

Pontificia Universidad Católica Argentina
XV Congreso Internacional del Instituto de Bioética
Neurociencia, espiritualidad y Humanismo desde una
mirada Bioética
(6 y 7 de noviembre de 2019)

Marco teórico integrador de la psicología clínica
y psiquiátrica o dualismo operativo:
psicofármacos - psicoterapias

Pontificia Universidad Católica Argentina
XV Congreso Internacional del Instituto de Bioética sobre Neurociencia,
espiritualidad y Humanismo desde una mirada Bioética
(6 y 7 de noviembre de 2019)

Marco teórico integrador de la psicología clínica y psiquiátrica
o dualismo operativo: psicofármacos - psicoterapias

El ser humano no es una cosa más entre otras cosas; las *cosas* se determinan unas a otras; pero el *hombre*, en última instancia, es su propio determinante (...) después de todo, el hombre es ese ser que ha inventado las cámaras de gas de Auschwitz, pero también es el ser que ha entrado en esas cámaras con la cabeza erguida y el Padrenuestro o el *Shema Yisrael* en sus labios (Frankl, 1979, 74).

I. Conocimiento de la Realidad y Antropología

La *mentalidad* positivista ha ido ganando terreno en el ámbito de la investigación científica. Esto ha ocurrido sin tomar conciencia de que disputas científicas, en el pasado y en el presente, no se han resuelto, ni se resuelven, con argumentos estrictamente físicos (*a posteriori*), sino que intervienen buena dosis de argumentos metafísicos y místico-religiosos (*a priori*) (Popper, 1985; 1989). Es sabido que el propio Kant, para quien no es posible una metafísica como ciencia (pues solo hay ciencia de lo fenoménico) (Kant, 1986), puesto que *las metafísicas* resbalan sobre la realidad sin alcanzarla (Kant, 1997), reconoce que hay problemas que atormentan a la razón, y que ésta no puede evitar porque se los plantea su propia naturaleza. De modo que si bien Kant corrobora el *determinismo de la física de Newton*, por otra parte, presenta a la metafísica como un saber del que no podemos prescindir en absoluto (Kant, 1986). Wittgenstein, inspirador del *Círculo de Viena*, también conocerá esta ambivalencia. Por un lado nos dice que la mayor parte de las proposiciones e interrogantes que se han escrito sobre cuestiones filosóficas no son falsas, sino absurdas, pero, por otra parte confesará que sentimos que aún cuando todas las *posibles* cuestiones científicas hayan recibido respuesta, nuestros problemas vitales todavía no se han rozado en lo más mínimo (Wittgenstein, 1995). En suma, el filósofo austriaco parece declarar que la ciencia, en su totalidad, no “roza” la vida. Y, por ello,

la *pregunta metafísica* es invocación (Wittgenstein, 1979). A pesar de estos aportes, la mentalidad científicista, en su pretensión exclusivista desoyó estos argumentos y procedió a la “voladura” de la realidad, dejando tan sólo lo mensurable. Sólo hay *superficie*, es decir, la realidad *objetiva* de la física. De allí que voces autorizadas como las de Popper (1980), Bateson (1981) y Prigogine (1997) digan que con la ayuda de las ciencias sólo arañamos la superficie. En suma, el campo propio de las ciencias es “la realidad empírica”; no “la realidad en sí”. Olvidar, o descuidar este postulado conduce al reduccionismo científicista, en el cual, la “realidad” queda reducida a lo cuantificable y objetivo. Esto incluso a pesar de que “el postulado de objetividad”, activo en la concepción neopositivista haya sido superado por la escuela de Copenhague (Bohr y Heisenberg), asegurando que los procesos microfísicos no pueden ser descritos con exactitud, y debemos valernos de imágenes y conceptos tomados del mundo macrofísico (Heisenberg, 1969). De todos modos, y a pesar de lo dicho, aquél principio seguirá activo en el mundo físico donde rige la física newtoniana y su determinismo (Newton, 1964; 1977). En este contexto, el propio Popper, en 1935 presentaba su *Logik der Forschung: Zur Erkenntnistheorie der modernen Naturwissenschaft*, donde expresaba rotundamente que los enunciados científicos son tan solo *hipotéticos*, es decir no tienen validez definitiva (1995). Por su parte, Thomas Kuhn considera que el científico, para explicar la realidad, construye paradigmas. Estos son simplemente *modelos de la realidad* que sólo la respresentan esquemáticamente. Son acuerdos intersubjetivos, que permiten comprender una porción de la realidad constituida como objeto de la ciencia, pero que, al mismo tiempo, impiden toda comprensión que se sitúe fuera de los límites o condiciones de observación del paradigma en cuestión (Kuhn, 1971).

