénicos sin tratamiento farmacológico (7 que no habían recibido tratamiento farmacológico y 9 tratados previamente) y 16 controles emparejados, utilizando tomografía por emisión de positrones (TEP) y [¹¹C]NND112, un nuevo radiomarcador del receptor D1 para TEP, y la n-back task, una prueba de memoria de trabajo. Observamos una sobreexpresión significativa del receptor D1 en el córtex prefrontal dorsolateral en pacientes con esquizofrenia comparados con los controles. Este incremento se dio tanto en los pacientes que no habían recibido tratamiento farmacológico como en los tratados previamente, y fue regionalmente selectivo. Además, se correlacionó con una ejecución deficiente de la n-back task ($r^2 = 0,45$, $p = 0,004$). Esta sobreexpresión de los receptores D1 podría ser secundaria a un déficit mantenido en la función prefrontal de la dopamina, ya que los estudios postmortem revelaron déficit en la innervación de la dopamina en el córtex prefrontal en los pacientes esquizofrénicos.

Palabras clave: esquizofrenia, córtex prefrontal dorsolateral, receptores D1, dopamina, tomografía por emisión de positrones.

La hipótesis clásica de la dopamina en la esquizofrenia proponía que la hiperactividad de la transmisión de la dopamina era la responsable de los síntomas «positivos» (alucinaciones, delirios) observados en este trastorno (1). Esta hipótesis se basaba en la correlación entre dosis clínicas de fármacos antipsicóticos y su potencia para bloquear los receptores DA D2 (2,3) y los efectos psicógenos de los fármacos potenciadores la dopamina (para una revisión, ver 4,5).

Más recientemente, estudios de imagen cerebral funcional en la esquizofrenia hallaron alteraciones en la función del córtex prefrontal asociada a una ejecución deficiente en las tareas cognitivas mediadas frontalmente (para una revisión, ver 6). También han aparecido varios estudios preclínicos que documentan la importancia de la transmisión prefrontal de la dopamina en los receptores D1 (los principales receptores de la dopamina en el neocórtex) para una función óptima del córtex prefrontal (para una revisión, ver 7). Todas estas observaciones han dado lugar a una reformulación de la hipótesis clásica de la dopamina que postula que el exceso de la transmisión de dopamina se limita a áreas subcorticales del cerebro ricas en receptores D2, y que se asocia a síntomas positivos de la enfermedad, mientras que el déficit en la transmisión de dopamina en los receptores D1 del córtex prefrontal puede estar implicado en los deterioros cognitivos y en los síntomas negativos (8,9). Esto se apoyaba en la falta de eficacia de antagonistas de los receptores D2 en el tratamiento de los síntomas negativos y los síntomas cognitivos.

En los últimos años, el desarrollo de nuevos métodos de imagen cerebral basados en el principio de competición endógena ha permitido realizar medidas directas de la transmisión de la dopamina en los receptores D2 del estriado (para una revisión, ver 10). Estos estudios con imágenes, combinados con estudios de acumulación de [¹⁸F]DOPA en el estriado, han demostrado de forma constante que la esquizofrenia se asocia a un incremento en la actividad presináptica de las neuronas de la dopamina que se prolongan hacia el estriado. Además, esta actividad incrementada es más prominente durante los episodios de exacerbación de la enfermedad, y predice una respuesta rápida

a los fármacos antipsicóticos (para una revisión, ver 11). Por tanto, una parte de la hipótesis del desequilibrio dopaminérgico (hiperactividad en la zona subcortical) ha recibido un gran apoyo de los estudios por imagen.

Por otro lado, otro aspecto de esta hipótesis (déficit de la dopamina en las proyecciones corticales) todavía se basa ampliamente en inferencias de modelos preclínicos o en evidencias clínicas indirecta. Los pacientes con esquizofrenia muestran una ejecución peor en varias tareas relacionadas, entre otras, los circuitos del córtex prefrontal dorsolateral (12). Estudios funcionales *postmortem* (para una revisión, ver 13,14) y *in vivo* (para una revisión, ver 15) sugieren alteraciones en la citoarquitectura y en la función del córtex prefrontal en la esquizofrenia. La lesión del lóbulo frontal frecuentemente está asociada a una falta de impulso y motivación, rasgos centrales de los síntomas negativos dominantes en los pacientes con esquizofrenia (16). Esta disfunción del córtex prefrontal dorsolateral puede estar asociada a un deterioro en la función dopaminérgica. Un estudio *postmortem* halló una disminución de los terminales de la dopamina en el córtex prefrontal dorsolateral en la esquizofrenia (17). En pacientes con esquizofrenia, se han asociado ejecuciones deficientes en tareas de memoria de trabajo con la existencia de una reducción de ácido homovanílico en el líquido cefalorraquídeo, un marcador de la actividad cortical presináptica de la dopamina (18) y con un incremento en la actividad asociada del polimorfismo asociado (*alelo Val*) del metabolismo de la dopamina del gen de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) (19). Los pacientes con la enfermedad de Parkinson inducida o idiopática también presentan déficit en estas tareas (20, 21). En los pacientes con esquizofrenia, la administración de anfetaminas y apomorfina está asociada a una mejoría en la ejecución de las tareas frontales (22,23). Los modelos animales también apoyan este punto de vista (para una revisión, ver 14): los monos con lesiones selectivas de la dopamina en el córtex prefrontal dorsolateral presentan disfunciones cognitivas prefrontales que se parecen a los deterioros observados en pacientes con esquizofrenia (24).

Dado que la mayor parte de los receptores de la dopamina del córtex prefrontal son del subtipo D1 (25,26), la medición de la función del receptor prefrontal D1 en la esquizofrenia es importante para entender la relación entre el deterioro prefrontal y la función dopaminérgica en este trastorno. Una gran abundancia de datos preclínicos muestran que la activación apropiada de los receptores corticales D1 es esencial para el procesamiento de memoria de trabajo en roedores y en primates no humanos (27-30). La aplicación iontoforética de antagonistas D1 en el córtex prefrontal dorsolateral deteriora la ejecución de la memoria de trabajo en monos (27). En monos ancianos y en monos con una disminución de catecolaminas, la infusión de todos los agonistas A77636 y SKF81297 invierte parcialmente el déficit en la memoria de trabajo espacial (28,31).

Un estudio reciente con tomografía por emisión de positrones (TEP) con [¹¹C]SCH 23390 halló una disminución en la densidad de receptores D1 en el córtex prefrontal en 17 pacientes varones con esquizofrenia comparados con controles emparejados por la edad. Este estudio utilizó V3⁺ como un índice de la densidad del receptor. Esta medida de eficacia es la proporción entre la unión potencial en la región de interés y la unión no específica en una región de referencia. En otros términos, V3⁺ no corrige las diferencias entre sujetos en uniones no específicas.

A causa de las limitaciones de [¹¹C]SCH 23390 para estudiar los receptores prefrontales D1 con TEP, nuestro grupo seleccionó para esta investigación el marcador recientemente desarrollado [¹¹C]NNC 112. Los primeros radiomarcadores de TEP para el receptor D1 que se introdujeron fueron las benzazepinas [¹¹C]SCH 23390 (KD = 0,4nM) y [¹¹C]SCH 39166 (KD = 3,6nM) (32-35). Ambos radiomarcadores se mostraban relativamente poco específicos para proporciones no específicas, lo que deterioró la exactitud de la medida de D1 en el córtex prefrontal (36-38). Por otro lado, [¹¹C]SCH 23390 tiene una escasa selectividad para los receptores D1, especialmente en la región cortical, en la que también se une a receptores 5-HT_{2A} (39). Más recientemente, se han evaluado dos nuevas benzazepinas como radiomarcadores de TEP: [¹¹C]NNC 756 (KD = 0,17 nM) y [¹¹C]NNC 112 (KD = 0,18 nM) (34,40-42). Ambos radiomarcadores aportan una elevada especificidad a proporciones no específicas. La desventaja de [¹¹C]NNC 756 en comparación con [¹¹C]NNC 112 es la baja selectividad en contra de los receptores de la 5-HT₂ (en selectividad *in vitro* sobre 20:1) (41,43). Por tanto, [¹¹C]NNC 112 es el mejor radiomarcador D1 disponible en la actualidad (44).

MÉTODOS

Estudiamos con [¹¹C]NNC 112 y TEP a 16 pacientes con esquizofrenia y 16 controles emparejados. Los pacientes cumplían criterios del DSM-IV para esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme (provisionalmente confirmado en seguimiento) y no habían tomado antipsicóticos como mínimo durante los 21 días previos al inicio del estudio ni neurolépticos en al menos un año (45). Excluimos la presencia de cualquier otro diagnóstico a lo largo de la vida del Eje I, incluido el abuso o dependencia del alcohol u otras sustancias (con la excepción de la nicotina), una enfermedad médica o neurológica significativa y embarazo.

Los controles fueron emparejados por edad (± 5 años), sexo, raza, situación socioeconómica de los padres, y la presencia de adicción a la nicotina. Tampoco debían presentar trastornos psiquiátricos, médicos o neurológicos. El estudio fue aprobado por el Columbia Presbyterian Medical Center y The New York

State Psychiatric Institute Institutional Review Boards, así como por el Radioactive Drug Research Committee of Columbia University.

Se determinó el diagnóstico de los pacientes con la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID) y con la versión de la SCID versión no para paciente (SCID-NP) para los controles. La evaluación clínica incluía la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (47).

La evaluación de la memoria de trabajo se realizó con la prueba *n-back* durante el período en que no tomaban neurolépticos (48). La tarea de la *n-back* utilizada aquí requería que los sujetos revisasen unas series de letras presentadas secuencialmente en una pantalla de ordenador, y respondieran cuando una letra fuese idéntica a la que inmediatamente la precedía (condición *1-back*), a la que había aparecido dos ensayos antes (*2-back*), o tres ensayos antes (*3-back*). El paradigma *n-back* evalúa la memoria de trabajo porque requiere que los sujetos retengan información sobre estímulos previos, así como la manipulación de esta información (p. ej., hacer una comparación con el estímulo actual). Se presentaron sesenta letras en cada condición. Cada presentación duraba 500 mseg, con intervalos de 2.500 mseg (pantalla negra). Se presentó un total de 12, 10 y 10 blancos para las condiciones 1, 2 y 3-*back*, respectivamente. La tasa de aciertos se calculó como el número de errores dividido por el número de aciertos. La tasa de errores se calculó como el número de errores dividido por el número de no aciertos. La tasa de aciertos ajustada se calculó como tasa de aciertos menos errores y *d'* se calculó para 2 y 3-*back* como tasa de aciertos inv menos tasa de errores inv, donde «inv» es el inverso de la distribución estándar normal acumulada.

La función ejecutiva se valoró con el *Wisconsin Card Sorting Task* (WCST) en pacientes y controles.

La medida del potencial unión (*binding potential*, BP) de [¹¹C]NNC 112 se obtuvo como se ha descrito previamente (44), exceptuando que los datos fueron obtenidos sobre el nuevo ECAT EXACT TASA DE ACIERTOS+, que proporciona una resolución superior en comparación con el ECAT EXACT 47 utilizado en el estudio de viabilidad. Para una mejor fiabilidad de BP comparado con V3⁺, y a causa de que BP, pero no V3⁺, corrige las diferencias potenciales intersujetos en vínculos no específicos, se seleccionó el BP *a priori* como medida del resultado.

RESULTADOS

Dieciséis pacientes y dieciséis controles completaron el estudio. Los grupos fueron emparejados por edad, sexo, raza, estatus situación económica de los padres y el consumo de nicotina. De los 16 pacientes con esquizofrenia, 7 no habían tomado nunca ningún neuroléptico, y 9 no habían tomado neurolépticos durante al menos los 21 días previos (promedio de 164 días). En los pacientes, las puntuaciones de las subescalas de síntomas positivos, síntomas negativos, y patología general de la PANSS fueron 19 ± 7 , 18 ± 6 y 34 ± 7 , respectivamente.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la dosis inyectada, actividad específica en el momento de la inyección, aclaramiento del plasma del componente parental, fracción libre (fl) de [¹¹C]NNC 112 del plasma, volumen de la distribución total del cerebelo y volumen de la sustancia gris del córtex prefrontal dorsolateral.

El [¹¹C]NNC 112 BP en el córtex prefrontal dorsolateral fue mayor en los pacientes ($1,63 \pm 0,39 \text{mLg}^{-1}$) comparado con los controles ($1,27 \pm 0,44 \text{mLg}^{-1}$, $p = 0,03$). También se halló un incremento de los receptores en el córtex prefrontal dorsolateral

en pacientes con esquizofrenia cuando se utilizó V3⁺ como medida. Para evaluar la especificidad regional de la sobreregulación de los receptores D1 en el córtex prefrontal dorsolateral de los pacientes, la distribución de [¹¹C]NNC 112 BP también se comparó con otras regiones. Los pacientes tendían a mostrar valores más elevados de [¹¹C]NNC 112 BP en comparación con los controles en todas las regiones neocorticales, pero esta diferencia alcanzaba la significación estadística únicamente en el córtex prefrontal dorsolateral. Las regiones estriadas, límbicas, paralímbicas y talámicas no mostraron diferencias entre grupos.

No se hallaron diferencias en [¹¹C]NNC 112 BP en el córtex prefrontal dorsolateral entre los pacientes que nunca habían sido tratados farmacológicamente ($1,62 \pm 0,53 \text{ mL g}^{-1}$) y los pacientes tratados previamente ($1,65 \pm 0,53 \text{ mL g}^{-1}$), lo que indica que la sobreregulación de receptores D1 en el córtex prefrontal dorsolateral no era un efecto colateral duradero de medicación neuroléptica previa. Además, los estudios en primates hallaron que la exposición a fármacos antipsicóticos induce a un descenso de los receptores D1 en el córtex prefrontal dorsolateral (49,50).

En los pacientes, el [¹¹C]NNC 112 BP en el córtex prefrontal dorsolateral no estaba asociado a la gravedad de los síntomas positivos o negativos presentes el día del escáner ($r^2 = 0,01$, $p = 0,35$; $r^2 = 0,10$, $p = 0,21$, respectivamente).

La evaluación de la memoria de trabajo con la *n-back* se obtuvo en 14 de los 16 pacientes y en 15 de los 16 controles. Los pacientes con esquizofrenia alcanzaron un nivel superior al azar en las tres condiciones (el nivel considerado como azar correspondería a una tasa de aciertos ajustada igual a 0), pero significativamente peor que los sujetos controles. Los resultados del *n-back* fueron analizados mediante el ANOVA de mediciones repetidas, con la carga de memoria de trabajo (1, 2 y 3 *back*) como medición repetida y el diagnóstico (controles frente a esquizofrénicos) como cofactor. Se halló un efecto significativo de la memoria de trabajo ($p < 0,0001$), y del diagnóstico ($p = 0,003$). No se halló ninguna asociación entre la edad y la ejecución en la memoria de trabajo.

Entre los pacientes con esquizofrenia, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de aciertos ajustada en ningún nivel de la prueba entre pacientes de primer episodio que nunca habían estado expuestos a antipsicóticos previamente ($n = 7$, tasa de aciertos ajustada en 1, 2 y 3-*back* de $0,90 \pm 0,10$, $0,64 \pm 0,28$, y $0,49 \pm 0,31$, respectivamente) y los pacientes crónicos previamente tratados con antipsicóticos ($n = 7$, tasa de aciertos ajustada en 1, 2 y 3-*back* de $0,85 \pm 0,20$, $0,57 \pm 0,33$, y $0,52 \pm 0,26$, respectivamente).

La gravedad de síntomas positivos, negativos o generales evaluados con las subescalas de la PANSS no fueron predictivas de la ejecución en las condiciones 1-*back*, 2-*back* o 3-*back* ($r^2 < 0,15$, $p > 0,05$ para todas las correlaciones).

En el WCST, los pacientes mostraron una ejecución peor que los controles, pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística: el número de categorías conseguidas fue de $5,0 \pm 1,3$ en los controles y de $4,0 \pm 1,7$ en los pacientes ($p = 0,09$). Los errores de perseveración fueron de $15,1 \pm 10$ en los controles y de $21,8 \pm 14$ en los pacientes ($n = 0,18$).

Analizamos la hipótesis de una asociación entre la disponibilidad de receptores D1 en el córtex prefrontal dorsolateral y la ejecución de *n-back*. Cuando se analizan los dos grupos conjuntamente, observamos una asociación entre una ejecución deficiente de la memoria de trabajo en 1, 2 y 3-*back* y un [¹¹C]NNC 112 BP elevado en el córtex prefrontal dorsolateral. Este efecto se describía en los pacientes con esquizofrenia (figura 1). Dentro del grupo control, no se halló ninguna relación entre la ejecución en la *n-back* y la disponibilidad de receptor D1. En los

pacientes, una baja ejecución en 2-*back* y 3-*back* se asoció significativamente a una disponibilidad elevada de receptor D1. En los pacientes, una disponibilidad elevada del receptor D1 en el córtex prefrontal dorsolateral se asoció a una tasa de aciertos ajustada baja en 2-*back* ($r^2 = 0,31$, $p = 0,03$) y a una tasa de aciertos ajustada baja en 3-*back* ($r^2 = 0,45$, $p = 0,008$). Se obtuvieron resultados similares utilizando *d'*. En cambio, las ejecuciones de la WCST no se correlacionaron con la disponibilidad de los receptores D1 (categorías, $r^2 < 0,01$, $p = 0,84$; errores de perseveración $r^2 < 0,02$, $p = 0,69$).