Ahora bien, esta forma reduccionista de ver la realidad implica necesariamente a la realidad humana. Y así, los distintos reduccionismos, sean estos planteamientos conductistas (Skinner, 1972); estructuralistas (Lévi-Strauss, 1962; 1968); sociobiológicos (Dawkins, 1979; Morín, 1992; Wilson, 1980), etc., degradan al individuo humano al nivel del animal o incluso de la máquina (Mackay, 1980; Ruiz de Gopegui, 1983), cifrando la diferencia entre el hombre y las demás realidades, a un conjunto de datos meramente cuantitativos. En efecto, luego del reinado del alma, iniciado con Platón y metamorfoseado a lo largo de la historia, sobrevino la “venganza del cuerpo”, la cual tendrá por brazo ejecutor a los materialismos del siglo XIX. Y, aunque vuelve a tomarse en consideración el concepto de *mente*

reconociendo la existencia de aquello que otrora designaban los términos *alma o espíritu* (Bunge, 1980A; 1980B; Feigl, 1960; 1967), la cuestión debatida pasa a ser sobre el *quid sit*, es decir aquella que intenta precisar si la mente *es* algo distinto del cerebro (Roser, y Gazzaniga, 2014; Ceylan, Dönmez, Ünsalver, Evrensel y Yertutano, 2017). Lo que aquí está en juego no es simplemente una cuestión dialéctica (mente-cerebro), sino que en verdad se está poniendo en cuestión que el hombre sea más, que algo físico (máquina), o biológico (organismo). Y si esto es así, habrá que dar razón de ese *más*, sea como se le llame (mente, psique, espíritu, conciencia, self, etc). Lo curioso es que comienza a escucharse un modo de hablar que reconoce la existencia de propiedades nuevas e irreducibles a la física, la química o la biología (Bunge, 1980A; Popper y Eccles, 1980). El cerebro parece no poder explicar a la mente. Aunque haya quienes –como Laín Entralgo, 1995– afirmen la identidad de la mente-cerebro y se empeñen en rechazar toda distinción *real* entre el alma y el cuerpo por considerarla *dualista*.

II. El Mundo Médico Recapta el Paradigma Cientificista

El saber paradigmático, aplicado a la medicina, también permite poseer un corpus de conocimientos acerca de los conceptos de salud y enfermedad. Pero, al mismo tiempo, dicho paradigma complejiza el poder comprender más allá del campo pre-determinado (Stagnaro, 2002). Pues bien, desde principios del S. XIX, el pensamiento positivista ha sido uno de los planteamientos más poderosos de la psiquiatría. Pensamiento que se impuso hasta 1977 y que aún se resiste a dejar paso a modelos más integradores. Dicho paradigma fue denominado por los teóricos de la Escuela de Heidelberg como biomédico o científico-natural (Stepke, 2007). Este saber se construía, fundamentalmente, a partir de dos influjos: a) los extraordinarios avances en la investigación biológica y b) las técnicas provenientes de otros campos de la ciencia, tales como la física, matemáticas, química, informática, etc. Su conclusión fue reducir el concepto de enfermedad a lo meramente biológico. Así, a principios del siglo XX, fueron delimitándose algunas enfermedades mentales, las cuales, eran secundarias a un daño cerebral que supuestamente podía identificarse, o a una irritación del córtex, o a una alteración patológica anatómica degenerativa (neurosífilis; epilepsia; Alzheimer) (Miklossy 2008; Guija Villa, Fernández y Sanmartín Roche 2001; Guimerà, Gironès y Cruz-Sánchez, 2002). Haber descubierto un sustrato neurológico de estos trastornos, esperanzó a seguir investigando para

descubrir los daños o disfunciones cerebrales para los trastornos mentales más graves (psicosis). Además, durante la segunda parte del siglo XX, los acontecimientos en el plano de las invenciones y descubrimientos médicos tomaron un ritmo vertiginoso (Stagnaro, 2002). Este modelo biomédico llevó a pensar que las enfermedades serían curadas en la medida en que el avance de la ciencia permita descubrir acabadamente la fisiología humana, tanto en condiciones de homeóstasis del organismo, como cuando ésta se viese alterada. De este modo, corregir el desequilibrio cerebral no sería otra cosa que, curar al enfermo. Por ello, debían realizarse multitud de intentos por encontrar tratamientos biológicos para los trastornos mentales. Entre estas búsquedas sobresalió aquella que se dedicaba a encontrar sustancias que curasen o aliviasen la enfermedad mental. Así, habrá que esperar hasta la segunda mitad del siglo XX para que, por casualidad (*serendipity*), buscando nuevos fármacos para la tuberculosis (Iproniácida: antidepresivo IMAO) y nuevas formas de anestesia (Clorpromacina: primer fármaco eficaz en los síntomas psicóticos) surjan los principales grupos farmacológicos, a saber, los antidepresivos, antipsicóticos y las benzodiazepinas (Clordiacepóxido: primer ansiolítico) (Salazar, Peralta, y Pastor, 2009). Con estos hallazgos, el modelo biomédico-psicofarmacológico de la enfermedad mental se vio fortalecido, ya que quedaba demostrada empíricamente la eficacia para reducir síntomas tales como la ansiedad, la depresión, o los delirios. Así, se vieron posibilitadas las primeras hipótesis biológicas sobre la génesis de las enfermedades mentales. La psiquiatría biológica alcanza, al fin, lo que parecía ser la tierra prometida (Colodrón, 1999). En efecto, ella ofrece fármacos eficaces para tratar diferentes trastornos mentales.

III. ¿Desmentida provisoria?

Sin embargo, a pesar de los avances, y de las ilusiones de los primeros tiempos, al día de la fecha, no poseemos marcadores biológicos que posean utilidad diagnóstica en la práctica clínica. Por ello, ni el DSM-5, ni la CIE-10 ofrecen este tipo de marcadores para el diagnóstico de ningún trastorno mental. En referencia al DSM-5, a pesar de sus notables diferencias respecto al DSM-IV-TR, no representa un cambio de paradigma. Los diagnósticos psiquiátricos siguen siendo sólo sindromáticos. Sin embargo, enfatizar el diagnóstico sobre la base de síntomas, en el marco de categorías discontinuas (y desde una lógica binaria: presencia-asusencia de enfermedad o trastorno), permite tomar rápidamente una decisión por sí, o por no. Pero, esta misma

ventaja puede llevar a desvalorizar el examen clínico minucioso; volver innecesaria la empatía con el paciente, y descuidar su contexto familiar y social (Bernardi, 2010). Incluso, los propios clínicos declaran que cuanto mejor conocen a sus pacientes, más difícil se les hace categorizarlos. Pero, además, las múltiples comorbilidades (particularmente en los trastornos de la personalidad, de ansiedad y depresivos), muestran que los límites de cada clase, parecen arbitrarios. La frontera entre lo “normal” y lo psicopatológico es a veces caprichosa (Zachar y Kendler, 2010). Estas descripciones clínicas resultaron, para muchos, insuficientes, lo que hizo surgir la necesidad de nuevos enfoques dimensionales. Así surgieron dos propuestas de sistemas diagnósticos operacionalizados, una en Alemania (OPD-2: Manual de Diagnóstico Psicodinámico Operacionalizado, versión 2) y otra en Estados Unidos (PDM: Manual de Diagnóstico Psicodinámico). Ambas son propuestas de sistemas diagnósticos psicoanalíticos que creyeron necesario traducir los conceptos propios del psicoanálisis a términos con base fenomenológica, situándose más cerca de la experiencia clínica. En ambos, el modelo implícito es biopsicosocial, pero, además es bidireccional. En efecto, postula la intervención, para comprender un fenómeno psíquico, tanto en el nivel somático, como el psicosocial. Además, parte del carácter continuo de los fenómenos en estudio, sin negar la existencia de transiciones entre situaciones de salud y enfermedad (Bernardi, 2010). Este tiene como ventaja el posibilitar delinear diferencias entre los individuos que poseen el mismo trastorno. Cada persona representa un perfil con diferentes variaciones cuantitativas que van de lo normal a lo patológico. Lo cual favorece realizar diagnósticos (muy presentes en la población general) tales como ligeros grados de ansiedad o depresión. No hemos de descuidar que los *trials* de medicamentos se basan en este enfoque a fin de evaluar la eficacia de un tratamiento (Widakowich, 2012). El DSM-5 también trajo como propuesta, para comprender los trastornos de la personalidad (en la Sección III), valerse de un modelo dimensional que no suple, sino que complementa, en términos de evaluación, a un trastorno del modelo categórico (González de Cossío, 2014). En todo caso, sólo podrá haber una revisión radical de la nosología psiquiátrica cuando exista un mayor conocimiento acerca de la etiología de los trastornos mentales. Hoy en día, el criterio de clasificación psiquiátrica sigue basándose en la observación clínica y en el consenso de expertos. Con el riesgo, ante la carencia de marcadores biológicos, de caer en una excesiva ampliación de los diagnósticos que puede conducir a una patologización de conductas normales (Jerez y Silva, 2014).

En suma, la psiquiatría actual basa sus diagnósticos no tanto a partir de factores etiológicos o alteraciones etiopatogénicas observables, sino a partir de descripciones y observaciones de los comportamientos de los pacientes. y así, genera entidades formadas por síntomas y signos agrupados (síndromes).

Sigue en pie la necesidad de hallar psicomarcadores (características medibles, sea una molécula, una reacción bioquímica, o una estructura física, que pueda evaluarse por una plataforma analítica validada, e indique inequívocamente una enfermedad particular, o un estado fisiológico de un organismo, o incluso, la respuesta positiva, o negativa, que dicho organismo puede tener ante un tratamiento dado) como mecanismos homologadores que permitan discernir cuáles son los sujetos afectados por una enfermedad, cómo evolucionan y cuál es el pronóstico que ha de esperarse (Martins-de-Souza, 2013). Es necesario poseer marcadores de tipo terapéutico que puedan ayudar a predecir la respuesta al tratamiento o a monitorizar la eficacia y seguridad del mismo.

En el caso de la esquizofrenia, sería de mucho valor que, al estudiar cada una de sus dimensiones, tanto la *dimensión positiva* (funcionamiento excesivo o distorsionado que recoge facetas del tipo de alucinaciones, ideación paranoide, ideas de referencia, trastornos del pensamiento), como la *negativa* (anhedonia y anhedonia introvertida, embotamiento afectivo, alogia, abulia), como la *depresiva y cognitiva* (funcionamiento ejecutivo, atención, memoria, “cognición social”) pudiese, dicho estudio, encontrar las pertinentes asociaciones con biomarcadores. Sin embargo, ninguno de los biomarcadores estudiados hasta la fecha ha alcanzado un grado de precisión que valide, tanto el diagnóstico, como el tratamiento de individuos afectados por ella (García-Alvarez, García-Portilla, González-Blanco, Saiz-Martínez, de la Fuente-Tomás, Menéndez-Miranda, *et al.*, 2016). Antes tales resultados negativos, algunos afirman que no es esperable que las entidades psiquiátricas dispongan de un marcador único (no invasivo y accesible), para apoyar el diagnóstico (Meana y Mollinedo-Gajate, 2017). Los biomarcadores que se hacen más necesarios son los que permitirían predecir cuándo un tratamiento sería exitoso para cada paciente en particular, ya que la noción de *un tratamiento para todos* no es aplicable en el tratamiento de los síntomas psiquiátricos. Además, son necesarios biomarcadores moleculares para la estratificación de pacientes. Cada paciente tendrá su tipo de esquizofrenia molecular particular debido a sus propios fenotipos (Martins-de-Souza, 2013).