DISCUSIÓN

Este estudio sugiere que la [¹¹C]NNC 112 *in vivo* puede estar sobre regulada selectivamente en el córtex prefrontal dorsolateral de pacientes con esquizofrenia que no siguen tratamiento farmacológico, y que este aumento es predictivo de una peor ejecución en la prueba *n-back*. La unión *in vivo* de [¹¹C]NNC 112 no está afectada por cambios agudos en la dopamina endógena. Por tanto, resulta razonable asumir que el incremento de [¹¹C]NNC 112 observado en este estudio refleja concentraciones incrementadas de receptores D1 en el córtex prefrontal dorsolateral de pacientes con esquizofrenia. Nuestros resultados no reproducen los hallazgos de Okubo y cols., (38) que obtuvieron una disminución de [¹¹C]SCH 23390 en el córtex frontal. Varios factores pueden explicar esta discrepancia: el cociente de la señal de [¹¹C]SCH 23390 en el córtex prefrontal es relativamente bajo y no puede permitir análisis cuantitativos fiables (51). La cámara de TEP utilizada por Okubo y cols. (38) era un dispositivo de 7 cortes, con campo de visión limitado y

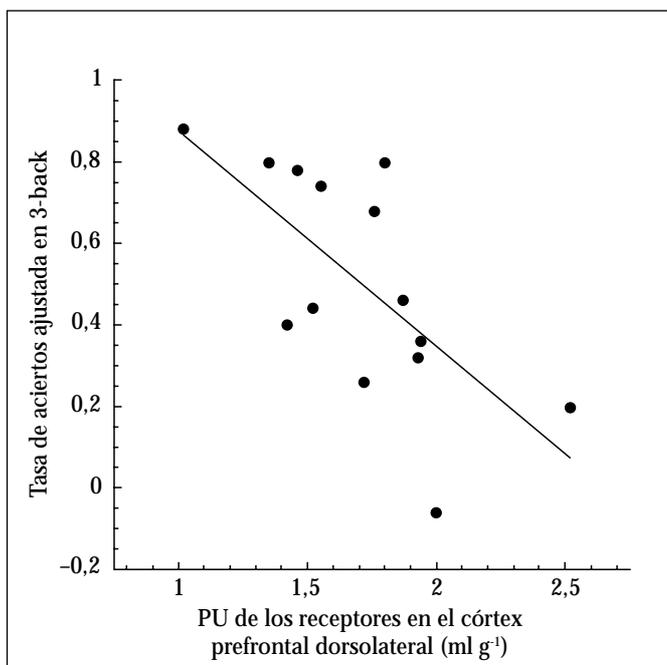


Figura 1 – Relación entre la sobreregulación de los receptores D1 en el córtex prefrontal dorsolateral de los pacientes con esquizofrenia no tratados previamente y la ejecución en la tarea de memoria de trabajo (tasa de aciertos ajustada en 3-*back*; los valores menores representan una ejecución peor). PU-potencial de unión

resolución limitada. El [¹¹C]SCH 23390 muestra una selectividad relativamente baja para los receptores 5-HT_{2A/2C}, y es posible que una disminución en los receptores de la 5-HT_{2A} en el córtex prefrontal en la esquizofrenia pueda haber afectado los resultados. De hecho, Okubo y cols. (52) hallaron recientemente una disminución de la densidad de los receptores de la 5-HT_{2A} en el córtex prefrontal evaluada con [¹¹C]NMSP en 10 pacientes tratados previamente incluidos en su cohorte [¹¹C]SCH 23390. Finalmente, la relación detectada en ambos estudios entre el D1 y el deterioro cognitivo sugiere que estos marcadores pueden estar detectando receptores de potencial diferenciado relacionado con el tráfico de cambios inducidos por el bajo nivel de dopamina, aunque en nuestros datos no hallamos relación entre D1 BP y la ejecución en la WCST, lo que sugiere que esta tarea está menos relacionada con la función cortical del D1.

Debido a la falta de mediciones directas de la función presináptica de la dopamina en el córtex prefrontal, la interpretación de este hallazgo es inherentemente especulativa. Nosotros postulamos que un incremento en los receptores D1 en el córtex prefrontal dorsolateral es una respuesta compensatoria a un déficit en la función presináptica de la dopamina. La observación de que, en roedores, el agotamiento de crónico de la dopamina está asociado a un incremento *in vivo* de [¹¹C]NNC 112 en el córtex prefrontal apoya la viabilidad de esta interpretación de los hallazgos con TEP (53). Esta interpretación concuerda con otras líneas de investigación que sugieren que la esquizofrenia puede estar asociada a un déficit en la función de la dopamina prefrontal y a los déficits de ejecución en tareas de respuesta retrasada observados en modelos de primates no humanos de deficiencia de la dopamina prefrontal. Estos déficits son invertidos por los agonistas indirectos de la dopamina y por los agonistas de D1 (24,28,31,54). Esta hipótesis también está apoyada por las observaciones preclínicas de que la exposición crónica a la fenciclidina, que induce en humanos síntomas parecidos a la esquizofrenia (para una revisión, ver 55), está asociada a un deterioro en la ejecución de la memoria de trabajo, una disminución de la dopamina en el córtex prefrontal (para una revisión, ver 56), y un incremento de [¹¹C]NNC 112 *in vivo* en el córtex prefrontal (57). Esta interpretación sugiere que la función de la memoria de trabajo en los pacientes con esquizofrenia puede mejorarse con agonistas de la dopamina, y con los efectos potenciadores de la dopamina prefrontal de los fármacos atípicos.

Nuestro modelo es hipotético, y puede argumentarse que nuestros hallazgos coinciden con explicaciones alternativas. El segundo modelo postula que el incremento de los receptores D1 en el córtex prefrontal dorsolateral es un fenómeno primario y que la alteración en la ejecución de la memoria de trabajo vista en estos pacientes resulta de un incremento postsináptico de la liberación de la dopamina en el córtex prefrontal dorsolateral durante la ejecución de la tarea (58). Esta interpretación predeciría que la administración de antagonistas de D1 podría mejorar la función de la memoria de trabajo en pacientes con esquizofrenia. No hay estudios que evalúen específicamente el efecto de los antagonistas del receptor D1 sobre la función de la memoria de trabajo en la esquizofrenia, pero ensayos terapéuticos limitados con antagonistas del receptor D1 en la esquizofrenia muestran una falta de eficacia o un empeoramiento de las condiciones clínicas (59-62).

Otro modelo posible combina elementos del primer modelo y del segundo. Propone que una disminución persistente en la actividad dopaminérgica prefrontal puede inducir una sobrerregulación de los receptores D1. La sobrerregulación puede a su vez permitir un incremento de la sensibilidad de los agonistas, dando lugar a un aumento de la estimulación de estos recepto-

res de la dopamina sobrerregulados en condiciones asociadas a la liberación de dopamina, como el estrés o los cambios cognitivos. Este tercer modelo predice que el «rango de estimulación óptima» en la esquizofrenia es demasiado estrecho, y que el umbral entre una estimulación demasiado baja y demasiado alta de los receptores D1 se supera inmediatamente durante la unión prefrontal de la dopamina. Una característica atractiva de este modelo es que permite reconciliar algunos efectos aparentemente contradictorios de los fármacos antipsicóticos. Proporcionando un bloqueo parcial de los receptores de la dopamina de forma aguda y permitiendo al receptor una infra regulación de forma crónica, los antipsicóticos pueden proporcionar protección en contra de los efectos de la hiperestimulación del receptor D1. El aumento de la actividad prefrontal de la dopamina en la línea basal es otro mecanismo mediante el cual los antipsicóticos atípicos pueden corregir, al menos parcialmente, el déficit de dopamina prefrontal que causó el problema. Este modelo podría predecir que la administración aguda únicamente de agonistas del receptor D1 puede ser perjudicial, mientras que la administración repetida de agonistas de la dopamina a dosis bajas puede dar lugar a la desensibilización de los receptores, y además puede tener efectos terapéuticos a largo plazo.

Por lo tanto, la explicación del papel de la transmisión de la dopamina en el córtex prefrontal en la fisiopatología del deterioro cognitivo dependerá, esencialmente, no sólo del desarrollo de un método de imagen útil para evaluar la función presináptica, sino también del desarrollo agonistas del receptor D1 para la investigación clínica.

La patogénesis de una posible deficiencia en la función prefrontal de la dopamina en la esquizofrenia es por ahora desconocida. La explicación de las bases genéticas y de los mecanismos del desarrollo del sistema dopaminérgico mesocortical podrían aportar pistas importantes sobre los orígenes de alteraciones en las neuronas dopaminérgicas prefrontales. Además, la alteración en la función dopaminérgica en la esquizofrenia puede no ser debida a un problema primario de los sistemas dopaminérgicos, sino consecuencia de alteraciones más generalizadas del neurodesarrollo. Sin embargo, ésta es una consecuencia importante, ya que está implicada en la cascada de sucesos que conducen a la aparición de los síntomas y discapacidades persistentes. Una comprensión mejorada del origen de este fenotipo dopaminérgico permitirá analizar los mecanismos del neurodesarrollo que pueden estar implicados en la enfermedad, y abrir nuevos caminos terapéuticos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado por el *United States Public Health Service Grant* (NIMH 1 ROI MH59144-01), *Charles A. Dana Foundation grant*, NARSAD y *Lieber Center for Schizophrenia Research*.

World Psychiatry 2003; 3: 166-171

Bibliografía

1. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963;20:140-4.
2. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 1975;188:1217-9.
3. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding pre-

- dicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976;19:481-3.
4. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology* 1987; 91:415-33.
 5. Angrist B, van Kammen DP. CNS stimulants as a tool in the study of schizophrenia. *Trends Neurosci* 1984;7:388-90.
 6. Knable MB, Weinberger DR. Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 1997;11:123-31.
 7. Goldman-Rakic PS, Muly EC III, Williams GV. D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31:295-301.
 8. Davis KL, Kahn RS, Ko G et al. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-86.
 9. Weinberger DR. Implications of the normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:660-9.
 10. Laruelle M. Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:423-51.
 11. Weinberger DR, Laruelle M. Neurochemical and neuropharmacological imaging in schizophrenia. In: Davis KL, Charney DS, Coyle JT et al (eds). *Psychopharmacology: the fifth generation of progress*. London: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001:883-5.
 12. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:114-24.
 13. Lewis DA, Gonzalez-Burgos G. Intrinsic excitatory connections in the prefrontal cortex and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Bull* 2000;52:309-17.
 14. Goldman-Rakic PS, Selemon LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23:437-58.
 15. Weinberger DR, Berman KF. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Phil Trans Roy Soc London Series B: Biol Sci* 1996;351:1495-503.
 16. Stuss DT, Benson DF. *The frontal lobes*. New York: Raven Press, 1986.
 17. Akil M, Pierri JN, Whitehead RE et al. Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 1999;156:1580-9.
 18. Weinberger DR, Berman KF, Illowsky BP. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:609-15.
 19. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS et al. Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6917-22.
 20. Bowen F, Kamienny R, Burn M et al. Parkinsonism: effect of levodopa treatment on concept formation. *Neurology* 1975;25:701-4.
 21. Stern Y, Langston JW. Intellectual changes in patients with MPTP-induced parkinsonism. *Neurology* 1985;35:1506-9.
 22. Daniel DG, Weinberger DR, Jones DW et al. The effect of amphetamine on regional cerebral blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *J Neurosci* 1991;11:1907-17.
 23. Dolan RJ, Fletcher P, Frith CD et al. Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature* 1995;378:180-2.
 24. Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE et al. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979;205:929-32.
 25. De Keyser J, Ebinger G, Vauquelin G. Evidence for a widespread dopaminergic innervation of the human cerebral neocortex. *Neurosci Lett* 1989;104:281-5.
 26. Hall H, Sedvall G, Magnusson O et al. Distribution of D1- and D2-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain. *Neuropsychopharmacology* 1994;11:245-56.
 27. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol* 1994;71:515-28.
 28. Arnsten AF, Cai JX, Murphy BL et al. Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys. *Psychopharmacology* 1994;116:143-51.
 29. Williams GV, Goldman-Rakic PS. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 1995;376:572-5.
 30. Zahrt J, Taylor JR, Mathew RG et al. Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *J Neurosci* 1997;17:8528-35.
 31. Cai JX, Arnsten AFT. Dose-dependent effects of the dopamine D1 receptor agonists A77636 or SKF81297 on spatial working memory in aged monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:183-9.
 32. Farde L, Halldin C, Stone-Elander S et al. PET analysis of human dopamine receptors subtypes using 11C-SCH 23390 and 11C-raclopride. *Psychopharmacology* 1987;92:278-84.
 33. Halldin C, Stone-Elander S, Farde L et al. Preparation of 11C-labelled SCH 23390 for the in vivo study of dopamine D1 receptors using positron emission tomography. *Appl Radiat Isot* 1986;37:1039-43.
 34. Andersen PH, Gronvald FC, Hohlweg R et al. NNC-112, NNC-687 and NNC-756, new selective and highly potent dopamine D1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1992;219:45-52.
 35. Chipkin RE, Iorio LC, Coffin VL et al. Pharmacological profile of SCH39166: a dopamine D1 selective benzazepine with potential antipsychotic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247: 1093-102.
 36. Sedvall G, Farde L, Barnett A et al. 11C SCH 39166, a selective ligand for visualization of dopamine-D1 receptor binding in the monkey brain using PET. *Psychopharmacology* 1991;103:150-3.
 37. Laihinien AO, Rinne JO, Ruottinen HM et al. PET studies on dopamine D1 receptors in the human brain with carbon-11-SCH 39166 and carbon-11-NNC 756. *J Nucl Med* 1994;35:1916-20.
 38. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 1997;385:634-6.
 39. Laruelle M, Sidhu A, Casanova MF et al. Characterization of [125I]SCH23982 binding in human brain: comparison with [3H]SCH23390. *Neurosci Lett* 1991;31:273-6.
 40. Halldin C, Foged C, Farde L et al. [11C]NNC 687 and [11C]NNC 756, dopamine D-1 receptor ligands. Preparation, autoradiography and PET investigation in monkey. *Nucl Med Biol* 1993;8:945-53.
 41. Karlsson P, Farde L, Halldin C et al. PET examination of [11C]NNC 687 and [11C]NNC 756 as new radioligands for the D1-dopamine receptor. *Psychopharmacology* 1993;113:149-56.
 42. Halldin C, Foged C, Chou YH et al. Carbon-11-NNC 112: a radioligand for PET examination of striatal and neocortical D1-dopamine receptors. *J Nucl Med* 1998;39:2061-8.
 43. Karlsson P, Farde L, Halldin C et al. Oral administration of NNC 756 - a placebo controlled PET study of D1- dopamine receptor occupancy and pharmacodynamics in man. *Psychopharmacology* 1995;119:1-8.
 44. Abi-Dargham A, Martinez D, Mawlawi O et al. Measurement of striatal and extrastriatal dopamine D1 receptor binding potential with [11C]NNC 112 in humans: validation and reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:225-43.
 45. Nyberg S, Farde L, Halldin C. Delayed normalization of central D-2 dopamine receptor availability after discontinuation of haloperidol decanoate - Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:953-8.
 46. Spitzer R, Williams J, Gibbon M et al. The Structured Clinical interview for DSM-III-R: 1. History, rationale and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624-9.

47. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
48. Cohen JD, Forman SD, Braver TS et al. Activation of the prefrontal cortex in a nonspatial working memory task with functional MRI. *Human Brain Mapping* 1994;1:293-304.
49. Lidow MS, Goldman-Rakic PS. A common action of clozapine, haloperidol, and remoxipride on D1- and D2-dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4353-6.
50. Lidow MS, Elsworth JD, Goldman-Rakic PS. Down-regulation of the D1 and D5 dopamine receptors in the primate prefrontal cortex by chronic treatment with antipsychotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:597-603.
51. Karlsson P, Farde L, Halldin C et al. D1-dopamine receptors in schizophrenia examined by PET. *Schizophr Res* 1997;24:179.
52. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K et al. Serotonin 5-HT₂ receptors in schizophrenic patients studied by positron emission tomography. *Life Sci* 2000;66:2455-64.
53. Guo N, Hwang D, Lo E et al. Dopamine depletion and in vivo binding of PET D1 radioligands: implication for imaging studies in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* (in press).
54. Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 2000;287:2020-2.
55. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148:1301-8.
56. Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:201-25.
57. Kakiuchi T, Nishiyama S, Sato K et al. Effect of MK801 on dopamine parameters in the monkey brain. *Neuroimage* 2001;16:110.
58. Watanabe M, Kodama T, Hikosaka K. Increase of extracellular dopamine in primate prefrontal cortex during a working memory task. *J Neurophysiol* 1997;78:2795-8.
59. Karlsson P, Smith L, Farde L et al. Lack of apparent antipsychotic effect of the D1-dopamine receptor antagonist SCH39166 in acutely ill schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1995;121:309-16.
60. Karle J, Clemmesen L, Hansen L et al. NNC 01-0687, a selective dopamine D1 receptor antagonist, in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995;121:328-9.
61. de Beaurepaire R, Labelle A, Naber D et al. An open trial of the D1 antagonist SCH 39166 in six cases of acute psychotic states. *Psychopharmacology* 1995;121:323-7.
62. Den Boer JA, van Megen HJ, Fleischhacker WW et al. Differential effects of the D1-DA receptor antagonist SCH39166 on positive and negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995;121:317-22.

Dimensiones de los síntomas y pronóstico en esquizofrenia

RAIMO K.R. SALOKANGAS

Department of Psychiatry, University of Turku, Turku 20520, Finland

Desde Kraepelin, el pronóstico ha sido uno de los criterios más frecuentemente utilizados para probar la validez del diagnóstico en psiquiatría. No obstante, los métodos de análisis factorial han demostrado que la sintomatología de los pacientes psiquiátricos puede dividirse en dimensiones de síntomas, que también se correlacionan con el pronóstico. El objetivo del presente estudio fue analizar de qué manera las subcategorías diagnósticas y las dimensiones de síntomas se correlacionan con el pronóstico de pacientes esquizofrénicos con un primer episodio y crónicos. En muestras de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia (n = 156) y de pacientes con esquizofrenia crónica (n= 1571), las variables de los síntomas fueron descompuestas en factores y las cinco dimensiones de los síntomas obtenidas se correlacionaron con variables de pronóstico. En ambas muestras, las dimensiones de los síntomas fueron más poderosas a la hora de explicar la varianza del pronóstico que el subdiagnóstico categórico. Además, el enfoque dimensional parece ser útil no sólo a la hora de describir el cuadro de la enfermedad, sino también en la predicción del pronóstico de la esquizofrenia.

Palabras clave: dimensiones, categorías, esquizofrenia, pronóstico, análisis factorial

De acuerdo con Kraepelin (1), los rasgos característicos de la *dementia praecox* eran el embotamiento afectivo, la falta de interés y la apatía. La visión de Kraepelin era estrictamente clasificadora y el principio básico a la hora de hacer el diagnóstico se basaba en el pronóstico. Bleuler (2) dio prioridad al cuadro clínico a la hora de establecer el diagnóstico de esquizofrenia, y consideró que los síntomas fundamentales eran las alteraciones afectivas y del pensamiento, la ambivalencia y el autismo. Los síntomas accesorios, como las alucinaciones, los delirios y los síntomas catatónicos, también se observaban en otras psicosis. No obstante, la alteración primaria en la esquizofrenia era la pérdida de asociaciones, que precedía a los síntomas fundamentales y accesorios.