Pues bien, a pesar de que el modelo médico-psicofarmacológico nos ofrece fármacos eficaces para tratar diferentes trastornos mentales, sin embargo, el hecho de que no existan marcadores biológicos y, consiguientemente, psicofármacos más eficaces en pacientes resistentes, se convierte en la crítica más contundente a este modelo (Sanjuan, 2016).

IV. Universalidad y Particularidad de los Fármacos

1. Aproximaciones.

Un fármaco es una sustancia, natural o sintética, destinada a curar una patología, aliviar síntomas, reducir un trastorno, suplir un déficit de vitaminas, o de minerales, prevenir enfermedades, etc. Desde 1968 la Organización Mundial para la Salud (OMS), estableció la sinonimia entre droga y medicamento (fármaco), pero incluso se llama fármaco al principio activo de todo medicamento (Morón Rodríguez, y Rodríguez, 2002). Entonces tenemos que, droga, fármaco, y principio activo, pueden corresponder al genérico “medicamento”. Ahora bien, cuando nos referimos a un psicofármaco, estamos indicando con ello, todo medicamento que actúa para modificar y mejorar nuestro estado emocional o nuestro pensamiento (Sanjuan, 2016). Pero, ¿actúan los fármacos, de la misma manera, en las diferentes personas a las que se los administra?

Hay que tener presente que los factores que influyen en el desempeño de una sustancia en el organismo son numerosos. Están aquéllos propios del fármaco (presentación del mismo, dosis, vía); los debidos a patología hepática o renal subyacente (que *per se* requieren ajustar la dosis); y los son propios del individuo, es decir, el aspecto genético y sus expresiones. Por tanto, hay que recalcar que la respuesta a fármacos sería algo “multifactorial”.

Fredrich Vogel, interesado en estas cuestiones, en 1959, estudió cómo la variación de los genes individuales estaba relacionada con la respuesta a los medicamentos (farmacogenética), la cual no es otra cosa que la forma idiosincrática de responder a los medicamentos (Ortega Mata, 2004). A partir de allí, este interés por encontrar fármacos eficaces e individualizados, que actúen específicamente donde deben hacerlo, reduciendo los efectos secundarios, o incluso evitándolos, ha sido permanente. Así, valiéndose de las nuevas ciencias genómicas, la farmacogenómica se sumó a su predecesora, la farmacogenética, para intentar predecir la manera en que un individuo específico responderá a la administración de un fármaco en especial, y

de este modo poder personalizar la terapia (Gargiulo y Radakoff de Doldan, 2010). Si partimos de que el genoma humano es muy variable y, a lo largo de toda la secuencia, podemos encontrar sitios en los que pueden ocurrir polimorfismos (suelen darse en más del 1% de la población), o mutaciones (cambios poco frecuentes) la cuestión se complica aún más.

Pues bien, a estas cuestiones que hacen a los genes y sus expresiones, ha de sumarse la complejidad de los fenómenos psicopatológicos. En efecto, cada síntoma de un determinado trastorno implica la interacción de múltiples circuitos neuronales de forma dinámica. Por tanto, lo que ocurre en la sinapsis, es solo una pequeña parte del proceso. Lo íntimo se produce a nivel intracelular, a través de los segundos mensajeros, quienes fosforilan las proteínas y las activan definiendo en gran parte los cambios moleculares y funcionales en la célula. Y, además, este proceso puede modificar factores transcripcionales (terceros mensajeros) en el núcleo celular, lo que repercute en la expresión genética de la neurona (Arango, 2002; Moizeszowicz, 1998). Es tan complejo el proceso de los mecanismos biomoleculares en los trastornos mentales, y tan escaso el conocimiento que poseemos, que se hace difícil poder determinar biomarcadores, y así afirmamos que la individualización del tratamiento es aún sostenida en la esperanza (Kohler, Hankemeier, van der Graaf, Knibbe y Coenvan Hasselt, 2017).

2. Particularidades.

De todos modos, la psicofarmacología, en la actualidad, es eficaz para tratar síntomas psicopatológicos, aunque en muchos casos se desconozca el mecanismo íntimo de dicha eficacia (Moncrieff, 2013). Entendámoslo bien, esto no quiere decir que no sepamos en qué receptor preciso está trabajando un psicofármaco, sino que, debido a las diferentes expresiones genéticas, no poseemos un poder predictivo en cuanto a la mejora de los síntomas. Los cuáles no dependen sólo de lo que ocurre con los neurotransmisores (Ortega Mata, 2004; Ortiz y Tabak, 2012). Aunque, sabemos que la farmacodinamia nos indica que hemos de tener en cuenta la particular dotación y estructura de receptores, canales iónicos y otras moléculas, las cuales son determinante para la acción de los medicamentos. Pues bien, la gran variabilidad de aquéllos entre los seres humanos explicaría, en parte, la diversidad de efectos que vemos en la clínica (Arribas, 2010). Además, sería interesante poder monitorizar la terapéutica de los fármacos, a fin de mejorar los resultados clínicos de los pacientes,

minimizando la toxicidad y maximizando la efectividad (Blix, Viktil, Moger y Reikvam, 2010; Leslie Escobar, 2016).