La distinción clara entre esquizofrenia y otros trastornos rápidamente empezó a perder fuerza. Kasanin (3) mostró que hay pacientes que muestran tanto síntomas esquizofrénicos como maníacos o depresivos, y sugirió el concepto de psicosis esquizoafectivas. Hoch y Polatin (4) describieron formas pseudo-neuróticas en la esquizofrenia, siendo sus principales características la pan-ansiedad, el pan-neuroticismo, la pan-sexualidad y episodios psicóticos breves y limitados (micro-psicosis). Schneider (5) introdujo el concepto de síntomas de primer rango, los cuales eran perceptibles en todas las culturas y muy frecuentes en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, los síntomas de primer rango no eran específicos de la esquizofrenia, sino que también se veían en otros trastornos psiquiátricos severos.

En 1930, Langfeldt (6) trató de solucionar el problema de diferenciar entre los conceptos de *dementia praecox* y esquizofrenia, dividiendo la esquizofrenia en esquizofrenia nuclear, correspondiente a la *dementia praecox* de Kraepelin, con un mal pronóstico, y la psicosis esquizofreniforme, con un inicio agudo y buen pronóstico. A finales de 1950, Garmez y Rodnick (7) diferenciaron la esquizofrenia procesual de la reactiva. La esquizofrenia procesual se asoció a un deficiente desarrollo psicosocial premórbido, hallazgos neurológicos y mal pronóstico, mientras que los pacientes con esquizofrenia reactiva mostraron un buen desarrollo premórbido, un inicio del trastorno a menudo precedido por acontecimientos vitales estresantes y un pronóstico relativamente bueno.

En las clasificaciones actuales de los trastornos (DSM-IV y la CIE-10), la esquizofrenia, así como otros trastornos, se con-

sidera una entidad (mixta) categórica que incluye tanto ítems clínicos (síntomas) como de pronóstico (duración). Sin embargo, dado que la definición de esquizofrenia requiere únicamente un cierto número de ítems sin ninguna preferencia, es usual que dos pacientes con el mismo diagnóstico tengan sintomatología casi totalmente diferente, mientras que el pronóstico dentro del diagnóstico de esquizofrenia varía considerablemente.

Al mismo tiempo que la revisión de las clasificaciones de los trastornos y paralelamente al desarrollo de los métodos estadísticos, el enfoque dimensional empezó a ganar terreno. Crow (8,9), adoptó un punto de vista dimensional, proponiendo dos síndromes en la esquizofrenia. El tipo I consistía en síntomas positivos, como los delirios y las alucinaciones; éstos a menudo se observan en la fase aguda de la enfermedad, responden bien a los neurolepticos y pueden estar asociados a una transmisión dopaminérgica patológica. El síndrome tipo II es más o menos crónico y se caracteriza por la presencia de síntomas negativos, como el aplanamiento afectivo, el empobrecimiento del habla y la pérdida de iniciativa; estos síntomas se asocian a un mal pronóstico, a una respuesta deficiente a los neurolepticos y a la presencia de patología estructural en el sistema nervioso central. Un análisis factorial confirmatorio de Lenzenweger y cols., (10) dio apoyo al modelo independiente de Crow.

Andreasen y Olsen (11) aceptaron el concepto de síntomas positivos y negativos, pero los consideraron características categóricas de dos tipos diferentes de enfermedad. En su muestra de pacientes esquizofrénicos hospitalizados hallaron una correlación negativa entre los síntomas positivos y los negativos. Un estudio de Liddle (12) con análisis factorial, con una muestra de pacientes más homogénea pero crónicos, seleccionados por la persistencia de los síntomas, halló la existencia de tres síndromes: deficiencia psicomotora, desorganización y distorsión de la realidad. Cada uno de los tres síndromes se relacionaba con un modelo específico de perfusión en el córtex paralímbico y asociativo, y en el núcleo subcortical relacionado (13). Posteriormente, Andreasen y colaboradores (14,15) concluyeron que la clasificación de los síntomas en la esquizofrenia requería más de dos dimensiones distintas: negativa, psicoticismo y desorganización. De estas tres dimensiones, en un estudio longitudinal, los síntomas negativos fueron bastante estables, mientras que las dimensiones de psicoticismo y desorganización ten-

dían a ser menos estables (16). Peralta y cols., (17) tampoco lograron encontrar apoyo para la clasificación de los síntomas esquizofrénicos en síndromes positivos y negativos; sus resultados apoyaban el modelo de tres síndromes de Liddle así como los hallazgos de otros investigadores (18).

Varios estudios posteriores han secundado este modelo de tres síndromes (19), pero este modelo también ha sido criticado. Kay y Sevy (20) hallaron siete factores dimensionales. Los primeros cuatro factores (positivo, negativo, excitado y deprimido) se incluyeron en un modelo piramidal de cuatro factores. Los otros tres componentes (disfunción cognitiva, suspicacia y pensamiento estereotipado) fueron descartados. Otros análisis factoriales (21,22) han hallado cinco factores dimensionales: negativo, positivo, excitado, cognitivo y (ansioso)/depresivo.

Los instrumentos utilizados en la evaluación y la clasificación tienen efectos importantes sobre los resultados de los análisis factoriales. Por ejemplo, Toomey y cols. (23) hallaron que el análisis de los índices globales revelaba tres factores: negativo, positivo y desorganización, pero que el análisis basado en los ítems producía dos factores negativos (expresión disminuida y relaciones alteradas), dos factores positivos (delirios extraños y alucinaciones auditivas), y un factor de desorganización. Dentro de la dimensión negativa, Carpenter ha hecho una distinción importante entre síntomas primarios o déficit y secundarios o reactivos negativos (24).

Independientemente del marco clínico, no tenemos criterios como pruebas de laboratorio que permitan diagnosticar la esquizofrenia o sus subtipos. Por lo tanto, desde Kraepelin, el pronóstico ha sido uno de los criterios independientes más utilizados para probar la validez del procedimiento diagnóstico en psiquiatría. La bibliografía sugiere que, además de los diagnósticos clasificadores, el enfoque dimensional puede también asociarse al pronóstico del paciente, posiblemente de forma más importante que el enfoque clasificador. Así, el objetivo del presente estudio fue explorar las asociaciones entre las dimensiones de síntomas y los factores de pronóstico en muestras de pacientes con un primer episodio y pacientes con esquizofrenia crónica.

MÉTODOS

Pacientes con un primer episodio

La muestra de pacientes con un primer episodio estaba formada por 156 pacientes (75 hombres y 81 mujeres) de entre 15 y 44 años (con una media de edad de 27,1 años) diagnosticados de esquizofrenia según criterios del DSM-III (hebefrénica, catatónica, paranoide, indiferenciada, residual, esquizoafectiva y esquizofreniforme), que, durante un periodo de un año (marzo de 1983-febrero de 1984) contactaron con los servicios públicos de psiquiatría de seis distritos de salud mental en Finlandia por primera vez en su vida por padecer síntomas esquizofrénicos. Los pacientes fueron evaluados en su primer contacto con el servicio y dos y cinco años después por equipos psiquiátricos responsables de su tratamiento hospitalario o comunitario.

La evaluación básica se llevó a cabo tan pronto como fue posible después del contacto inicial. Se tuvieron en cuenta cuestiones concernientes al desarrollo premórbido de los pacientes, la situación psicosocial, la duración de los síntomas, la edad al inicio de los primeros síntomas físicos y la agudeza de la enfermedad.

Los equipos realizaron evaluaciones sobre las relaciones sociales, las aficiones, las relaciones heterosexuales y la actividad

laboral de los pacientes (25); se administró la Escala de Evaluación Global, (*Global Assessment Scale*, GAS) (26); se evaluaron los síntomas psicóticos y depresivos, el *insight*, el mantenimiento de las metas propuestas en la vida (27) y la satisfacción vital subjetiva. Estas diez variables fueron transformadas para que sus medias en el total de la muestra fueran igual a 1, y para cada paciente se calculó la suma de las puntuaciones de las 10 variables, a fin de describir su situación psicosocial global en cada evaluación.

La evaluación de los síntomas psiquiátricos se realizó mediante una versión reducida de la *Comprehensive Psychopathological Rating Scale*, CPRS (28). Las variables de la CPRS se dividieron en factores para cada examen independientemente. Después de la solución del primer componente, se calculó una rotación ortogonal de los cinco factores (valor propio > 1) y se transformaron las puntuaciones rotadas de los factores (media = 0 y SD = 1). Se calcularon las correlaciones de Pearson entre las dimensiones de los síntomas (dimensiones factoriales) y las variables que describen la situación psicosocial del paciente. En análisis de la regresión, la variancia de las dimensiones clínicas fue explicada por las variables de la situación psicosocial, y la variancia del pronóstico psicosocial global por las dimensiones de los síntomas. Pueden consultarse los detalles metodológicos en otras publicaciones (29,30).

Pacientes crónicos

La muestra de pacientes crónicos estaba formada por 1.571 pacientes esquizofrénicos (841 hombres y 730 mujeres) diagnosticados según criterios del DSM-III-R, con edades comprendidas entre 15 y 64 años (media de edad de 40 y media de duración de la enfermedad de 15 años), que habían sido dados de alta de hospitales psiquiátricos de 20 distritos de atención sanitaria en Finlandia entre 1990 y 1994, y que fueron entrevistados tres años después. Se incluyeron los pacientes que cumplían criterios de esquizofrenia desorganizada, catatónica, paranoide, residual o indiferenciada. Las psicosis esquizofreniforme y esquizoafectiva se excluyeron. Según un estudio de fiabilidad, todos los pacientes estudiados fueron clasificados correctamente como pacientes con esquizofrenia; la calificación en subtipos fue correcta en el 72,5 % de los casos y el índice Kappa fue de 0,62.

Se recogieron datos en relación al origen del paciente, la historia clínica, incluyendo el año de su primera admisión hospitalaria, si vivía en pareja, la atención psiquiátrica recibida tras el alta, el uso de servicios psiquiátricos en ingresos hospitalarios o desde consultas externas durante el periodo de tres años previo al alta y durante el periodo de tres años posterior al alta.

Los pacientes fueron entrevistados por cada equipo médico responsable de sus tratamientos tres años después del alta hospitalaria. La entrevista consistió en preguntas referentes a su salud física, evaluación global de síntomas psicóticos, depresivos y neuróticos, la GAS (26), aspectos laborales (25), número de relaciones interpersonales, satisfacción vital subjetiva y restricciones en el funcionamiento social (31).

La evaluación de síntomas psiquiátricos se basó en una versión reducida de la *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS (32). Los ítems de los síntomas se descompusieron en factores según el método del eje principal, se calculó una solución ortogonal rotada para los cinco primeros factores (valor > 1) y se transformaron las puntuaciones rotadas del factor (media = 0 y SD = 1). Pueden consultarse más detalles metodológicos en otras publicaciones (33).

RESULTADOS

Pacientes con un primer episodio

Cinco dimensiones factoriales en cada fase

En el análisis factorial de la CPRS, se hallaron cinco dimensiones de síntomas en las evaluaciones en la línea basal y en las dos de seguimiento (ver también 29). Los resultados se muestran en la tabla 1. Se halló sólo una diferencia estadísticamente significativa entre sexos: en el momento del examen inicial, los delirios eran más prevalentes en hombres que en mujeres ($p = 0,01$). En pacientes jóvenes los delirios fueron menos prevalentes, pero los síntomas negativos lo fueron más. Los pacientes solteros mostraron más síntomas negativos en todas las fases del estudio ($p < 0,05$).

Tabla 1 Dimensiones en pacientes esquizofrénicos con un primer episodio y crónicos

Pacientes con un primer episodio (CPRS)	Pacientes crónicos (PANSS)
<i>Evaluación en la línea basal</i>	<i>En el seguimiento</i>
F01 Negativo	F01 Negativo
F02 Delirios	F02 Positivo
F03 Depresivo	F03 Depresivo
F04 Grandiosidad maníaca	F04 Hostil
F05 Alucinaciones	F05 Desorganización
<i>Segundo año</i>	
F21 Depresivo/negativo	
F22 Delirios	
F23 Alucinaciones auditivas	
F24 Alucinaciones visuales	
F25 Desorganización	
<i>Quinto año</i>	
F51 Depresivo	
F52 Negativo	
F53 Desorganización	
F54 Alucinaciones	
F55 Delirios	

CPRS - *Comprehensive Psychopathological Rating Scale*; PANSS - *Positive and Negative Syndrome Scale*.

Desarrollo premórbido

La escasez o ausencia de relaciones con el sexo opuesto durante el período premórbido predijo la dimensión negativa en todas las fases de evaluación del estudio ($r = 0,32$, $r = 0,24$, $r = 0,24$, respectivamente) y el comportamiento desorganizado en el segundo año de seguimiento ($r = 0,27$). El aislamiento premórbido tuvo correlaciones similares pero inferiores a la existencia de un escaso desarrollo heterosexual. El comportamiento asocial premórbido predijo la presencia de alucinaciones auditivas ($r = 0,21$) y la desorganización en el segundo año de seguimiento ($r = 0,28$). El inicio insidioso de la enfermedad predijo la dimensión negativa en la evolución posterior de la enfermedad ($r = 0,24$, $r = 0,20$). Los análisis de regresión destacaron la significación del desarrollo heterosexual y el aislamiento premórbido, así como un inicio temprano e insidioso de la enfermedad, especialmente en la explicación de la variancia en la dimensión negativa.

Pronóstico psicosocial

Las correlaciones entre la situación psicosocial y las dimensiones de los síntomas fueron más bajas en la evaluación en la línea basal que en la de seguimiento (tabla 2). Los factores incluidos en la dimensión negativa (en todas las evaluaciones) y en la dimensión depresiva (en el segundo y el quinto año de seguimiento) estaban ampliamente asociadas a la situación psicosocial actual de los pacientes.

Las relaciones heterosexuales, la situación laboral y la pérdida de control sobre las metas de la vida en la evaluación en la línea basal predijeron la dimensión negativa en el segundo y quinto año de seguimiento. En un análisis de la regresión de las variables en evaluación en la línea basal, la falta de control, la ausencia de relaciones heterosexuales y el buen *insight*, predijeron la dimensión depresiva/negativa en el segundo año de seguimiento ($R = 0,50$), mientras que la falta de control y la GAS y relaciones sociales frecuentes predijeron la desorganización en el segundo año de seguimiento ($R = 0,28$), y una mala historia laboral y la falta de relaciones heterosexuales predijeron la dimensión negativa en el quinto año de seguimiento ($R = 0,42$). La ausencia de relaciones sociales, una mala historia laboral y un buen nivel de satisfacción en el segundo año de seguimiento

Tabla 2 Correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (multiplicadas por 100) entre las variables psicosociales y las dimensiones de síntomas clínicos

Variable psicológica	Dimensiones de síntomas clínicos														
	Evaluación en la línea basal					Segundo año					Quinto año				
	F01	F02	F03	F04	F05	F21	F22	F23	F24	F25	F51	F52	F53	F54	F55
Relaciones sociales	20					49		23				25			18
Aficiones	19					45					30	26			
Sexual	25					34				21	20	32			
Trabajo	26					48		18		17	33	36			23
Pérdida de control	40					60				17	46	41			18
GAS	29					64	27	16			38	32	17		19
<i>Insight</i>	26						25			23		44	19	21	
Satisfacción	22					39		24			44				23

Las dimensiones son las que figuran en la tabla 1. GAS - *Global Assessment Scale*

predijeron la dimensión negativa en el quinto año de seguimiento ($R = 0,45$). El comportamiento asocial, la presencia de una mala historia laboral y la insatisfacción en el segundo año de seguimiento predijeron la dimensión depresiva en el quinto año de seguimiento ($R = 0,39$).

Por otro lado, las dimensiones de los síntomas explicaban claramente la variancia en la situación psicosocial global en varias fases (tabla 3). De las dimensiones en la línea basal, únicamente la negativa se asoció significativamente a la situación psicosocial actual; en las últimas evaluaciones, todas las dimensiones excepto las alucinaciones visuales entraron en la función de regresión, y el poder del modelo fue mayor. Por tanto, la situación psicosocial actual de los pacientes en términos generales se asoció a las dimensiones clínicas. En el diseño predictivo, la ausencia de una dimensión negativa aunque con niveles elevados de depresión y grandiosidad maniaca en la evaluación en la línea basal predijo una buena situación psicosocial en el segundo año de seguimiento; la depresión incluso hasta el quinto año. Las dimensiones depresiva y negativa así como las alucinaciones auditivas en el segundo año de seguimiento predijeron una situación psicosocial deficiente en el quinto año de seguimiento.

Pacientes crónicos

Cinco dimensiones factoriales

En el análisis factorial, se hallaron cinco factores (ver también 33) y se denominaron según lo visto en la tabla 2. La estructura factorial de la muestra de pacientes crónicos se parecía a la de pacientes con un primer episodio en el quinto año de seguimiento. En ambas muestras se hallaron los factores negativo, depresivo y desorganización. El factor positivo era más global en la muestra de pacientes crónicos que en la muestra de pacientes con un primer episodio, que se dividió en los factores alucinaciones y delirios.

Los hombres obtuvieron puntuaciones elevadas en la dimensión negativa ($p = 0,000$) y las mujeres en la dimensión depresiva ($p = 0,000$). La edad al alta no se asoció de forma clara a ningún aspecto, pero la edad en el momento de la primera admisión se asoció linealmente con la hostilidad ($p = 0,019$) y con la desorganización ($p = 0,000$); ambas fueron más prevalentes en pacientes con un inicio precoz de la enfermedad. Los pacientes solteros obtuvieron mayores puntuaciones en las di-

mensiones de negativo y desorganización, mientras que los pacientes casados o que lo estuvieron alguna vez obtuvieron puntuaciones más bajas en estas dimensiones [($p = 0,000$) y ($p = 0,013$), respectivamente]. Los hombres solteros obtuvieron puntuaciones más elevadas en los síntomas negativos ($p = 0,000$).

Diagnóstico clínico e historia

El subtipo diagnóstico se asoció de forma significativa con todas las dimensiones de los factores excepto con la hostilidad. Los pacientes desorganizados obtuvieron las puntuaciones más elevadas en las dimensiones de negativo, positivo y desorganización (tabla 4). Los pacientes catatónicos también obtuvieron puntuaciones negativas elevadas. Por otro lado, los pacientes paranoides mostraron las puntuaciones más bajas en síntomas negativos. Una duración larga de la enfermedad se relacionó con puntuaciones más elevadas en las dimensiones de positivo

Tabla 3 Variancia de la situación psicosocial global explicada por las dimensiones de síntomas clínicos en los análisis de la regresión de los pacientes esquizofrénicos con un primer episodio

Situación psicosocial	Dimensiones sintomáticas	Modelo R ²
<i>Interconexiones</i>		
En la evaluación en la línea basal	F01 Negativo	0,199
En el segundo año	F21 Depresivo/negativo	0,484
	F25 Desorganización	0,567
	F22 Delirios	0,586
	F23 Alucinaciones (auditivas)	0,600
En el quinto año	F51 Depresivo	0,231
	F52 Negativo	0,446
	F54 Alucinaciones	0,515
	F53 Desorganización	0,540
	F55 Delirios	0,557
<i>Predicciones</i>		
En el segundo año	F01 Negativo	0,044
	F03 Depresivo (-)	0,079
	F04 Maníaco (-)	0,103
En el quinto año	F03 Depresivo (-)	0,066
	F21 Depresivo/negativo	0,161
	F23 Alucinaciones (auditivas)	0,179

Tabla 4 Puntuaciones en las dimensiones sintomáticas por diagnósticos en la muestra de pacientes esquizofrénicos crónicos

	Negativo	Positivo	Depresivo	Hostil	Desorganización
<i>Diagnóstico</i>					
Desorganizado (n = 248)	0,193	0,231	- 0,073	- 0,127	0,260
Catatónico (n = 54)	0,173	- 0,135	- 0,336	0,048	- 0,075
Paranoide (n = 538)	- 0,097	0,149	0,011	0,048	- 0,146
Residual (n = 129)	0,124	- 0,273	0,025	- 0,085	0,083
Indiferenciado (n = 602)	- 0,035	- 0,158	0,044	0,023	0,012
P	0,000	0,000	0,018	0,052	0,000
<i>GAS al alta (puntuación)</i>					
1-3 (n = 415)	0,244	0,186	0,023	0,058	0,139
4-5 (n = 882)	- 0,054	- 0,043	- 0,000	- 0,012	- 0,024
6-9 (n = 180)	- 0,293	- 0,243	- 0,061	- 0,107	- 0,179
p	0,000	0,000	0,551	0,079	0,000

($p = 0,000$) y desorganización ($p = 0,000$). Una puntuación baja en la GAS al alta se asoció, como era de esperar, a puntuaciones elevadas en las dimensiones negativa, positiva y desorganización.

Tratamiento psiquiátrico y situación psicosocial en el seguimiento

La prescripción de antipsicóticos se correlacionó con las dimensiones de positivo y desorganización, mientras que la prescripción de antidepresivos y ansiolíticos se correlacionó con la dimensión depresiva. Tener una enfermedad física se correlacionó con la presencia de síntomas depresivos. Tanto las puntuaciones de la GAS como el número de restricciones en el funcionamiento mostraron correlaciones bastante elevadas con todas las dimensiones de los factores, siendo mayores para las dimensiones de negativo, positivo y desorganización (tabla 5). La satisfacción vital se correlacionó negativamente con todos los factores de las dimensiones y el número de amigos íntimos con todas las dimensiones excepto con la desorganización.

Diagnóstico clasificador frente al dimensional

En la muestra de pacientes crónicos, se realizó un análisis logístico de regresión por etapas, y las cuatro dimensiones de síntomas principales, junto con la duración de la enfermedad, explicaron significativamente la variancia en las puntuaciones de la GAS (tabla 6). El diagnóstico no se incluyó en la ecuación. Cuando se incluyeron en la ecuación las dimensiones de positivo y desorganización, la asociación entre el diagnóstico y la GAS pasó a ser no significativa.

Los análisis de la muestra de pacientes con un primer episodio mostraron resultados similares. En cada fase, la dimensión de negativo se incluyó en las ecuaciones (en la línea basal: OR 0,52, 95 % CI 0,36-0,74; en el segundo año de seguimiento: OR 0,15, 95 % CI 0,08-0,30; en el quinto año de seguimiento: OR 0,54, 95 % CI 0,37-0,80). En el segundo año también se incluyeron las dimensiones de delirios (OR 0,31, 95 % CI 0,17-0,55), alucinaciones auditivas (OR 0,61, 95 % CI 0,39-0,98), y desorganización (OR 0,53, 95 % CI 0,30-0,94), y en el quinto año, las dimensiones de depresivo (OR 0,51, 95 % CI 0,30-0,75) y desorganización (OR 0,57, 95 % CI 0,37-0,91). El diagnóstico no entró en las ecuaciones en ninguna de las fases.

DISCUSIÓN

El análisis factorial de ambos estudios mostró cinco dimensiones principales. En las muestras de pacientes crónicos y con

Tabla 6 Análisis de regresión logística de las puntuaciones de la escala GAS

Variable	p	OR	IC 95 %
Negativo	0,000	0,230	0,179-0,295
Positivo	0,000	0,292	0,230-0,370
Desorganización	0,000	0,390	0,295-0,515
Depresivo	0,001	0,650	0,507-0,834
Duración de la enfermedad	0,035	0,978	0,959-0,996

un primer episodio, se hallaron las dimensiones de negativo, positivo, depresivo y desorganización. En otros estudios (p. ej., 18) también se hallaron las dimensiones negativa, positiva y desorganización. Además, a pesar de que los pacientes con un trastorno esquizoafectivo fueron excluidos de la muestra de pacientes crónicos, surgió una dimensión de depresión. Esto concuerda con los hallazgos obtenidos en muestras más ampliamente definidas de pacientes esquizofrénicos (p. ej., 19). Por tanto, además de las dimensiones de negativo, positivo y desorganización, la dimensión de depresivo encaja en la sintomatología de los trastornos esquizofrénicos.

En una muestra de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, las dimensiones de negativo y depresivo no se diferenciaron de forma significativa de las otras durante los dos primeros años de seguimiento, pero se distinguieron claramente en el quinto año de seguimiento. Además, durante los primeros años del trastorno esquizofrénico, la distinción entre los síntomas negativos y depresivos no está clara, pero se va diferenciando con más claridad en las últimas fases de la enfermedad.

También es importante destacar que, en la muestra de pacientes con un primer episodio, las alucinaciones y los delirios formaban dos dimensiones independientes, que en la fase más precoz de la enfermedad no presentaban ninguna correlación y posteriormente presentaban escasa correlación con la situación psicosocial presente. En la muestra de pacientes crónicos, tanto los delirios como las alucinaciones se situaron en la misma dimensión de positivo, que tuvo las asociaciones más fuertes con los factores de pronóstico social. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que los delirios y las alucinaciones son dimensiones de síntomas distintivos (23), que en las muestras de pacientes esquizofrénicos crónicos se manifestaron juntos.

En la muestra de pacientes crónicos, todas las dimensiones de síntomas se asociaron a las variables de pronóstico; la más elevada fue la puntuación de síntomas en cualquiera de las dimensiones, y la más baja la del pronóstico. Las dimensiones de negativo, positivo y desorganización mostraron asociaciones elevadas, pero las puntuaciones elevadas en depresión y hosti-

Tabla 5 Correlaciones significativas (multiplicadas por 100) entre las puntuaciones factoriales y el tratamiento y la situación psicosocial en el seguimiento

	Negativo	Positivo	Depresivo	Hostil	Desorganización
Antipsicóticos	8	12			15
Antidepresivos		- 10	15	- 6	- 6
Ansiolíticos			21	- 6	10
Enfermedad física			24		
GAS	- 41	- 36	- 15	- 10	- 26
Funcionamiento	47	29	10	20	23
Amigos íntimos	- 22	- 8	9	- 13	
Satisfacción vital	- 12	- 7	- 27	- 14	

lidad también se asociaron a un pronóstico peor. En la muestra de pacientes con un primer episodio, la presencia de síntomas depresivos en las últimas fases de la enfermedad también predijo una situación psicosocial peor, mientras que su aparición en una etapa temprana de la enfermedad fue un predictor de buen pronóstico. Además, es digno de mención que, en la línea basal, se halló una dimensión de sintomatología maníaca que también predijo una situación psicosocial positiva en el segundo año de seguimiento. Además, la presencia de síntomas afectivos (depresivos y maníacos) en una fase precoz de la enfermedad predijo un buen pronóstico, tal y como ya se había descrito en estudios previos (34-36).

Las dimensiones sintomáticas se asociaron al origen sociodemográfico del paciente, pero estas asociaciones fueron más fuertes en los pacientes crónicos que en los esquizofrénicos con un primer episodio. En la muestra de pacientes crónicos, los hombres, especialmente los solteros, tenían más síntomas negativos. La elevada prevalencia de síntomas negativos puede explicarse parcialmente porque los pacientes esquizofrénicos varones tienen un pronóstico peor que las mujeres (34,35,37-41). Por otro lado, las mujeres mostraron puntuaciones más elevadas en la dimensión depresiva, tal y como también aparece en la población general (42). En consecuencia, estar deprimido parece una dimensión sintomática general relacionada con el sexo femenino.

La dimensión depresiva también fue la única dimensión de la esquizofrenia que se asoció a una enfermedad física premórbida. Entre los pacientes de los médicos generales, la enfermedad física es uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición de síntomas depresivos (43). Por tanto, entre los pacientes con esquizofrenia de larga evolución, los síntomas depresivos se asocian a las mismas alteraciones físicas y sociales que en la población general (42).

Ser soltero se asoció a la aparición de la dimensión de negativo. En los pacientes con un primer episodio esquizofrénico, la dimensión de negativo se asoció al desarrollo psicosexual premórbido desde el inicio de la enfermedad hasta el quinto año de seguimiento, apoyando la hipótesis de la selección social. Los pacientes con una deficiente adaptación psicosexual premórbida están predispuestos a permanecer solteros, tal y como se ha descrito en otros estudios (35,41), y también a sufrir síntomas negativos. También es posible que la vida familiar tienda a prevenir el desarrollo de síntomas negativos. Vivir sin relaciones íntimas también implica una estimulación social más baja, lo que se ha asociado a la dimensión de mala respuesta clínica (44).

En un análisis de regresión logística, las dimensiones sintomáticas demostraron ser más poderosas a la hora de explicar la variancia del pronóstico que los subdiagnósticos clasificadores. Esto ofrece bastantes pruebas a favor de un enfoque dimensional en la descripción de la sintomatología esquizofrénica. En la muestra de pacientes crónicos, se prescribieron antidepresivos y ansiolíticos para los pacientes con puntuaciones elevadas en depresión más a menudo que en otros, mientras que los pacientes con muchos síntomas negativos, positivos y de desorganización recibieron elevadas dosis de antipsicóticos. La práctica del tratamiento clínico se correlacionó por tanto con las dimensiones de los síntomas de los pacientes.

En general, los hallazgos del estudio muestran que el enfoque dimensional de la fenomenología en la esquizofrenia es válido tanto desde un punto de vista científico como clínico. Las dimensiones sintomáticas de los pacientes con esquizofrenia se asocian al desarrollo premórbido, al origen sociodemográfico, a las condiciones y a las historias clínicas de los pacientes, así como al pronóstico y al tratamiento que reciben.

Además, un enfoque dimensional, más que un enfoque clasificador, puede ser un método informativo para la evaluación de la situación vital de los pacientes con esquizofrenia en varias fases de su enfermedad.

World Psychiatry 2003; 3: 172-178

Bibliografía

1. Kraepelin E. *Psychiatrie*. Leipzig: Barth, 1899.
2. Bleuler E. *Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig: Deuticke, 1911.
3. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 1933;13:97-126.
4. Hoch P, Polatin P. Pseudoneurotic forms of schizophrenia. *Psychiatry Quart* 1949;23:248-76.
5. Schneider K. *Clinical psychopathology*. New York: Grune and Stratton, 1959.
6. Langfeldt G. *The schizophreniform states*. København: Munksgaard, 1939.
7. Garmezy N, Rodnick EH. Premorbid adjustment and performance in schizophrenia: implications for interpreting heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1959;129:450-66.
8. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one dimension pathology? *Br Med J* 1980;143:66-8.
9. Crow TJ. The two syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 1985;11:471-85.
10. Lenzenweger MF, Dworkin RH, Wethington E. Models of positive and negative symptoms in schizophrenia: an empirical evaluation of latent structures. *J Abnorm Psychol* 1989;98:62-70.
11. Andreasen NC, Olsen S. Negative vs. positive schizophrenia: definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-94.
12. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987;151:145-51.
13. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:179-86.
14. Arndt S, Allinger RJ, Andreasen NC. The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model. *Br J Psychiatry* 1991;158:317-22.
15. Andreasen NC, Arndt S, Allinger R et al. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings and mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:341-51.
16. Arndt S, Andreasen NC, Flaum M et al. A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:352-60.
17. Peralta V, de Leon J, Cuesta MJ. Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1992;161:335-43.
18. Keefe RS, Harvey PD, Lenzenweger MF et al. Empirical assessment of factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia: negative symptoms. *Psychiatry Res* 1992;44:153-65.
19. Buchanan RW, Carpenter WT. Domains of psychopathology: an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:193-204.
20. Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16:537-45.
21. Lindström E, Von Knorring L. Principal component analysis of the Swedish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Nord J Psychiatry* 1993;47:257-63.
22. Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Crochowski S. Five factor model of schizophrenia: initial validation. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:631-8.
23. Toomey R, Kremen WS, Simpson JC et al. Revisiting the factor structure for positive and negative symptoms: evidence from a

- large heterogeneous group of psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1997;154:371-7.
24. Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphas LD. Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull* 1985;11:440-52.
 25. Strauss JS, Carpenter WT. The prediction of outcome in schizophrenia. II: Relationships between predictor and outcome variables. A report from the WHO international pilot study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31:37-42.
 26. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL et al. The Global Assessment Scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766-71.
 27. Salokangas RKR, Rääköläinen V, Alanen Y. Maintenance of grip on life and goals of life: a valuable criterion for evaluating outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:187-93.
 28. Åsberg M, Montgomery SA, Perris C et al. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 271(Suppl.):5-28.
 29. Salokangas RKR. Structure of schizophrenic symptomatology and its changes over time. Prospective factor-analytic study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:32-9.
 30. Salokangas RKR. Symptoms and psychosocial situation in schizophrenia. A prospective follow-up study. *Nord J Psychiatry* 1999;53:285-92.
 31. Creer C, Stuart E, Wykes T. The role of relatives in long-term community care: experiences in a London borough. *Psychol Med Monogr Suppl* 1982;2:29-39.
 32. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. Positive and negative syndrome scale (PANSS) rating manual. Bronx: Bronx Psychiatric Center, 1986.
 33. Salokangas RKR, Honkonen T, Stengård E et al. Symptom dimensions and their association with outcome and treatment setting in long-term schizophrenia. Results of the DSP project. *Nord J Psychiatry* 2002;56:319-27.
 34. Bland RC, Orn H. 14-year outcome in early schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1978;58:327-38.
 35. Salokangas RKR. Prognostic implications of the sex of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1983;142:145-51.
 36. Vaillant GE. Prospective prediction of schizophrenic remission. *Arch Gen Psychiatry* 1964;11:509-18.
 37. Gross G, Huber G. Classification and prognosis of schizophrenic disorders in light of the Bonn follow-up studies. *Psychopathology* 1986;19:50-9.
 38. Alanen YO, Rääköläinen V, Laakso J et al. Towards need-specific treatment of schizophrenic psychoses. Heidelberg: Springer-Verlag, 1986.
 39. Seeman MV. Current outcome in schizophrenia: women vs. men. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:609-17.
 40. Angermeyer MC, Goldstein JM, Kuehn L. Gender differences in schizophrenia: rehospitalization and community survival. *Psychol Med* 1989;19:365-82.
 41. Salokangas RKR, Stengård E. Gender and short-term outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 1990;3:333-45.
 42. Weissman MM, Klerman GL. Gender and depression. *Trends Neurosci* 1985;8:416-20.
 43. Salokangas RKR, Poutanen O. Risk factors for depression in primary care. Findings of the TADEP project. *J Affect Disord* 1998;48:171-80.
 44. Wing JK, Brown GW. Institutionalization and schizophrenia. Cambridge: Cambridge University Press, 1970.

Iniciativas de integración para los servicios forenses

JULIO ARBOLEDA-FLÓREZ^{1,2}

¹WPA Section on Forensic Psychiatry

²Department of Psychiatry, Queen's University, Kingston, ON, Canada, K7L 3N6

La mala aplicación de las políticas de reforma en la salud mental a menudo se considera causante del aumento de las demandas de los servicios de psiquiatría forense y del incremento continuo de los pacientes con trastornos mentales en los sistemas penitenciarios. No obstante, en este artículo, se señalan otras razones que pueden explicar el crecimiento de la psiquiatría forense, así como una expansión de las «defensas psiquiátricas» en los tribunales, la preocupación pública por el comportamiento violento atribuido al enfermo mental, el manejo comunitario de las parafilias, especialmente la pedofilia, el desarrollo de metodologías de evaluación del riesgo y el halo de la superespecialización. El resultado neto de estos desarrollos es que los pacientes que reciben una etiqueta de «forense» entran dentro del gueto de la salud mental con poca conexión o integración con el sistema general de salud mental. La etiqueta de forense incrementa el estigma y disminuye las oportunidades de reintegración y recuperación social completa. El artículo aporta líneas directivas para invertir estas tendencias.

Palabras clave: psiquiatría forense, servicios de salud mental, reforma en salud mental, reintegración

La supresión de los hospitales psiquiátricos, la limitación del número de las camas de los hospitales para enfermos psiquiátricos y los cambios hacia leyes más comprometidas fueron iniciativas que en la segunda mitad del último siglo significaron la base para la reforma de las políticas de salud mental de muchos países. No obstante, estas iniciativas a menudo se han ofrecido como razones del incremento de las demandas para los servicios de psiquiatría forense y del creciente aumento de pacientes con trastornos mentales en las prisiones (1-5). Sin embargo, es probable que el problema real sea el inadecuado seguimiento y la ausencia de estructuras sociales en la comunidad en el momento del cierre de estos hospitales. En su lugar, los sistemas comunitarios podrían prevenir la deriva posterior de los pacientes con trastornos mentales a una tipo de centro más pernicioso (6,7).

En un nivel diferente, en algunas jurisdicciones, el crecimiento de las demandas de los servicios forenses amenaza la estabilidad y la financiación de los servicios ordinarios de salud mental, dado que la sobresaturación de las unidades forenses hace necesario «transferir» a los pacientes forenses a camas ordinarias de salud mental, o que, tal y como sucede en algunas jurisdicciones, las magistraturas tienden a utilizar en exceso las «disposiciones hospitalarias» (8). Además, como las admisiones forenses desequilibran las distribuciones de financiación ecológicas (9), el personal en el sistema ordinario de salud mental piensa que la financiación se concentra inadecuadamente fuera de los hospitales y de la atención comunitaria para tratar a los «criminales» en unidades forenses o en prisiones. Por lo tanto, parece estar llevándose a cabo una separación de los modos de proceder entre dos secciones que forman parte de lo que debería ser un sistema único que abarque el cuidado para el enfermo mental. Claramente, se requiere una mejor información y una integración más cercana entre los servicios forenses y el sistema general de salud mental. Este artículo revisará aspectos concernientes al desarrollo de la psiquiatría forense y su impacto sobre los servicios generales de salud mental, y aportará algunas guías generales de actuación para una mejor integración dentro del continuo de los servicios sanitarios conductuales.