Por tanto, múltiples son los factores que influyen en la respuesta clínica a los fármacos: psicológicos, sociales, los relacionados con la propia molécula, la vía de administración, distribución, metabolismo, el nivel de ocupación de receptores, etc. Pero, hay un factor muy importante, es el que se refiere a las características genéticas de cada individuo. Pues bien, al estudio de la variabilidad genética que influye en la respuesta al tratamiento, tal como hemos visto, lo denominamos farmacogenética. Si bien todos los seres humanos tenemos los mismos genes, éstos presentan variaciones en la secuencia de los nucleótidos que componen el ADN. Estas variaciones explican gran parte de las diferencias fenotípicas entre individuos, sus diferencias en la vulnerabilidad a las enfermedades y las diferentes respuestas a los tratamientos. Recién mencionábamos que, a las variaciones, si son muy raras (<1%) se las llama mutaciones y, si son frecuentes, (>1 %) se las denomina polimorfismos. Ambas, (mutaciones y polimorfismos) pueden influir en la respuesta al tratamiento farmacológico sea modificando la rapidez de metabolización del fármaco, o modulando la eficacia de ligamiento al receptor específico.

Algunos genes estudiados comienzan a ser útiles en la clínica para optimizar la terapéutica de ciertos medicamentos. Específicamente veremos, para ejemplificar, sin detenernos en la complejidad y multiplicidad de genes, el polimorfismo del CYP2D6 y sus implicancias en la medicación. Posteriormente, abordaremos, desde la hipótesis neuroquímica los principales neurotransmisores y cómo los psicofármacos afectan el sistema neurotransmisión-receptor. También indicaremos variantes genéticas que predisponen, tanto a determinados trastornos, como a diferentes psicofármacos.

2.1. Psicofármacos y Citocromo P-450.

Sabemos que las enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos son determinantes en cuanto a la respuesta de cada organismo. Aquí juegan un papel preponderante el extenso grupo de enzimas del citocromo P450. Tengamos presente que se han identificado más de 400 genes distintos del citocromo P450. Pues bien, recordemos que el metabolismo se divide en dos fases: en la primer fase el P450 de modo preferente produce modificaciones que activan o inactivan a los fármacos; en la segunda fase se dan conjugaciones con sustancias endógenas para eliminarlas del organismo.

Solo a efectos didácticos, y sin la pretensión de ser exhaustivos, menciones que uno de los problemas relacionados con el tratamiento de la esquizofrenia es la existencia de una gran variabilidad en la respuesta a los fármacos antipsicóticos. Ésta puede explicarse por la variación interindividual en su metabolismo debido a la implicación de enzimas (citocromo P450) con polimorfismo genético, lo que se ha demostrado en estudios farmacocinéticos. En efecto, el CYP2D6 (citocromo P450: CYP, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6) parece el citocromo más relevante en el metabolismo de fármacos antipsicóticos, base del tratamiento de la esquizofrenia. Se ha hipotetizado que, *metabolizadores lentos* (PMs), los cuáles procesan los medicamentos más lento de lo que se considera el promedio, debido a la ausencia de una enzima, harán que el medicamento se acumule en el organismo y esto pueda provocar efectos secundarios. Salvo, claro está, que se maneje adecuadamente la dosis a administrar. O que, probablemente, *metabolizadores ultrarrápidos* (UMs), que hacen que los medicamentos abandonen el cuerpo demasiado rápido, antes de poder actuar adecuadamente. Ambos, PMs y UMs presentarán mayor incidencia de efectos adversos y fracasos terapéuticos, por excesivo o insuficiente nivel plasmático del fármaco.

En el año 2005, en Extremadura, España, los antipsicóticos más prescritos fueron olanzapina, risperidona y quetiapina, abarcando el 65% del total de las prescripciones. Se pudo estimar que en el año 2005 alrededor de 454 personas estuvieron en riesgo de padecer reacciones adversas por ser PMs para la actividad CYP2D6 y estar en tratamiento con antipsicóticos sustratos de esta enzima.

En efecto, el citocromo CYP2D6 es el gen que regula una enzima y es considerablemente variable en cuanto a su expresión en el hígado. Su actividad dentro de una misma población incluye metabolizadores lentos (PM), intermedios (IM), rápidos (EM) y ultrarrápidos (UM). Hay una considerable variabilidad en la distribución de los alelos del gen CYP2D6 entre los diferentes grupos étnicos, lo que resulta en porcentajes variables de PM, IM, EM y UM en una población dada. Hasta la fecha se han descubierto 74 variantes alélicas y una serie de subvariantes del gen CYP2D6 y el número de alelos sigue creciendo. Entre estos se encuentran alelos funcionantes, alelos con la función reducida (*10, *17, *36 y *41) y otros con función nula (del *3 al *8, del *11 al *16, del *18 al *21, *38, *40, *42, *44, *56 y *62), que no codifican una proteína funcional y, por tanto, no se detecta actividad enzimática residual. Estos alelos son de gran importancia clínica, ya que a menudo causan

alteración en la respuesta farmacológica. El CYP2D6*17 es generalmente considerado como un alelo con la función reducida y muestra una variabilidad notable en su actividad hacia sustratos tales como la risperidona (antipsicótico de segunda generación) y el haloperidol (antipsicótico). La consecuencia clínica del polimorfismo del CYP2D6 puede ser la aparición de reacciones adversas a los medicamentos o de disminución de la respuesta. Hay pruebas iniciales de un efecto de la dosis-gen en ISRS, pero los datos sobre el efecto del genotipo CYP2D6/fenotipo en la respuesta a los ISRS y sus efectos adversos son escasos. El Fenotipo y genotipo CYP2D6 parecen ser útiles en la predicción de concentraciones en estado estacionario de algunos fármacos antipsicóticos clásicos, pero su utilidad en la predicción de los efectos clínicos todavía no son concluyentes.