EL CAMPO DE LA PSIQUIATRÍA FORENSE

Se han propuesto varias razones para explicar el crecimiento y el alcance aparentemente abrumador de la psiquiatría forense

a lo largo de las últimas dos décadas. Pueden resumirse como sigue.

Trabajo del tribunal

A pesar de que el campo de la psiquiatría forense tiene una larga tradición (10), su desarrollo puede seguirse a partir de 1800, cuando empezaron a surgir las inquietudes sobre las decisiones legales de los enfermos mentales acusados según el nivel de responsabilidad criminal a partir del caso McNaghten, celebrado en Inglaterra en 1843 (descrito con detalle por East) (11). Desde entonces, la bibliografía sobre la relación entre el enfermo mental y la criminalidad y responsabilidad criminal ha crecido exponencialmente, por lo que resulta imposible resumirla en un artículo de esta naturaleza. Existe, por ejemplo, un gran número de publicaciones sobre psicopatología criminal, que comenzaron a aparecer en la primera mitad del siglo pasado con los escritos psicoanalíticos que destacaban el papel de la neurosis en las perversiones sexuales (12-14) y las descripciones fenomenológicas de la psicopatología que subrayaba diversos comportamientos criminales (15,16); hoy seguimos encontrando publicaciones altamente técnicas de múltiples autores sobre el mismo tema (17,18).

El trabajo forense en el tribunal, a través de la introducción de las «defensas psiquiátricas», se ha extendido desde áreas claramente definidas en las que la psicopatología grave, normalmente causada por trastornos mentales graves, era la única razón para eximir a un criminal de la responsabilidad criminal (defensa del perturbado o falta de responsabilidad criminal debido a un trastorno mental), como en el caso de McNaghten, hasta incluir una gran variedad de trastornos, entre ellos la «locura temporal» y la «locura parcial» relacionadas con la incapacidad para controlar las pasiones, que pueden conducir a una disminución de la responsabilidad por falta de intencionalidad, por impactos de traumas infantiles (19) y los síndromes amnésicos relacionados (20,21) y, más recientemente, por casos de intoxicación por drogas o alcohol y disociaciones psicógenas y automatismos (22). El crecimiento en el número y tipos de defensas psiquiátricas legales y la elevada relevancia dada a las pruebas proporcionadas por los profesionales de la salud mental han empezado a plantear dudas sobre la calidad de la ciencia y ética de los clínicos forenses (23-259). Sin embargo, cuan-

tas más pruebas de salud mental se presentan en los tribunales, más parece que la ley criminal no puede permanecer por más tiempo disociada de la psiquiatría forense, hasta el punto que se requiere un experto para los aspectos que en el pasado estaban totalmente en manos del juez o del jurado. Además, una disminución del umbral de locura, como se ha hecho en Canadá, donde se redujo de «más allá de una duda razonable» a «un equilibrio de probabilidades» (26), en lugar de ayudar a los pacientes, ha dado lugar a un incremento en los niveles de criminalización de conductas que en el pasado reciente se trataban a través de la hospitalización.

Enfermedad mental y violencia

La difusión que hacen los medios de comunicación sensacionalistas de los crímenes supuestamente cometidos por enfermos mentales (27) ha despertado preocupaciones sobre la seguridad de la población, por lo que se ha iniciado una reacción violenta en contra de la puesta en práctica de las iniciativas de supresión de hospitales psiquiátricos y un endurecimiento de los controles legales sobre el enfermo mental, tal y como ilustra la reforma propuesta para el *Mental Health Act* en el Reino Unido, en el apartado dedicado a «pacientes de alto riesgo» y a la aplicación de órdenes de tratamiento comunitario (legislación para los pacientes no hospitalizados) en algunas jurisdicciones en USA y Canadá, también propuesta más recientemente en Inglaterra y Gales. Los médicos forenses, al igual que los que tratan con pacientes de alto riesgo, a menudo desarrollan una gran habilidad en el manejo y conocimiento del comportamiento violento. Por extensión, la preocupación de la población respecto a la enfermedad mental y la violencia han acrecentado la importancia de la psiquiatría forense y de las necesidades de los médicos que se dedican a ella.

Parafilias

Otra área de preocupación pública es el tratamiento de las personas que sufren parafilias, especialmente pedofilia. Recientemente, se ha escrito mucho sobre las perspectivas positivas para el tratamiento de los delincuentes sexuales (28,29). A pesar de que muchas de estos enfoques se desarrollan en las prisiones, al final los delincuentes sexuales son liberados a la comunidad en la que su comportamiento peligroso puede empezar de nuevo. Esto ha dado lugar a solicitudes de tratamientos adicionales en la comunicad o de hospitalizaciones en centros de salud mental (30). Sin embargo, a pesar de la introducción de fármacos antiandrógenos nuevos y más potentes, como el acetato de ciproteron y acetato de leuprolide, y el más nuevo, triptolerin, la eficacia del tratamiento para la pedofilia todavía permanece incierta (31). Por otro lado, las demandas de reclusión de los pacientes con pedofilia en hospitales mentales después de su puesta en libertad, una práctica conocida como «compuerta», han aumentado las presiones sobre las pocas camas que permanecen libres en los hospitales mentales de muchas jurisdicciones (32) y han incrementado las críticas por cuestiones éticas legales (33).

Evaluación del riesgo

Los médicos forenses superespecializados prácticamente han acaparado los instrumentos de evaluación del riesgo, desbancando a cualquier otro psiquiatra o especialista en la salud men-

tal, exceptuando algunos psicólogos forenses igualmente superespecializados. Aunque parecen tan esotéricos como la misma ciencia (34-36), no son más que un conjunto de escalas psicológicas infundidas con la creencia mística que únicamente el experto puede utilizarlas y algunos, ingenuamente pensarán que la ciencia de la predicción ha avanzado tanto que pueden distinguir los aspectos buenos o malos inapreciables del comportamiento humano. La controversia en este aspecto se centra alrededor de si los factores de riesgo *estáticos* (también llamados *actuariales* o *estadísticos*) son tan buenos o mejores que los factores clínicos (también llamados *dinámicos*) para la predicción de peligro (es decir, los técnicos son tan buenos o mejores que los clínicos). Actualmente, no es tan raro escuchar a médicos forenses explicando que un delincuente tiene una probabilidad del 70 o 90 % de redelinquir violentamente, basándose en probabilidades obtenidas de cualquiera de las escalas para la predicción del comportamiento violento. La dirección que está tomando la ciencia predictiva no estaría demasiado lejos de las predicciones del infame texano Dr. Grigson de Texas, también conocido como Dr. Death (37), un médico forense que solía ir a los tribunales para declarar que estaba *seguro* al 100 % que un delincuente (a quien a veces no había examinado personalmente o sólo lo había hecho durante unos pocos minutos) cometería un homicidio otra vez. Esta visión mecanicista del entendimiento y el manejo del comportamiento humano ha sido muy criticada desde la perspectiva ética, política, social y científica (38-40). Sin embargo, muchos médicos y psicólogos forenses mantienen la postura de que estos instrumentos son infalibles, en lugar de aceptar la visión más conservadora que sostiene que solamente son ayudas para el diagnóstico y que, aunque no son evaluaciones clínicas excelentes (41,42), pueden dar respuestas aproximadas de cara a la predicción del riesgo de la violencia y su manejo.

Superespecialización

Cuanto mayor es la impresión de que la psiquiatría forense sólo está al alcance de unos pocos especialistas, más difícil es reintegrar a los pacientes psiquiátricos forenses en la corriente ordinaria del sistema de salud mental y, en última instancia, en la sociedad. El intrincado lenguaje legal junto con la complicación de las declaraciones pseudocientíficas (43) ha asustado a muchos otros especialistas de la salud mental, que ahora se niegan a tratar a pacientes forenses, refiriéndose en parte al conocimiento de los especialistas y negándose a aceptar a estos pacientes en equipos de tratamientos comunitarios más especializados. La medicina forense se ha convertido aparentemente en un *gueto*, «una vez forense, siempre forense», del que los pacientes forenses no pueden salir. La etiqueta forense identifica, estigmatiza y perpetúa la diferenciación de los pacientes forenses. Y sin embargo, muchos de estos pacientes son los mismos pacientes con trastornos mentales cuyo error ha sido cometer un delito, muchas veces menor (44). El aura de la especialización de la medicina forense puede haber ayudado a la creación de una subespecialidad, pero puede haber obrado también en detrimento de los pacientes con trastornos mentales.

AVANCES DE LA INTEGRACIÓN

Making it Happen (45), el compendio básico de reforma en salud mental de Ontario, Canadá, enuncia siete principios para una completa reestructuración de los sistemas de salud mental, desde las áreas hospitalarias hasta el retorno a la comunidad,

para la rehabilitación y recuperación, así como la inclusión de la defensa, promoción y prevención de una buena salud mental en la población:

- El consumidor está en el centro del sistema de salud mental
- Los servicios estarán adaptados a las necesidades del consumidor con el objetivo de incrementar la calidad de vida
- Se perfeccionará la elección del consumidor y se racionalizará el acceso a los servicios
- Los servicios estarán unidos y coordinados para que el consumidor pueda moverse fácilmente de una parte del sistema a otra.
- Los servicios se basarán en las mejores prácticas
- La financiación de la salud mental continuará siendo protegida
- Se continuarán realizando inversiones/reinversiones en los servicios de salud mental para apoyar la reforma de la salud mental e incrementar la capacidad total del sistema de salud mental.

Aunque estos principios parecen obvios a simple vista, fue precisamente la falta de claridad de los principios y objetivos de los intentos previos de reforma en la salud mental, a parte del descuido financiero, lo que condenó al fracaso a aquellos intentos y causó tantos daños al enfermo mental. Los intentos previos recaían únicamente sobre los fallos más evidentes de los sistemas existentes, pero descuidaban las necesidades de rehabilitación de los consumidores y los pasos necesarios hacia una buena reinserción en el mercado laboral, junto con otras necesidades sociales, como una vivienda adecuada y el ocio. Los consumidores tienen que ser provistos de todos los apoyos precisos para una recuperación completa y una reinserción en la estructura social de la comunidad. De hecho, sabiendo que lo que ha fallado, es la puesta en práctica, *Making it Happen* estipula los objetivos de la aplicación (46) del nuevo sistema definiendo la característica de los servicios de salud mental y de apoyo:

- Se suministran dentro de una amplia gama de servicios desarrollados para satisfacer las necesidades de los clientes basándose en las mejores prácticas
- Están bien integrados en la extensa asistencia aportada por los servicios sanitarios y sociales
- Están organizados y coordinados en estructuras de «niveles de necesidad», para garantizar que los consumidores tienen acceso a los servicios que mejor satisfacen sus necesidades
- Están vinculados a otros servicios y apoyos dentro de las áreas geográficas
- Permiten un enfoque de servicios compartidos para satisfacer las necesidades de los individuos con enfermedades mentales graves que deben acudir a varios servicios
- Logran una clara fiabilidad y responsabilidad del sistema/servicio a través del desarrollo de metas de funcionamiento explícitas y de indicadores de eficacia
- Son simples y accesibles a las necesidades del consumidor

En esencia, la calidad de las intervenciones, la evaluación de las necesidades, la amplitud, la integración, la accesibilidad y la responsabilidad son, entre otros, los conceptos clave para el funcionamiento del sistema y para poder dar respuesta a las necesidades del paciente.

Desde estas perspectivas podemos suponer que en cuanto al concepto, organización, administración y aspectos financieros, la psiquiatría forense no puede ser un sistema independiente del sistema de salud mental ordinario; a lo sumo, podría ser un sub-

sistema. Cuanto más pronto se acepten estas premisas, mejor y más integrados van a estar los pacientes forenses. Deberían cubrirse varias etapas para alcanzar este objetivo, pero previamente tienen que aceptarse dos supuestos. Primero, que no hay demasiadas diferencias entre el paciente psiquiátrico ordinario y los pacientes forenses, y segundo que, con los métodos de rehabilitación apropiados, los pacientes forenses tienen las mismas posibilidades de readaptación y reintegración que los pacientes mentales ordinarios (47). Además, debe aceptarse la modificación de dos perspectivas sociales. La primera, que no todos los comportamientos anormales, aberraciones, perversiones o conductas criminales son enfermedades mentales que responden favorablemente al tratamiento y rehabilitación dentro de un sistema sanitario moderno orientado a la comunidad, y la segunda, que los especialistas forenses deberían desmitificar su profesión y hacer más accesibles sus habilidades técnicas y conocimientos a otros trabajadores de la salud mental.

Una vez que estas premisas básicas sean aceptadas, quedan por desarrollar los puntos de convergencia y similitudes de los dos subsistemas. En la provincia de Ontario, en Canadá, se han identificado 20 puntos de unión dentro del sistema judicial-corrreccional, desde los que los pacientes mentales pueden ser desviados al sistema de salud mental general. Estos puntos van desde el momento de la detención hasta el momento de la salida de la prisión y la subsiguiente prevención, tratamiento y rehabilitación: a partir del momento de la detención, cuando un oficial de policía puede llevar a la persona a urgencias psiquiátricas en lugar de proceder al arresto y detención dentro del sistema judicial hasta el momento en el que el paciente-recluso abandona la prisión, de forma que puedan evitarse las recaídas y recidivas.

En vista a las expectativas del personal y los sistemas, los equipos de tratamiento comunitario (48), que se encargan del manejo de los pacientes más difíciles en la comunidad en lugar de en un régimen de hospitalización, deben ser entrenados en la evaluación y el manejo de los comportamientos violentos de sus pacientes (49). De modo similar, el desarrollo de los tribunales de salud mental en EE.UU. y Canadá, donde el empuje de la acción judicial consiste en movilizar los recursos comunitarios para que se dé al enfermo mental otra oportunidad de permanecer en la comunidad dentro del sistema de salud mental general en lugar de enviarlos a los sistemas forenses, ha reducido el número de evaluaciones y hasta cierto punto la necesidad de más camas dentro del sistema forense. Estos tribunales dependen de los ayudantes de salud mental del tribunal (50), cuyo papel, aunque ligado estrechamente con el sistema forense, consiste en ayudar poner en práctica los diversos esquemas judiciales, además de establecer un puente entre el sistema de salud mental legal y general (51). Además, como psiquiatras forenses, deberían convertirse en recursos educacionales para el resto del personal de la salud mental, para que de este modo su experiencia en psiquiatría forense sea conocida por la mayoría de los trabajadores, que entonces se sentirán cómodos y tranquilos en el manejo de los pacientes forenses. El contacto directo entre el sistema de salud mental ordinario y los equipos forenses fomentarán el desarrollo de los «modelos de cuidado compartido» por medio de los cuales el consumidor, a pesar de la complejidad del trastorno y del aspecto legal, será tratado tanto por los servicios básicos de atención primaria en salud mental como por el especialista. Estos modelos deben favorecerse con la aceptación directa del control del caso por el especialista. De este modo, el psiquiatra forense especialista se convierte en profesor y supervisor de los colegas con menos conocimiento en el sistema. Únicamente se apartará al consumidor de la comunidad en circunstancias extremas que amenacen

la seguridad de la población. Sólo a través de esta integración de los médicos forenses y del sistema forense dentro del sistema general de salud mental podremos frenar el crecimiento de la psiquiatría forense y conseguir una mejor reintegración de los pacientes forenses en la sociedad.