2. 2. Psicofármacos y neurotransmisores.

De modo tradicional se ha comprendido que el mecanismo de acción de los psicofármacos es a partir del efecto que tienen en la neurotransmisión. Los sistemas de neurotransmisión más relevantes para la comprensión del mecanismo de acción de los psicofármacos son, el glutamato, el GABA (ácido gamma amino butírico) y las aminas (acetilcolina, dopamina, serotonina y noradrenalina).

La molécula activa en el sistema neurotransmisión-receptor puede: a) dar precursores de un neurotransmisor (triptófano para la serotonina); b) activar el receptor (agonista), tal como lo haría el propio neurotransmisor; c) realizar la activación de modo atenuado (agonista parcial); d) bloquear el receptor y, por tanto, el efecto del neurotransmisor (antagonista), e) o realizar un bloqueo incompleto (antagonista parcial); f) provocar el efecto contrario al del neurotransmisor (agonista inverso total o parcial); g) aumentar o disminuir la velocidad de metabolización del neurotransmisor al actuar sobre las enzimas que lo degradan, y finalmente, h) bloquear el receptor que se encarga de la recaptación pre-sináptica del neurotransmisor. Para hacernos una idea general de cómo esto se traduce en la clínica debemos repasar las funciones básicas de los principales sistemas de neurotransmisión.

a) Vías colinérgicas, conflictos en la politerapia y funciones cognitivas (aprendizaje y memoria).

El primer neurotransmisor que se identificó (1921) fue la acetilcolina. Ésta se encuentra distribuida ampliamente tanto en el SNC (en la médula espinal, las

interneuronas del núcleo estriado y las neuronas de proyección), como en el SNP (neuronas motoras). Posee dos tipos de receptores, los nicotínicos (sobre todo en la periferia, pero también en el hipocampo, el córtex cerebral, el tálamo, los colículos superiores, y el tronco cerebral) y los muscarínicos (localizados en el hipocampo, núcleo acumbens, estriado, amígdala, tálamo, colículos y bulbo olfatorio). A su vez hay dos sistemas de proyección que se encargan de la síntesis de acetilcolina, el núcleo basal de Meynert y el núcleo tegmental pedúnculo-pontino. Dicho neurotransmisor se encarga no sólo de las funciones de contracción muscular, sino que es el modulador más importante del cerebro, siendo clave en la regulación de los niveles de vigilancia, orientación, y en el funcionamiento de grandes áreas de asociación. Interviene en la modulación de la percepción sensorial, la regulación del sistema nervioso autónomo, y la inducción de la fase de sueño REM. Pero, además, como las neuronas encargadas de la transmisión colinérgica proyectan sus axones sobre el hipocampo, la amígdala y el córtex frontal, parietal, temporal y occipital (Manzano, De la Morera y Barquero, 2006), algunas vías colinérgicas están relacionadas con funciones cognitivas de aprendizaje y memoria. Ante esta amplia distribución de funciones, los efectos centrales de una acción anticolinérgica se ponen de manifiesto de una manera general sobre la conducta, con síndromes característicos como pérdida de memoria y atención, habla confusa y ataxia, confusión y desorientación (Dudet Calvo, 2010).

Pues bien, los fármacos que actúan sobre la acetilcolina pueden potenciar su acción (efecto colinérgicos), inhibiendo el enzima acetilcolinesterasa por lo que impiden la degradación de la acetilcolina y aumentan así sus niveles en el SNC. Este grupo de fármacos se utiliza para frenar el deterioro cognitivo en procesos degenerativos, tales como el Alzheimer. Sin embargo, hay que tener cuidado con el antagonismo farmacológico colinérgico. En efecto, la acción de los inhibidores de la colinesterasa utilizados en la enfermedad de Alzheimer (donepezilo, rivastigmina, galantamina) podrían atenuar la acción de fármacos con un componente de acción anticolinérgica, como son algunos antipsicóticos (especialmente clozapina y olanzapina) produciendo un empeoramiento de las alteraciones cognitivas (Yuan, Wei, Dey, Karrison, Nahlik, Maleckar, *et. al.*, 2004). También la administración de antidepresivos tricíclicos (ADT) puede dar lugar a una disminución en el efecto por antagonismo farmacológico, así como fármacos anticolinérgicos indicados para la incontinencia urinaria. En este último caso, los pacientes pueden presentar un deterioro cognitivo un

50 % más rápido que a los que solo se les administra fármacos para la demencia.

Por su parte, hay fármacos que tiene efecto anticolinérgico, no como mecanismo buscado, sino como efecto secundario. Muchos psicofármacos bloquean los receptores de la acetil-colina (nicotínico o más frecuente el muscarínico M1). Así, lo hacen los antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, y antihistamínicos provocando una disminución de la reactividad del músculo liso que se traduce en síntomas como sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, delirios y retención urinaria. Además, los fármacos con acción anticolinérgica pueden agravar los déficits cognitivos y causar alteraciones de comportamiento en ancianos (alucinaciones visuales, agitación, irritabilidad), debido a sus efectos sobre el SNC (Hajjar, Cafiero y Hanlon, 2007).

b) Noradrenalina, antidepresivos e IMAO.

La Noradrenalina (también llamada norepinefrina) es una catecolamina descubierta por el biólogo alemán Von Euler en 1946. El Nucleus Coeruleus es la principal fuente de noradrenalina en el sistema nervioso central (Lechin, Van der Dijks y Hernández-Adrián, 2005). Este complejo nuclear debido a sus aferencias y eferencias emite numerosas proyecciones de manera difusa a amplias regiones del SNC como: cortezas sensorial y motora, tálamo, hipotálamo, hipocampo, cerebelo, protuberancia, bulbo y médula espinal (Pinos, Collado, Salas y Pérez-Torrero, 2004) y, por ello, está involucrado en variadas funciones, así como en diversas enfermedades y alteraciones del SNC cuando su funcionamiento no es correcto. Si nos atenemos a estas últimas, nos referimos a *Alzheimer* (Szot, White, Greenup, Leverenz, Peskind y Raskind, 2006), *Parkinson* (Gesi, Soldani, Giorgi, Santinami, Bonaccorsi y Fornai 2000), *ansiedad* (Bissette, 2001), *desordenes circadianos*, *drogodependencia* (Tokuyama, Zhu, Oh, Ho y Yamamoto, 2001) y *depresión* (Duman, 2002).

La noradrenalina tiene tres tipos de receptores (alfa-1, alfa-2 y beta). Cada uno de los cuales tiene a su vez tres subtipos. La distribución de los receptores adrenérgicos en el cerebro es muy variable. Es importante señalar que la función de los receptores alfa o beta es a menudo opuesta. Por ejemplo, la activación de receptores alfa, provoca vasoconstricción, y la activación de receptores beta, vasodilatación. La respuesta de alerta ante el estrés, parte del locus coeruleus y es mediada por la activación hipotalámica (eje hipotálamohipofisario-adrenal). Pues bien, muchos psicofármacos

actúan sobre el sistema noradrenérgico pero, los más destacados, son los antidepresivos, con especial interés los ISRN

. Éstos potencian la acción de los IMAO, por lo que su uso concomitante está contraindicado, ya que pueden provocar hiperpirexia, convulsiones, crisis hipertensiva, y excepcionalmente muerte (Flórez, Armijo y Mediavilla, 2008).

Ha habido estudios acerca de los polimorfismos del gen transportador de la Noradrenalina SLC6A2 y su relación con la remisión después del tratamiento con venlafaxina (antidepresivo del tipo IRSN) para el *trastorno depresivo mayor*. Hay mucha evidencia de que los polimorfismos genéticos pueden modular la función serotoninérgica y noradrenérgica, y así afectar la eficacia del tratamiento con venlafaxina. Los resultados de investigaciones indican que, entre remitentes y no remitentes, se observaron importantes diferencias en las frecuencias de genotipos en cinco de las variantes de SLC6A2 (rs28386840, rs1532701, rs40434, rs13333066, rs187714). El haplotipo GCG (rs40434 - rs13333066 - rs187714) en el gen SLC6A2 mostró una asociación con la no remisión. Mientras se observó que la remisión, después de la administración de venlafaxina depende significativamente de las variantes de SLC6A2 (rs28386840, rs40434 y rs187714).

c) Dopamina, Parkinson y esquizofrenia.

La dopamina es un importante neurotransmisor del SNC, tal como descubrió Arvid Carlsson en el año 1959, quien en sus estudios describe la forma en que la dopamina se distribuye en las distintas regiones del cerebro, sobre todo en los ganglios basales, así como su relación con el movimiento. A partir de este hallazgo estudia la eficacia de la L-dopa, (Levodopa) cuya aplicación en el tratamiento de enfermedades como el Parkinson ha sido fundamental. Pues bien, además de estar involucrado en el *Parkinson*, también lo está en otras enfermedades neurológicas, por ejemplo, la *corea de Huntington*; el *Desorden de Déficit de Atención* y en *varias patologías endocrinas*. La distribución de dopamina en el cerebro es más restringida que la de noradrenalina. Las regiones cerebrales con más abundancia de dopamina incluyen el cuerpo estriado (parte del sistema motor extrapiramidal), ciertas zonas del córtex cerebral, región mesolímbica e hipotálamo, donde actúa como factor regulador de la secreción de hormonas hipofisarias (la dopamina segregada desde el hipotálamo inhibe la secreción de prolactina en la región posterior de la hipófisis y estimula la secreción de *somatotropina* desde la región anterior de la hipófisis). Las cuatro vías

dopaminérgicas más importantes son: a) *Nigra-striatum*, relacionado con la actividad motora; b) *Mesolímbica*, neuronas que van desde el cerebro medio al sistema límbico, sobre todo al *núcleo accumbens* y se relaciona con el mecanismo emocional de recompensa; c) *Mesocortical*, supone las neuronas que van desde el cerebro medio al córtex cerebral, involucrado en las emociones y d) *Tuberal-hipofisario*, son las neuronas que van desde el hipotálamo a la hipófisis y se relacionan con la regulación de la secreción de hormonas hipofisarias. Es este sistema el que más se ha implicado en las hipótesis bioquímicas de la esquizofrenia (relacionado con los receptores D1 y D2) y también de las adicciones (zona mesolímbica). Existen cinco tipos de receptores *dopaminérgicos* (D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅) que se agrupan en dos clases: de tipo auto-receptor con una función sobre todo inhibitoria (D₂, D₃, D₄) y los de tipo excitatorio (D₁, D₅). Los receptores D₁ se encuentran sobre todo en el lóbulo prefrontal y en el diencefalo, y están asociados a los síntomas negativos de la esquizofrenia; mientras los receptores D₂ distribuidos en el estriado, el diencefalo, y la médula, se hallan vinculados con los síntomas positivos de la esquizofrenia. Los receptores D₃ se encuentran en los ganglios de la base, el bulbo olfatorio, el núcleo accumbens y la sustancia negra. Los receptores D₄ (tienen gran polimorfismo en humanos) se encuentran en el córtex frontal, hipocampo, tálamo, ganglios de la base y cerebelo. Por fin los receptores D₅ se encuentran exclusivamente en el tálamo y en el hipocampo. La enfermedad neurodegenerativa de Parkinson se halla asociada con una destrucción masiva de neuronas *dopaminérgicas* en la región *nigra-striatum* de los ganglios basales. Las implicaciones psicofarmacológicas más importantes de este sistema son el mecanismo de los antipsicóticos que provocan el bloqueo dopaminérgico, fundamentalmente de los receptores D₂.