World Psychiatry 2003; 3: 179-183

Bibliografía

1. Arboleda-Flórez J, Love E, Fick G et al. An epidemiological study of mental illness in a remanded population. *Int Med J* 1995;2:113-26.
2. Ditton P. Mental health and treatment of inmates and probationers. Bureau of Justice Statistics, US Department of Justice, Office of Justice Programs, 1999.
3. Appelbaum PS. Almost a revolution. Mental health law and the limits of change. New York: Oxford University Press, 1994.
4. Lamb HR, Grant RW. The mentally ill in an urban county jail. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:17-22.
5. Konrad N. Prisons as new asylums. *Curr Opin Psychiatry* 2002;15:583-7.
6. Ridgway P. From asylums to communities: a historical perspective on changing environments of care. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA (eds). *Psychiatry, Vol. 2*. Philadelphia: Saunders, 1997:1751-69.
7. Levy CJ. State to survey mentally ill in residences. *The New York Times* (on line edition) <http://www.nytimes.com/2002/12/13/nyregion/13PSYC.html>.
8. Arboleda-Flórez J. Report on forensic and adolescent psychiatric services in the commonwealth of the Bahamas. Report to Pan American Health Organization, Washington, 1997.
9. Holley H. Geography and mental health: a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33:535-42.
10. Arboleda-Flórez J. Treatment and care of the mentally abnormal offender. In: Henn F, Sartorius N, Helmchen H et al (eds). *Contemporary psychiatry, Vol. 1*. Berlin: Springer, 2001:303-14.
11. East WN. An introduction to forensic psychiatry in the criminal courts. New York: Wood, 1927.
12. Freud S. Three contributions to the theory of sex. New York: NMD Publishers, 1910.
13. Horney K. *Collected works, Vol. 2*. New York: Norton, 1942.
14. Fenichel O. *The psychoanalytic theory of neurosis*. New York: Norton, 1945.
15. De Sanctis S, Ottolenghi S. *Trattato pratico di psicopatologia forense*. Milano: Società Editrice Libreria, 1920.
16. Pacheco e Silva AC. *Psiquiatria clínica e forense*. Sao Paulo: Companhia Editora Nacional, 1940.
17. Albernhe T. *Criminologie et psychiatrie*. Paris: Ellipses, 1997.
18. Rosner R (ed). *Principles and practice of forensic psychiatry*. New York: Chapman and Hall, 2001.
19. van der Kolk BA, van der Hart O. Pierre Janet and the breakdown of adaptation in psychological trauma. *Am J Psychiatry* 1989;146:1530-40.
20. Beahrs JO, Cannell JJ, Gutheil TG. Delayed traumatic recall in adults: a synthesis with legal, clinical, and forensic recommendations. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1996;24:45-55.
21. Briere J, Conte J. Self-reported amnesia for abuse in adults molested as children. *J Traumatic Stress* 1993;6:21-31.
22. Arboleda-Flórez J. On automatism. *Curr Opin Psychiatry* 2002; 15:569-76.
23. Coles EM, Veiel HOF. Expert testimony and pseudo-science: how mental health professionals are taking over the courtroom. *Int J Law Psychiatry* 2001;24:607-25.
24. Arboleda-Flórez J, Deynaka C. *Forensic psychiatric evidence*. Toronto: Butterworths, 1999.
25. Hagen MS. *Whores of the court. The fraud of psychiatric testimony and the rape of American justice*. New York: Regan Books, 1997.
26. Arboleda-Flórez J. *Forensic psychiatry: success and failure of the mental health system in Canada*. Brief submitted to the House of Commons Standing Committee on Justice and Human Rights, Ottawa, 2002.
27. Stuart H. Violence and mental illness: an overview. *World Psychiatry* 2003;2:121-4.
28. Marshall WL, Eccles A. Issues in clinical practice with sex offenders. *J Interpers Violence* 1991;6:68-95.
29. Marshall WL, Barbaree HE. The long-term evaluation of a behavioural treatment program for child molesters. *Behav Res Ther* 1998;26:499-511.
30. Sahota K, Chesterman P. Mentally ill sex offenders in a regional secure unit. II: Cognitions, perceptions, and fantasies. *J Forens Psychiatry* 1998;9:161-72.
31. Grossman LS, Martis B, Fitchner CG. Are sex offenders treatable? A research overview. *Psychiatr Serv* 1999;50:349-61.
32. Travin S. Sex offenders: diagnostic assessment, treatment and related issues. In: Rosner R. (ed). *Principles and practice of forensic psychiatry*. New York: Chapman and Hall, 2001:528-34.
33. Prentky RA, Quisey V (eds). *Human sexual aggression. Current perspectives. Chapters in Part VI. Social Policies*. New York: Annals of the New York Academy of Sciences 1988;528:359-403.
34. Monahan J. *The clinical predictions of violent behaviour*. Thousand Oakes: Sage, 1981.
35. Nuffield J. The SIR Scale: some reflections on its applications. *Forum on Corrections Research* 1989;1:19-22.
36. Quinsey VL, Harris GT, Rice ME et al. *Violent offenders: appraising and managing risk*. Washington: American Psychological Association, 1998.
37. Purnell L. *Travels with Dr. Death*. Vanity Fair, May 1990.
38. Price R. On the risks of risk prediction. *J Forens Psychiatry* 1997;8:1-4.
39. Litwack TR. Actuarial versus clinical assessments of dangerousness. *Psychol Publ Policy Law* 2001;2:409-43.
40. American Psychiatric Association. Statement on James P. Grigson, MD. July 20th, 1995.
41. Belfrage H. Implementing the HCR-20 scheme for risk assessment in a forensic psychiatric hospital: integrating research and clinical practice. *J Forens Psychiatry* 1998;9:328-38.
42. Borum R. Improving the clinical practice of violence risk assessment: technology, guidelines, and training. *Am Psychol* 1996; 51: 945-55.
43. Huber PW. *Galileo's revenge. Junk science in the courtroom*. New York: Basic Books, 1993.
44. Teplin LA. Criminalizing mental disorder: the comparative arrest rate of the mentally ill. *Am Psychol* 1984;39:794-803.
45. Government of Ontario. Making it happen – operational framework for the delivery of mental health services and supports. Toronto: Queen's Printer for Ontario, 1999.
46. Government of Ontario. Making it happen – implementation plan for mental health reform. Toronto: Queen's Printer for Ontario, 1999.
47. Deane MW, Steadman HJ, Borum R et al. Emerging partnerships between mental health and law enforcement. *Psychiatr Serv* 1999;50:99-101.
48. Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *The Cochrane Library* 1999;1:1-11.
49. Ventura LA, Cassel CA, Jacoby JE et al. Case management and recidivism of mentally ill persons released from jail. *Psychiatr Serv* 1998;49:1330-7.
50. Chung MC, Cumella S, Wensley J et al. A follow-up study of

mentally disordered offenders after a court diversion scheme: six-month and one-year comparison. *Med Sci Law* 1999;39:31-7.

51. Wolff N. Interactions between mental health and the law enforcement systems: problems and prospects for cooperation. *J Health Politics Policy Law* 1998;23:133-74.

Deterioro cognitivo crónico en consumidores de «éxtasis» y cannabis

ANTHONY KLUGMAN^{1,2}, JOHN GRUZELIER^{1,2}

¹WPA Section on Psychoneurobiology

²Department of Cognitive Neuroscience and Behaviour, Imperial College London, Charing Cross Campus, St. Dunstan's Road, London W6 8RP, UK

El consumo de MDMA se acompaña habitualmente del consumo de otras sustancias, con más frecuencia cannabis. Tanto el MDMA como el cannabis tienen efectos probables sobre la cognición. Este artículo revisa las investigaciones realizadas sobre los efectos a largo plazo en la cognición que podrían implicar neurotoxicidad. La investigación está obstaculizada por numerosas dificultades metodológicas. Cuando se ha consumido recientemente cannabis, se produce tanto un efecto agudo como residual sobre la cognición, y por ello es importante establecer un período de abstinencia de cannabis significativo si se quieren estudiar los efectos del MDMA en consumidores recreativos de ambas sustancias. De hecho, parece que el MDMA tiene efectos sutiles a largo plazo sobre la memoria compleja y las funciones ejecutivas que son independientes del consumo de cannabis y que pueden permanecer con la abstinencia. Estos hallazgos concuerdan con las evidencias de alteraciones del sistema serotoninérgico en estudios con animales y humanos. Los efectos crónicos sobre la cognición debidos al cannabis no se han confirmado con la misma constancia, pero muchas pruebas sensibles que incluyen medidas electrofisiológicas han hallado a largo plazo en la atención.

Palabras clave: 3,4-metilenedioximetanfetamina, éxtasis, cannabis, ejecución cognitiva, neurotoxicidad

La controversia que rodea a los riesgos que amenazan a la sociedad y a la salud mental de los individuos con el consumo de sustancias psicoactivas ilícitas continúa sin resolverse. El 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA, «éxtasis») y el cannabis son quizá las drogas que despiertan más controversia. A pesar de las abundantes investigaciones, la mayor parte de los estudios sobre los riesgos a largo plazo relacionados con el uso de estas sustancias todavía no han sido claramente definidos o cuantificados, pero siguen estando en el centro del debate sobre su situación legal. Además, el uso de estas sustancias sigue extendiéndose: aproximadamente un 10 % de los adultos en el Reino Unido de edades entre los 15 y los 29 consume «éxtasis» (1), y un 20 % de los estudiantes universitarios toma cannabis los fines de semana o más frecuentemente (2).

Hay datos más potentes de los efectos crónicos del MDMA sobre las funciones cognitivas y en esta revisión nos centraremos en ellos, así como en el menos documentado papel del cannabis, la droga ilícita más ampliamente utilizada por los consumidores del MDMA, y los efectos sobre la cognición del cannabis solo.

PRIMEROS ESTUDIOS SOBRE MDMA Y COGNICIÓN

Tomar MDMA produce a una liberación neuronal masiva de serotonina (5-HT), seguida de un período de reducción drástica previo a la normalización de los niveles. Parece ser que también causa otros efectos crónicos tóxicos que afectan al sistema de la 5-HT; se ha demostrado degeneración serotoninérgica en varias especies animales, incluyendo primates no-humanos (3). Se cree que la 5-HT desempeña un papel importante en la función mnésica, y se han observado marcados efectos tóxicos del MDMA sobre el hipocampo y el córtex frontal, áreas cruciales para la memoria y otras funciones cognitivas (4). Esto sugiere que el MDMA puede tener efectos a largo plazo sobre la cognición.

Los investigadores se enfrentan a dificultades importantes a la hora de investigar los efectos del MDMA en humanos. La primera y principal, impedimentos éticos y legales para la administración repetida e ilícita de drogas potencialmente tóxicas en condiciones controladas de laboratorio. Esto significa que los

estudios se restringen a usuarios recreativos, con las posibles consecuencias de autoinformes inexactos sobre la cantidad de MDMA utilizada. Además, las pastillas de «éxtasis» compradas en el mercado negro contienen una cantidad variable de MDMA (5), y pueden contener otras sustancias, como la 3,4-metilenedioxiamfetamina (MDA) y 3,4-metilenedioxietilamfetamina (MDEA), cafeína, efedrina, selegilina, anfetamina, ketamina y LSD (6,7). Por tanto, las cantidades de MDMA consumidas por los sujetos experimentales son estimaciones y las sustancias extrañas pueden afectar a los resultados. En consecuencia, es difícil encontrar grupos control sin consumo de MDMA que sean apropiados para emparejarlos con los grupos de usuarios. El MDMA principalmente se utiliza en el ambiente de baile/«tecno», y hay muy pocos individuos que llevando este estilo de vida –incluyendo, por ejemplo, la privación de sueño asociada a las fiestas tecno nocturnas–, no hayan tomado MDMA. También es necesario tener en cuenta las diferencias premórbidas entre los usuarios y los controles en cuanto a las funciones intelectuales, cognitivas o psicológicas. Además, muchos usuarios de MDMA toman otras drogas psicoactivas, como alcohol y drogas ilícitas, y éstas pueden tener sus propios efectos sobre la cognición. Es importante destacar que los efectos agudos y crónicos a menudo quedan enmascarados por períodos de abstinencia demasiado cortos, tanto para el MDMA como para el cannabis, especialmente para este último cuando el foco se centra en el MDMA.

Uno de los primeros datos sobre los déficit cognitivos crónicos resultantes del MDMA tienen su origen en 1992 (8). El deterioro sobre la memoria a corto plazo y a largo plazo se describió en 9 sujetos comparados con valores normativos emparejados por edad. Los sujetos tomaron un promedio de aproximadamente 130 pastillas de «éxtasis». Refirieron un período de abstinencia de MDMA de un promedio de 66 días antes de probar las pastillas de «éxtasis», y de todas las sustancias psicoactivas de 3 semanas. La realización de otras pruebas cognitivas no mostró deterioro. No obstante, los resultados se vieron limitados por el pequeño número de sujetos, el consumo previo de otras sustancias psicoactivas, el hecho que se les administrara una infusión de triptófano previa a la prueba y a la ausencia de un grupo control. Además, algunos de los sujetos tenían antecedentes psiquiátricos.

Posteriormente, Parrott y cols. (9) compararon tres grupos de sujetos: 10 consumidores regulares de MDMA, que tomaron MDMA en más de diez ocasiones, 10 consumidores nuevos de MDMA (< 10 ocasiones) y 10 sujetos control emparejados por edad que nunca habían tomado MDMA. Se definió el período de abstinencia, por lo que no se excluyeron posibles efectos de persistencia posteriores al consumo reciente de MDMA u otras drogas. Los grupos de MDMA mostraban alteraciones significativas en la memoria inmediata y retardada para las palabras, pero no en otras pruebas cognitivas (velocidad en el procesamiento de información, atención mantenida). Un defecto importante fue que no se recogieron detalles de otras drogas ilícitas. Este estudio resulta interesante por el hallazgo de la existencia de déficit en usuarios menores.

Se realizó un estudio atendiendo a un consumo moderadamente mayor comparando 24 usuarios de MDMA (> 25 veces) y 24 controles sin consumo de MDMA después de un período de abstinencia de sustancias psicoactivas de 2 semanas (10). No se hallaron diferencias significativas en la función mnésica entre los dos grupos. Sin embargo, se halló un deterioro en la memoria verbal inmediata y en la visual retardada en los usuarios frecuentes de MDMA cuando se incluyó la dosis mensual estimada de MDMA en los modelos de regresión. Tanto el grupo de sujetos como el grupo control habían tomado otras sustancias ilícitas, consiguiendo así algún control sobre esta variable extraña. No obstante, los niveles de consumo fueron mayores en el grupo MDMA.

Poco después de los estudios mencionados antes, en 1999, iniciamos un estudio con MDMA seleccionando a los participantes mediante anuncios en la prensa popular (11). El tamaño de la muestra con 36 sujetos fue relativamente amplio y el uso de MDMA fue mayor que en muchos estudios precedentes (media estimada de 235 pastillas). Los sujetos fueron identificados en función de que el MDMA fuese la principal droga consumida y de que utilizaran otras sustancias únicamente de forma irregular. No debían haber consumido ninguna droga ilícita durante una media de 78 días previos a la prueba. En consecuencia, era improbable que los deterioros representaran un efecto agudo del MDMA, que termina de 3 a 5 horas después de la dosis (12), o efectos persistentes, que pueden durar varios días y pueden reflejar el curso de regeneración de la 5-HT.

Encontramos discretos déficit mnésicos y de aprendizaje en comparación con los controles que nunca habían tomado drogas, tanto en aspectos verbales (recuerdo inmediato de palabras de una lista, aprendizaje de una secuencia de dígitos), como no verbales (reconocimiento facial y aprendizaje asociativo espacial). Otras funciones cognitivas estaban intactas, entre ellas las funciones ejecutivas del lóbulo frontal, atención y memoria de trabajo verbal y no verbal. Ambos lados del cerebro estaban implicados y el perfil de déficit excluyó explicaciones basadas en factores no específicos, como la motivación de los sujetos. El humor, evaluado por el *Beck Depresión Inventory*, no afectó a los resultados. El cannabis fue claramente identificado como la siguiente sustancia ilícita más comúnmente utilizada; no obstante, ninguno de los déficit mostró correlación con la frecuencia o cantidad de cannabis utilizado. Sin embargo, la dificultad en identificar un modelo para los déficit de MDMA impulsó un segundo estudio sobre el papel del cannabis.

En este segundo estudio (13), se utilizó un grupo que tomaba cannabis pero no MDMA (n = 18) y se comparó con un grupo que tomaba tanto cannabis como MDMA (n = 11) y con controles que no habían tomado MDMA ni cannabis (n = 31). Ambos grupos de usuarios ejecutaron de forma más deficiente que los controles las pruebas de memoria verbal y visual, fluidez verbal, velocidad de procesamiento y destreza manual. Sin em-

bargo, hubo poca diferencia entre los grupos de consumidores en cualquiera de las pruebas. Así, los déficit aparecían más relacionados con el cannabis que con el MDMA. No obstante debe señalarse que el tamaño del grupo cannabis-MDMA era comparativamente inferior y la media de uso de MDMA era de unas 42 pastillas, mucho más baja que en estudios previos, mientras que el uso de cannabis fue elevado, con una media estimada de unos 11.000 y 8.700 porros en los grupos de consumidores. El uso reciente de cannabis podría haber alterado los resultados, dado que el período de abstinencia de cannabis solicitado fue de 48 horas y varios sujetos informaron de un período de abstinencia menor.

A pesar de estos hallazgos, el MDMA se ha continuado investigando, y en trabajos posteriores en nuestro departamento con medidas electrofisiológicas se han hallado efectos residuales independientes del cannabis. Croft y cols. (14) se centraron en el correlato neurofisiológico que se sospecha que está relacionado con el deterioro cognitivo del MDMA, llamado función 5-HT deprimida. Se piensa que la 5-HT en el córtex auditivo primario opera como mecanismo protector mediante la atenuación de respuestas corticales a estímulos auditivos fuertes, y esto ha sido utilizado como índice electrofisiológico de la función 5-HT. Se halló que los consumidores a largo plazo predominantemente de MDMA mostraban disfunciones de 5-HT en comparación tanto con los consumidores de cannabis y como con los controles. El deterioro de 5-HT estaba más fuertemente relacionado con el consumo total de MDMA, pero fue independiente de la frecuencia del consumo de MDMA, sugiriendo una relación causal, es decir, que el MDMA causaba el deterioro de 5-HT. Esto concuerda con el argumento de que, si la relación fuera inversa, de modo que un deterioro en la 5-HT predispusiera a los individuos a un «comportamiento de riesgo» como el uso de MDMA, entonces la frecuencia del consumo de MDMA y no el total de las pastillas consumidas estaría más relacionado con el déficit de 5-HT. El número total de pastillas consumidas podría estar determinado por el estilo de vida que los sujetos del MDMA «llevaban» cuando se seleccionaron para el estudio. Este estudio también halló que el cannabis no estaba relacionado con el déficit de 5-HT.

Actualmente, en el nuevo milenio, ha habido una explosión de estudios sobre los efectos cognitivos del uso crónico de MDMA. Antes de empezar su revisión, se considerarán los efectos cognitivos del cannabis. El cannabis es una droga popular en la subcultura tecno y también es consumida por los usuarios de MDMA para mejorar el estado de ánimo y la irritabilidad del período de «bajada» posterior al consumo de MDMA.

CANNABIS Y COGNICIÓN

Los efectos neuropsicológicos del cannabis pueden dividirse en agudos y residuales (15). Los efectos agudos son aquellos que están asociados a la intoxicación. Los efectos residuales pueden ser efectos de los «residuos de la droga» de la acumulación de cannabis en el SNC en las horas/días posteriores a la intoxicación aguda, o una toxicidad residual crónica que persiste después de que la droga haya dejado efectos sobre el SNC.

Considerando primero las influencias agudas, los estudios transversales que administraron cannabis experimentalmente a sujetos han apoyado la existencia de un síndrome de intoxicación aguda, con cambios de humor, cambios perceptivos y deterioros en características cognitivas la memoria y la atención, habilidades motoras, tiempo de reacción y otras habilidades (16). Después del período agudo de intoxicación, es necesario que transcurra algún tiempo para que la ejecución vuelva a los

niveles previos a la dosis, lo que sugiere un efecto residual de la droga. Por ejemplo, en pilotos de aviación que fumaron cannabis, la ejecución sobre un simulador de vuelo estaba deteriorada hasta 24 horas después (17). En consumidores moderados, se ha hallado un efecto residual de la droga durante las 12-24 horas después de la dosis, pero no hay una evidencia clara de la existencia de un déficit persistente más allá de las 48 horas.

Las investigaciones sobre los efectos crónicos residuales/tóxicos del cannabis se han centrado en los «estudios naturales» de individuos que habían tomado la droga con más frecuencia o durante períodos más largos que podían ser éticamente reproducidos en el laboratorio. Los consumidores han sido evaluados después de un período de abstinencia para excluir efectos agudos o de los residuos de la droga, aunque la duración de este período ha variado de un estudio a otro. Entre 1970 y 1980, los estudios se mostraron divididos con respecto a los resultados positivos y negativos. Muchos tenían serios errores metodológicos. En general, los períodos de abstinencia eran inferiores a 24 horas o no estaban recogidos, además los efectos de residuo de la droga podían haber explicado fácilmente los hallazgos.

Dos de los primeros informes sobre los déficits crónicos resultantes del cannabis estaban sujetos a limitaciones. En grupos que eran pequeños y estaban bien emparejados por sexo y consumo de otras sustancias, Schwartz y cols. (18) compararon 10 consumidores con dependencia al cannabis después de 6 semanas de abstinencia supervisada con grupos control de consumidores polidrogas y no consumidores. Se hallaron deterioros en la retención visual y en la memoria verbal de estrofas de poemas. Un estudio más grande comparó a 144 consumidores y 72 controles no consumidores en la habilidad intelectual previa al inicio del consumo de cannabis (19). Los consumidores de cannabis (7 o + veces a la semana) mostraron deficiencias moderadas en el razonamiento matemático y en la expresión verbal, así como deterioros selectivos en el proceso de recuperación mnésico. El consumo ligero y moderado no estaba asociado a déficit. No obstante, el grupo de consumidores había experimentado con otras drogas y únicamente tuvo un período de 24 horas de abstinencia no supervisado.

En estudios más rigurosos, un tema constante ha sido el deterioro de la atención como resultado del consumo frecuente o a largo plazo, así como el deterioro en la memoria. Un estudio que comparaba grupos de consumo importante y ligero de cannabis con un período de abstinencia supervisado de 19 horas previas a la prueba halló deterioros en la flexibilidad mental (batería de alternancia atencional) en grandes consumidores (20). El aprendizaje de listas de palabras también estaba deteriorado. Las diferencias se mantuvieron después controlar estadísticamente las variables extrañas, como los niveles estimados de funcionamiento cognitivo premórbido y el uso de alcohol y otras sustancias. En una muestra de Costa Rica con un período de abstinencia de 72 horas verificado por análisis de orina, se halló que los déficits sutiles en atención selectiva y dividida asociados a la memoria de trabajo y la memoria verbal eran específicos de los consumidores a largo plazo (21).

El estudio más reciente (22) halló que los consumidores a largo plazo de cannabis (media de 24 años de consumo) ejecutaron las tareas de memoria verbal de forma significativamente peor que los consumidores a corto plazo (media de 10 años) y los controles no consumidores. Los deterioros no fueron serios, pero el aprendizaje, la retención y la recuperación estaban todas afectadas después de un período medio autoinformado de abstinencia de 17 horas. Se halló un cierto deterioro de la atención, aunque las tareas ejecutivas generalmente no estaban deterioradas. Los problemas de este estudio inclu-

yen el hecho que los consumidores de cannabis que se seleccionaron estaban buscando tratamiento para su dependencia debido su preocupación por el deterioro subjetivo cognitivo y, por tanto, podrían no ser representativos de los consumidores de cannabis en general. El período de abstinencia fue breve y los grupos diferían en el uso de otras sustancias; sin embargo, se hicieron intentos para controlar estos factores estadísticamente. Las medidas de ejecución de varias pruebas se correlacionaron significativamente con la duración del consumo de cannabis, lo que sugiere un efecto neurotóxico crónico. Es interesante apreciar que, a parte del tiempo estimado en la tarea, no se hallaron déficits en los consumidores a corto plazo con una media de consumo de 10 años ni en los que estaban consumiendo cannabis a diario.

Aunque estos estudios describieron períodos de abstinencia de entre 12-72 horas, todavía no está claro si los déficits hallados eran efectos neurotóxicos o si eran debidos a los residuos de cannabinoides en el cerebro. El componente activo principal del cannabis, el delta-9-tetrahidrocannabinol, se acumula en el tejido adiposo, y tiene una semivida de eliminación de unos 7 días (23). En grandes consumidores, los cannabinoides pueden permanecer en el cuerpo durante más de dos meses después de interrumpir el consumo (24). Esto impulsó un estudio de Pope y cols., (25) con 108 consumidores de importantes dosis de cannabis durante un largo período tras 28 días de abstinencia controlada confirmada mediante análisis de orina. Se hallaron déficits en la memorización de listas de palabras detectables durante al menos 7 días después de la interrupción del consumo de la droga y que se relacionaron con la concentración inicial de cannabinoide en orina. Esto pareció ser un fenómeno reversible asociado a la exposición reciente a sustancias, atribuible tanto al consumo persistente de cannabis en el SNC como a la interrupción precipitada del consumo. No se halló una asociación entre el consumo de cannabis acumulado a lo largo de la vida y el deterioro cognitivo. Después de 28 días de abstinencia, los consumidores no se diferenciaron de los sujetos control en una batería de 10 pruebas neuropsicológicas. Por tanto, los deterioros relacionados con la exposición reciente al cannabis eran reversibles con la abstinencia. Estos hallazgos son compatibles con los estudios que no hallaron efectos significativos a largo plazo con medidas del coeficiente intelectual en el *Mini Mental State Examination* (26,27). Un metanálisis de 13 de los estudios metodológicamente más fiables tampoco encontró evidencias significativas para los déficits crónicos en 7 de las 8 zonas de capacidad neuropsicológicas, con un pequeño efecto posible únicamente en un dominio, denominado aprendizaje (28).

Finalmente, atendiendo a la evidencia electrofisiológica del deterioro de la atención, Solowij y cols. (29,30) examinaron los potenciales corticales relacionados con las alteraciones en el procesamiento de la negatividad en una tarea de detección auditiva. La habilidad para centrar la atención y descartar información irrelevante estaba deteriorada progresivamente con el número de años del consumo de cannabis y sólo fue evidente la recuperación parcial en grandes consumidores después de una media de aproximadamente 2 años de abstinencia.

En resumen, hay una clara evidencia que el cannabis tiene un efecto residual sobre la cognición que dura de 12-24 horas después de un solo episodio de consumo. Esto debe tenerse en cuenta cuando se investigan los efectos del MDMA. El fumar frecuentemente da lugar a una acumulación de cannabinoides en el SNC y a un efecto de residuo de la droga que puede persistir durante mucho tiempo y estar continuamente presente. Es probable incluir déficit en la atención focalizada y en la memo-

ria de trabajo así como deterioros en la memoria visual y verbal. Hay pocas evidencias para los efectos crónicos del cannabis; no obstante, pueden haber déficit más sutiles que influyan en la atención, como los demostrados electrofisiológicamente, que parecen estar relacionados con la duración del consumo de cannabis. Los estudios sobre el MDMA deberían incluir períodos de abstinencia de cannabis de algunas semanas más que de días, para evitar o reducir al mínimo los efectos residuales, especialmente si el cannabis se toma con frecuencia. También debe tenerse en cuenta que los efectos de la retirada –caracterizados por insomnio, inquietud e irritabilidad– en grandes consumidores de cannabis pueden afectar la ejecución cognitiva. Sin embargo, no puede destacarse un efecto más complejo con el MDMA y el cannabis que potencie o disminuya el impacto del otro sobre la cognición.

INVESTIGACIÓN RECIENTE SOBRE LOS EFECTOS CRÓNICOS DEL MDMA EN LA COGNICIÓN

En un intento de considerar el hecho de que el consumo pasado de otras drogas psicoactivas puede alterar los resultados del MDMA, Morgan (31,32) comparó a controles consumidores de polidrogas que nunca habían tomado MDMA con consumidores de MDMA+polidrogas y no consumidores. El grupo del MDMA había consumido un promedio de 50 pastillas, e informó de una abstinencia del MDMA durante un promedio de 9 semanas. Únicamente se requirió que los pacientes estuvieran abstinentes de tomar otras sustancias psicoactivas en el día del estudio, pues los efectos de un consumo reciente no se excluyeron. El grupo del MDMA mostró deterioros en el recuerdo inmediato y retardado de prosa en comparación con ambos grupos controles. La ejecución en otras pruebas cognitivas, como la función ejecutiva y la memoria de trabajo, no estaba deteriorada.

Centrándose más específicamente en el control del consumo de cannabis en el pasado, Gouzoulis-Mayfrank y cols. (33) compararon grupos controles no consumidores de drogas con consumidores de cannabis y cannabis+MDMA (promedio de unas 94 pastillas). La abstinencia de MDMA fue de más de 21 días; no obstante, se pidió a los sujetos que moderaran el consumo de cannabis únicamente en el día del estudio. El grupo de MDMA+cannabis ejecutó significativamente peor que los otros dos grupos las pruebas que incluían atención compleja (pero no alerta), visual y aprendizaje, solución de problemas y planificación de estrategias; lo que sugiere que el MDMA era el responsable de estos déficit. No se encontraron déficit significativos asociados a los grupos de cannabis, pero se halló que en el grupo de MDMA un consumo frecuente de cannabis estaba asociado a mayores déficit cognitivos. Rodgers (34) utilizó un diseño similar para investigar el uso de MDMA en consumidores moderados (promedio de 20 veces) después de 2 meses de abstinencia de MDMA y de un mes de abstinencia de cannabis, aunque esto no fue confirmado por una prueba de detección de sustancias. Se hallaron déficit asociados al MDMA en el retardado de pares asociados visuales y verbales.

Posteriormente, para minimizar las diferencias en los factores psicosociales, Verkes y cols. (35) utilizaron controles placebo de MDMA que también acudían a fiestas tecno, y los compararon con consumidores de frecuencia «moderada» de MDMA (media de unas 169 pastillas), y consumidores fuertes de MDMA (741 pastillas). Se comprobó la abstinencia a todos los agentes psicoactivos durante una semana mediante un análisis de orina. Los grupos de MDMA mostraban deterioros en

memoria de dígitos y palabras y en el reconocimiento de figuras. Los grupos de MDMA habían consumido más cannabis, cocaína y anfetaminas; sin embargo, los déficit permanecían después de realizar algunos controles estadísticos.

Así, aunque existe un consenso creciente respecto a que los déficit en memoria permanecen cuando se considera el consumo en el pasado de otras sustancias y factores psicosociales, ninguno de los estudios recientes está libre de errores metodológicos. El MDMA inevitablemente ha sido consumido con otras sustancias, y mientras nuestras revisiones sugieren que el cannabis puede no producir déficit en la memoria como efecto residual a largo plazo, no se pueden descartar efectos sinérgicos, dado que se han controlado de forma deficiente los períodos de abstinencia pertinentes. Por ejemplo, con un período de abstinencia de todas las sustancias de únicamente 24 horas, Bahtachary y Powell (36) hallaron deterioros en el recuerdo inmediato y retardado de prosa y en la función ejecutiva (fluidez verbal). De modo similar, Fox y cols., (37), aunque requerían que los pacientes no hubieran consumido MDMA ni otras sustancias ilícitas durante al menos 2 semanas, únicamente les preguntaron si habían estado abstinentes de cannabis durante el día previo a la prueba. Éstos informaron de déficit en el aprendizaje verbal que estaban más relacionados con el almacenamiento y/o recuperación que con problemas asociados a la capacidad. Los consumidores a largo plazo (> 8 años) mostraron alguna evidencia de problemas ejecutivos selectivos. Posteriormente, con un período de abstinencia de todas las sustancias de 2 semanas confirmado por una prueba de detección de sustancias, pero sin un grupo control y con un consumo de múltiples drogas en el grupo de MDMA, un estudio longitudinal halló que el consumo continuado de MDMA a lo largo de un año estaba asociado a un declive en el recuerdo de prosa inmediato y demorado (38).

Cada vez existe un mayor consenso respecto a los déficit en la memoria de trabajo y en las funciones ejecutivas centrales en grandes consumidores, aunque con menos constancia entre informes en comparación con los déficit en la memoria a largo plazo. Además, estos estudios mantienen los mismos errores metodológicos. Sin un período de abstinencia definido para otras sustancias y con controles estadísticos limitados para su consumo previo y sin definición del período de abstinencia de MDMA en grandes consumidores habituales de MDMA (alrededor de unas 1.200 pastillas), Wareing y cols. (39) hallaron un deterioro en aspectos del funcionamiento ejecutivo central (generación de letras al azar) junto con un deterioro en la precisión del procesamiento de la información. Un estudio diseñado para evitar los efectos de las sustancias psicoactivas recientemente consumidas incluyó períodos de abstinencia de todas las sustancias recreativas de cómo mínimo tres semanas, con confirmación del estado de abstinencia mediante una prueba de detección de sustancias (40). Los grandes consumidores de polidrogas y MDMA (media de unas 584 pastillas) se mostraron sutilmente deteriorados en pruebas informatizadas de atención mantenida, atención/memoria de trabajo compleja y razonamiento lógico, así como en memoria retardada, en comparación con controles de polidrogas sin consumo de MDMA. No obstante, los consumidores de MDMA habían tomado más drogas que los controles y esto puede haber contribuido a los deterioros cognitivos.

Tras requerir a los participantes que no hubieran fumado cannabis durante tres días y no hubieran consumido otras sustancias durante 24 horas, períodos de abstinencia relativamente breves, Heffernan y cols., (41) investigaron las funciones ejecutivas centrales implicadas en la memoria prospectiva (es decir, acordarse de hacer algo en el futuro). Los grandes consumido-

res de MDMA mostraban deterioros en la memoria prospectiva autoevaluada, así como en tareas de fluidez verbal y semántica en comparación con el grupo de polidrogas sin consumo de MDMA. Los deterioros seguían siendo significativos cuando se utilizó una medida de control estadístico para el consumo de cannabis y otras sustancias; sin embargo el uso de otras sustancias era mucho mayor en los grupos de MDMA. Esta restricción también se aplicó a dos estudios cuidadosamente diseñados por Fox y cols., (42,43), que utilizaron controles de polidrogas sin consumo de MDMA. En el primer estudio, los sujetos con problemas subjetivos atribuidos al MDMA (media de unas 372 pastillas) se compararon con consumidores de MDMA sin estos problemas (media de unas 357 pastillas) y con controles (42). Se hallaron déficit en la planificación ejecutiva y en la memoria de trabajo espacial que se relacionaron con el consumo total de MDMA y no con los problemas subjetivos, lo que indica que el daño puede ocurrir sin una apreciación consciente. No obstante, el segundo estudio (43) aportó resultados algo conflictivos, porque los participantes no mostraron deterioros en muchas medidas del funcionamiento prefrontal. Aquí, los consumidores moderados de MDMA y polidrogas (media de unas 172 pastillas) se compararon con los controles. El grupo de MDMA mostró déficit en tareas de memoria sensibles a la implicación de estructuras temporales de un modo similar a los pacientes con patología temporal. Los resultados continuaban siendo significativos cuando las medidas de consumo de sustancias que diferían entre sujetos y controles se utilizaron como covariables. En ambos estudios, se requirió a los pacientes que se mantuvieran abstinentes de sustancias psicoactivas durante 2 semanas, pero este aspecto no fue evaluado. La discrepancia respecto a las funciones ejecutivas se atribuyó a dosis totales más bajas y a una menor duración del consumo de MDMA en el segundo estudio.

La función ejecutiva estaba sutilmente deteriorada en un estudio reciente con grandes consumidores que analizaba de cerca la duración del efecto tóxico con la abstinencia (44). Los sujetos habían consumido promedios de entre 93-557 pastillas a través de diferentes grupos, y se incluyó a un grupo de exconsumidores de MDMA que habían estado abstinentes durante al menos 6 meses. Se requirió a los participantes que se mantuvieran abstinentes de cannabis durante 24 horas y de otras sustancias ilícitas durante 1 semana. Los déficit en los grupos de MDMA que persistieron cuando se utilizaron medidas de otras sustancias ilícitas como covariables incluían el recuerdo de una historia y las funciones ejecutivas/memoria de trabajo. En un estudio con EEG, nuevamente se halló un déficit ejecutivo sutil (45). En sujetos abstinentes para todas las sustancias durante al menos una semana, una prueba de la función ejecutiva (prueba del cambio de regla en la tarjeta) se correlacionó negativamente con el consumo de MDMA durante el año anterior. Cabe destacar que el consumo de MDMA también se correlacionó con un EEG coherente, una medida de sincronización de disparos, en zonas cerebrales posteriores que cubren las vías de asociación visual, lo que posiblemente indican conexiones locales disfuncionales.

Las correlaciones entre la exposición total al MDMA y las medidas de deterioro cognitivo sugieren que los déficit están asociados en primer lugar con el MDMA, y apoyan la evidencia de toxicidad crónica en grandes consumidores. Se ha hallado que el consumo estimado de MDMA a lo largo de la vida se correlaciona con funciones de memoria verbal (33,36,37,44) y con funciones de memoria de trabajo y ejecutivas (33,36). No obstante, el hecho de que los cálculos de exposición al MDMA estén basados en autoinformes y que la cantidad de MDMA en una pastilla pueda variar considerablemente hace que tales cál-

culos sean difíciles. Además, el hecho de que los individuos con un consumo prolongado de MDMA a lo largo de su vida tiendan también a tener niveles más elevados de consumo de otras sustancias debe tenerse en cuenta cuando se realizan evaluaciones mediante análisis de la regresión o correlación. También debe considerarse que la neurotoxicidad inducida del MDMA puede no estar únicamente relacionada con las dosis acumuladas, sino también con los patrones de consumo que pueden ser importantes, pues una única dosis elevada de MDMA puede representar un gran riesgo, aunque esto no ha sido estudiado ampliamente en humanos.

Morgan y cols. (44) sugirieron que el deterioro cognitivo resultante del consumo de MDMA podría ser un fenómeno duradero. Los déficit en el recuerdo verbal y la memoria de trabajo persistieron durante al menos 6 meses y durante un promedio de 2 años después de interrumpir el consumo. Wareing y cols. (39) también hallaron que el deterioro de la memoria de trabajo persistía durante al menos 6 meses y Reneman y cols. (46) informaron que el recuerdo verbal permanecía afectado un año después de interrumpir el consumo. No obstante, ha habido algunos datos que apuntan a alguna recuperación de la memoria en un grupo pequeño de 3 consumidores de MDMA que habían estado abstinentes durante más de 6 meses (32).

Algunos de los estudios mencionados han aportado evidencias de alguna asociación entre la cognición y los datos biológicos indirectos de una perturbación de la 5-HT. La disminución del líquido cefalorraquídeo (LCR) y del ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA – un metabolito de la 5-HT) se ha correlacionado positivamente con un declive en la memoria (10). La memoria de dígitos se ha correlacionado con la respuesta del cortisol a un cambio serotoninérgico (35). Por otro lado, a pesar de los hallazgos de disminuciones significativas en el 5-HIAA del LCR en consumidores de MDMA, McCann y cols. (40) no hallaron una correlación con los déficit cognitivos.

En un único estudio con tomografía computarizada por emisión de fotones (SPECT), Reneman y cols. (47) hallaron que los receptores postsinápticos de 5HT_{2A} se correlacionaban positivamente con el recuerdo verbal en un grupo de 5 grandes consumidores de MDMA. Reneman y cols. (48) hallaron que el deterioro en el recuerdo verbal demorado estaba asociado a una pérdida neuronal del córtex prefrontal o a una disfunción indicada por la alteración de la relación del N-acetilaspártato y la creatinina en la resonancia magnética. Los sujetos fueron 8 grandes consumidores de MDMA que habían estado abstinentes durante una semana. Estos estudios apoyaban las relaciones entre la perturbación de la 5-HT y la disfunción cognitiva, pero fueron poco importantes y no controlados para el consumo de otras sustancias.

No obstante, un gran estudio con SPECT de Reneman y cols. (46) no halló que las densidades de 5-HT transportadora presináptica cerebral estuvieran asociadas con las medidas cognitivas. La densidad del receptor era significativamente más baja en los consumidores de MDMA en comparación con los controles, pero no en los exconsumidores de MDMA que habían dejado de consumir al menos un año antes del estudio, sugiriendo que el efecto era reversible. En cambio, el recuerdo verbal permanecía deteriorado en exconsumidores de MDMA. De modo similar, un estudio con SPECT de Semple y cols. (49) halló una reducción en las densidades del transportador de la 5-HT en el córtex de los grandes consumidores de MDMA después de 18 días de abstinencia. No informaron de una correlación entre el receptor vinculado y medidas neuropsicológicas. La reducción en muchas regiones estaba inversamente correlacionada con el tiempo transcurrido desde la última dosis, lo que indica de nuevo un efecto reversible.

CONCLUSIONES

El MDMA casi nunca se consume sin otras sustancias, especialmente el cannabis. Los estudios de cannabis sin MDMA han aportado una clara evidencia de efectos agudos y a corto plazo sobre la atención y la memoria, y han mostrado que posiblemente los efectos a largo plazo sólo se producen sobre las conexiones frontales de la atención. En cambio, existen evidencias que sugieren que el MDMA deteriora crónicamente las tareas de la memoria compleja (hipocampo) y, en grandes consumidores, el procesamiento elevado de información (córtex frontal). Gran parte de las evidencias es puesta en duda por el hecho de que no pueden eliminarse los efectos residuales a corto plazo del cannabis ni, en ocasiones, los efectos agudos. Además, los efectos sinérgicos del cannabis y el MDMA pueden explicar efectos sobre la cognición. Las evidencias circunstanciales respecto a la correlación entre la dosis de MDMA consumida durante toda la vida y las medidas cognitivas señalan que es más probable que el MDMA sea la causa del deterioro y no la interacción con el cannabis, pero en ausencia de datos de grupos puros esto no puede afirmarse con certeza.

El deterioro cognitivo asociado al MDMA y al cannabis no es grande en comparación con la variabilidad cognitiva normal entre los individuos. Sin embargo, puede ser suficiente para afectar los resultados escolares o de las carreras universitarias difíciles y puede hacerse más patente a medida que la reserva neuronal disminuye con la edad. Por el contrario, los deterioros pueden resolverse con la abstinencia prolongada. Si los déficit de los consumidores de MDMA son ciertamente una manifestación clínica de una disfunción serotoninérgica, como sugieren algunos estudios biológicos, es posible y preocupante que los consumidores puedan tener un riesgo incrementado para otras condiciones psiquiátricas relacionadas con el sistema serotoninérgico, como la depresión, la esquizofrenia, la ansiedad, la impulsividad, la agresión y el trastorno obsesivo-compulsivo.

World Psychiatry 2003; 3: 184-190

Bibliografía

- Ramsey M, Partridge B, Byron C. Drug misuse declared in 1998: key results from the British Crime survey. *Research Findings* 1999;93:1-4.
- Webb E, Ashton CH, Kelly P et al. Alcohol and drug use in UK university students. *Lancet* 1996;348:922-5.
- Ricaurte GA, Forno LS, Wilson MA et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. *JAMA* 1988;260:51-5.
- Sabol KE, Lew R, Richards J et al. MDMA-induced serotonin deficits are followed by a partial recovery over a 52 week period. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;276:846-54.
- Cole JC, Bailey M, Sumnall HR et al. The content of ecstasy tablets: implications for the study of their long-term effects. *Addiction* 2002;97:1531-6.
- Wolff K, Hay AWM, Sherlock K et al. Contents of 'ecstasy'. *Lancet* 1995;346:1100-1.
- Saunders N. *Ecstasy and the dance culture*. London: Saunders, 1995.
- Krystal JH, Price LH, Opsahl C et al. Chronic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) use: effects on mood and neuropsychological function? *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992; 18:331-41.
- Parrott AC, Lees A, Garnham NJ et al. Cognitive performance in recreational users of MDMA or 'ecstasy': evidence for memory deficits. *J Psychopharmacol* 1998;12:79-83.
- Bolla KI, McCann UD, Ricaurte GA. Memory impairment in abstinent MDMA users. *Neurology* 1998;51:1532-7.
- Klugman A, Hardy S, Baldeweg T et al. Toxic effects of MDMA on brain serotonin neurons. *Lancet* 1999;353:1269-70.
- Morgan MJ. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology* 2000;152:230-48.
- Croft RJ, Mackay AJ, Mills ATD et al. The relative contributions of ecstasy and cannabis to cognitive impairment. *Psychopharmacology* 2001;153:373-9.
- Croft RJ, Klugman A, Baldeweg T et al. Electrophysiological evidence of serotonergic impairment in long-term MDMA users. *Am J Psychiatry* 2001;158:1687-92.
- Pope HG, Gruber AJ, Yurgelun-Todd D. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug Alcohol Depend* 1995;38:25-34.
- Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998;352:1611-16.
- Yesavage JA, Leirer VO, Denari M et al. Carry-over effects of marijuana intoxication on aircraft pilot performance: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 1985;142:1325-9.
- Schwartz RH, Gruenewald PJ, Klitzner M et al. Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *Am J Dis Child* 1989;143:1214-9.
- Block RI, Ghoneim MM. Effects of chronic marijuana use on human cognition. *Psychopharmacology* 1993;110:219-28.
- Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA* 1996;275:521-7.
- Fletcher JM, Page JB, Francis DJ et al. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1051-7.
- Solowij N, Stephenn RS, Roffman RA et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002;287:1125-31.
- Maykut MO. Health consequences of acute and chronic marijuana use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;9:209-38.
- Ellis GM, Mann MA, Judson BA et al. Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:572-8.
- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI et al. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:909-15.
- Fried P, Watkinson B, James D et al. Current and former marijuana use: preliminary findings of a longitudinal study of the effects on IQ in young adults. *Can Med Assoc J* 2002;166:887-91.
- Lyketsos CG, Garret E, Liang K et al. Cannabis use and cognitive decline in persons under 65 years of age. *Am J Epidemiol* 1999;149:794-800.
- Grant I, Gonzalez R, Carey C et al. Long-term neurocognitive consequences of marijuana: a meta-analytic study. Presented at the National Institute on Drug Abuse Workshop on Clinical Consequences of Marijuana, Rockville, August 2001.
- Solowij N. Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use? *Life Sci* 1995;56:2119-26.
- Solowij N, Mitchie PT, Fox AM. Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biol Psychiatry* 1995;37:731-9.
- Morgan MJ. Recreational use of ecstasy is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology* 1998;19:252-64.
- Morgan MJ. Memory deficits associated with recreational use of 'ecstasy'. *Psychopharmacology* 1999;141:30-6.
- Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J, Tuchtenhagen F et al. Impaired cognitive impairment in drug free users of recreational Ecstasy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:719-25.
- Rodgers J. Cognitive performance amongst recreational users of 'ecstasy'. *Psychopharmacology* 2000;151:19-24.
- Verkes RJ, Gigsman HJ, Pieters MSM et al. Cognitive performance and serotonergic function in users of Ecstasy. *Psychopharmacology* 2001;153:196-202.

37. Fox HC, Toplis AS, Turner JJD et al. Auditory verbal learning in drug-free Ecstasy polydrug users. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001;16:613-8.
38. Zakzanis KK, Young DA. Memory impairment in abstinent MDMA users: a longitudinal investigation. *Neurology* 2001;56:966-9.
39. Waring M, Fisk JE, Murphy PN. Working memory deficits in current and previous users of MDMA ('ecstasy'). *Br J Psychol* 2000;91:181-8.
40. McCann UD, Mertl M, Eligulashvili V et al. Cognitive performance in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') users: a controlled study. *Psychopharmacology* 1999;143:417-25.
41. Heffernan TM, Jarvis H, Rodgers J et al. Prospective memory, everyday cognitive failure and central executive function in recreational users of Ecstasy. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001;16:607-12.
42. Fox H, Parrott AC, Turner JJD. Ecstasy/MDMA related cognitive deficits: a function of dosage rather than awareness of the problem. *J Psychopharmacol* 2001;15:273-81.
43. Fox HC, McLean JJD, Turner JJD et al. Neuropsychological evidence of a relatively selective profile of temporal dysfunction in drug-free MDMA polydrug users. *Psychopharmacology* 2002;162:203-14.
44. Morgan MJ, McFie L, Fleetwood LH et al. Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology* 2002;159:294-303.
45. Dafters RI, Duffy F, O'Donnell PJ et al. Level of use of MDMA in humans correlates with EEG power and coherence. *Psychopharmacology* 1999;145:82-90.
46. Reneman L, Lavalaye J, Schmand B et al. Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using MDMA. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:901-6.
47. Reneman L, Booij J, Schmand B et al. Memory disturbances in 'Ecstasy' users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology* 2000;148:322-4.
48. Reneman L, Majoie CBLM, Schmand B et al. Prefrontal N-acetyl-aspartate is strongly associated with memory performance in (abstinent) Ecstasy users: preliminary report. *Biol Psychiatry* 2001;50:550-4.
49. Semple DM, Ebmeier KP, Glabus MF et al. Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA users. *Br J Psychiatry* 1999;175:63-9.

La página WEB de la WPA

ROGER MONTENEGRO

WPA Secretary for Education

WPA Online (www.wpanet.org), la página web de la WPA, se ha creado para ofrecer una forma eficaz de mejorar la comunicación activa, fluida y dinámica entre los componentes de la WPA (comité ejecutivo, representantes de zona, consejo, comités permanentes y operativos, sociedades miembros, asociaciones afiliadas, secciones científicas) y miembros de la WPA Educational Liaisons Network (ELN), así como organizaciones gubernamentales y no gubernamentales y medios de comunicación.

En un principio, fue desarrollada por el Secretario General y el Secretario de Educación de la WPA. Actualmente, el Education Coordination Center (ECC) está a cargo de su constante mejora y actualización. Este proceso se basa en unos recursos técnicos excelentes y, lo que es más importante, en nuestros recursos humanos, el grupo de personas que forman el ECC, que están en contacto con más de 1.000 colegas de todo el mundo, para enviarles las noticias de la WPA y responder a sus preguntas. Este intenso trabajo ha hecho que la página web sea una herramienta informativa útil que recibe casi unos 8.000 visitantes al mes.

Desde marzo de 2003, el ECC está produciendo un boletín electrónico mensual de la WPA, para informar a los componentes de la WPA de sus últimas publicaciones disponibles en la WPA Online. Los últimos temas de la World Psychiatry, la revista oficial de la WPA, las noticias de la WPA y de las hojas informativas de las secciones están siempre presentes en nuestro boletín, además de una lista de las últimas publicaciones, programas institucionales y educacionales, encuentros y contribuciones de los miembros de las secciones y ELN WPA. También, los foros temáticos e institucionales, cuyos temas cambian cada mes, animan a la participación de los miembros de la WPA.

Los representantes de zona cooperan activamente en la difusión del boletín en sus zonas, los presidentes de las secciones científicas lo hacen circular entre sus miembros, y las sociedades miembros lo propagan entre sus miembros y lo traducen a su propia lengua, para facilitar la comunicación entre ellos. Por ejemplo, el primer tema del boletín fue traducido al

castellano por el miembro del ELN WPA, y fue enviado a todos los miembros de las sociedades de habla española y a los miembros del ELN.

El boletín ha multiplicado el conocimiento de las producciones de la WPA, haciendo que colegas de todo el mundo sean conscientes del material que tienen a su disposición. Además, ofrece la oportunidad de que todos puedan mostrar sus publicaciones al resto de la comunidad profesional.

Aquí está el esquema de alguno de los contenidos de la WPA *Online*

Página principal

- Próximo Congreso Mundial
- World Psychiatry
- Noticias de la WPA
- El Boletín de Noticias de las Secciones
- Premio Jean Delay
- Noticias (últimas inclusiones en la WPA Online)
- E-Boletín de la WPA
- Mapa de la web
- Buscador
- *E-mail* gratuito (ofrecido para los componentes de la WPA)

Información general

- Dirección de la WPA
- Secretaría de la WPA
- Noticias antiguas de la WPA
- Noticias recientes de la WPA
- Invitación para una petición al Secretariado Permanente de la WPA
- Historia de la WPA
- Estatutos y manual
- Estatutos de la WPA
- Manual de procedimiento de la WPA
- Miembros de la WPA
- Sociedades de los miembros
- Asociaciones afiliadas
- Miembros y socios honorarios
- Ética y psiquiatría
- Declaración de Madrid sobre los principios éticos
- Nota histórica del trabajo de la WPA sobre ética
- Declaración de Hawaii
- Declaración de la WPA y puntos de vista sobre los derechos y las garantías del enfermo mental
- Declaración sobre la participación de los psiquiatras en la pena de muerte

Forum sobre ética
Declaración sobre la revisión de procedimientos

Actividades de sectores

- Programas institucionales
- Plan de estudios principal en psiquiatría para los estudiantes de medicina
- Plan de formación principal para psiquiatría
- Lucha contra el estigma y la discriminación de la esquizofrenia
- Servicio para los miembros de las sociedades en el África Subsahariana y Asia Central
- Programa para promover el desarrollo profesional de jóvenes médicos
- Programa institucional para la Europa del Este y los Balcanes (en desarrollo)
- Otros programas de la WPA
- Declaraciones del consenso
- Rehabilitación psiquiátrica
- Neurastenia
- Psiquiatría preventiva
- Uso y eficacia de la segunda generación de fármacos antipsicóticos
- Catástrofes y salud mental
- Reducción del estigma y de la discriminación de los ancianos con trastornos mentales
- Globalización y salud mental
- Actividades educativas de la WPA
- Comité de Educación
- Redes de contactos educativos de la WPA (WPA ELN)
- Red de asesores de la WPA para el Comité educativo
- Programas educativos de la WPA
- Plan de estudios principal en psiquiatría para los estudiantes de medicina
- Programa institucional de la WPA sobre el plan de entrenamiento principal para psiquiatría
- Ayudas para la formación y créditos de la WPA
- Secciones Científicas
- Objetivo de las secciones
- Secciones de la WPA y sus presidentes
- El Boletín de Noticias de las Secciones
- Contribuciones de las secciones
- Publicaciones
- World Psychiatry
- Los números «Evidence and Experience in Psychiatry»
- Las Series «Images of Psychiatry»
- Forums de opiniones actuales en psiquiatría
- Publicaciones de los congresos mundiales y encuentros regionales
- Revistas y libros producidos por las Secciones de la WPA

- Otras publicaciones
- Encuentros de la WPA
- Financiación de la WPA

Información pública

- Educación Pública
- Servicios de información para pacientes y familias
 - Información y orientación con respecto a los trastornos mentales y a los servicios de atención sanitaria
 - Grupos de defensa para pacientes y familiares
- Vínculos
 - Organizaciones internacionales
 - Organizaciones informativas y especializadas
 - Departamentos universitarios de psiquiatría

Noticias de la secretaría de la WPA

JOHN COX

WPA Secretary General

Traslado: secretaría interina

La secretaría de la WPA está ahora en Manhattan. A mediados de mayo nos trasladamos al tercer piso del Metropolitan Hospital de la 35th Avenue y unos pocos días después tuvo lugar la ceremonia de bienvenida. Este traslado fue posible gracias a la eficaz dirección de Ahmed Ocasha junto con la ayuda de Harold Eist y de Joseph English. El plan ha sido facilitado por Ronnie Swift, que ha cedido su oficina para dejar el espacio necesario para la WPA: cinco habitaciones y un área amplia para la recepción. Se entra al Departamento de Psiquiatría, comprometido en el establecimiento de servicios comunitarios, y desde las ventanas pueden verse el patio donde se reúnen los pacientes. La secretaría de la WPA está cerca de los lugares donde se ofrecen los servicios de salud mental.

La WPA está agradecida a Juan Mezrich y sus colegas del Elmhurst Hospital, que hasta ahora albergaba la secretaría. No obstante, este recinto se ha vuelto insuficiente para las necesidades crecientes de la secretaría, pero vamos a echar de menos la ayuda inmediata del presidente electo y de sus estudiantes, que tanto han colaborado para instaurar la secretaría tras su traslado desde Madrid en 1996.

Mi experiencia hasta la fecha es que la secretaría *puede* continuar satisfactoriamente su trabajo con la secretaría general en otro país, gracias a la comunicación por Internet y a las visitas ocasionales. Mantener este esfuerzo puede ser difícil a menos que se produzca un incremento sustancial del personal de la secretaría para poder manejar el aumento de responsabilidad, la menor supervisión de la secretaría general y la creciente cantidad de trabajo.

Por favor venid a vernos cuando visitéis Nueva York. Ronnie Swift y sus colegas están deseosos de recibir nuevas colaboraciones educativas y de investigación, y esperamos que las actuales instalaciones facilitarán los encuentros y las

conferencias. Puede que aún surja algún problema debido a la nueva situación, pero la WPA se encuentra ya firmemente consolidada mientras aguardamos la decisión definitiva sobre el emplazamiento de la secretaría permanente.

Secretaría permanente

Se han recibido sugerencias preliminares para la secretaría permanente antes de la fecha límite del 15 de agosto. Se pedirá a los centros que figuran en la lista alguna información más, y el comité ejecutivo, en su primer encuentro de 2004, emitirá su recomendación que deberá ser ratificada por la asamblea general de 2005 en El Cairo.

Otras noticias de la secretaría

Todavía no se han completado las respuestas a las demandas del Presidente sobre la actualización de la Organización Mundial de la Salud/WPA Atlas. ¡Las sociedades miembros que todavía no han completado sus respuestas deberían hacerlo!

Los formularios para el examen general se enviarán a los componentes de la WPA en otoño, y se proporcionará a las sociedades miembros la oportunidad de hacer comentarios respecto al grado en que la WPA está satisfaciendo sus objetivos, así como de sugerir nuevos modos de satisfacer nuestras responsabilidades.

Representantes de zona

La WPA está enormemente orgullosa del trabajo llevado a cabo por los representantes de zona en todos los puntos del mundo. El encuentro del forum en Viena fue uno de los de mayor asistencia: logró reunir a 11 de los 18 representantes de zona. Habrá una reunión del consejo en Florencia en noviembre de 2004, seguida de otra que tendrá lugar en Caracas, en octubre de 2003.

World Psychiatry 2003; 3: 191-192