El gen (SLC6A3) codifica para el transportador de dopamina y se localiza en el cromosoma 5. Ha sido uno de los genes dopaminérgicos más estudiados en relación con la etiología del TDAH, (Anney, Hawi, Sheehan, Mulligan, Pinto, Brookes, *et. al.*, 2008). También en relación a la enfermedad de Parkinson (EP) se ha visto que factores multifactoriales y genéticos están relacionados con su patogénesis. Recientemente, ha habido informes de variantes genéticas SLC6A3 que conducen a la EP (Chang, Fu, Zhao, Wang, Jiang, Li, *et. al.*, 2019). Además, el gen SLC6A3 juega un papel importante en la regulación del neurotransmisor dopamina. Para detectar la asociación entre este gen y el riesgo de esquizofrenia, se hicieron numerosos estudios que concluyeron en que pueden haber factores de riesgo para la esquizofrenia. Estos

resultados indican que se justifican más estudios funcionales (Xu, Ding, Wu, Liu, Xia, Yao, *et. al.*, 2019).

También ha habido estudios acerca de los genes que codifican los receptores de Dopamina, está en primer lugar el DRD2. Se ha postulado que los polimorfismos de este gen podrían estar relacionados tanto con los efectos terapéuticos de diversos fármacos antipsicóticos, como con los efectos extrapiramidales que éstos inducen. En cuanto a la eficacia antipsicótica, hay trabajos tanto con antipsicóticos típicos como atípicos. Un estudio reciente sugiere relación entre el alelo TaqIA1 del gen DRD2 y la mejora de la sintomatología positiva en población esquizofrénica japonesa y caucásica tras el tratamiento con antipsicóticos típicos como nemonapride o haloperidol. Otros estudios también relacionan este alelo con la mejor respuesta terapéutica en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos atípicos como risperidona o clozapina. En relación al gen DRD3 hay estudios acerca del polimorfismo DRD3 *Ser9Gly* que han reportado mayor frecuencia del alelo *Ser* entre pacientes que no respondían al tratamiento con antipsicóticos atípicos respecto a los que sí respondían, en cambio, otros han encontrado asociación positiva entre el alelo *Gly* y la peor respuesta al tratamiento con antipsicóticos. Se relaciona el genotipo *Gly/Gly*, o el alelo *Gly*, con la discinesia tardía en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos. Hay pocos estudios que relacionen este polimorfismo con la aparición de efectos extrapiramidales agudos. Finalmente, en lo que se refiere al gen DRD4, la mayoría de estudios realizados no han encontrado asociación posible entre este y la esquizofrenia. En cuanto a la farmacogenética, se ha sugerido, pero con pocos estudios, que polimorfismos de este gen podrían estar implicados en la respuesta al tratamiento con antipsicóticos en referencia a la aparición de trastornos del movimiento inducidos por dicha terapia (Aparici Virgili, 2006).

d) Caso particular gen COMT.

El gen COMT codifica el enzima catecol-O-metiltransferasa que cataliza la transferencia de un grupo metilo de la S-adenosilmetionina a catecolaminas, incluidos los neurotransmisores dopamina, epinefrina y norepinefrina. Esta metilación se produce en una de las principales vías de degradación de los neurotransmisores de catecolaminas. Es importante en el metabolismo de medicamentos catecolamínicos utilizados en el tratamiento de la hipertensión, el asma y la enfermedad de Parkinson. Los efectos mutacionales de este gen pueden influenciar en el estado de enfermedad y

respuesta a la Risperidona en enfermos de esquizofrenia. Los factores genéticos pueden contribuir a las diferencias individuales en la sensibilidad al dolor, riesgo para el desarrollo de las condiciones clínicas del dolor y la eficacia de tratamientos para el dolor. La variante genética COMT (rs4633) provoca que no se produzca la inactivación de los neurotransmisores y la dopamina aumenta, por ello, esta mutación genética indica la predisposición a padecer esquizofrenia. Así como la mutación COMT (rs4818) se asocia al riesgo de padecer trastorno depresivo mayor, esquizofrenia, comportamientos suicidas y peor respuesta al tratamiento en pacientes esquizofrénicos. Por su parte, la variante COMT (rs4680) está asociada con un mayor riesgo de padecer esquizofrenia con el consumo de cannabis (González Robles, 2017).

e) La Serotonina como modulador de múltiples funciones.

El sistema serotoninérgico parte de los núcleos del rafe en el tronco cerebral y se proyecta al córtex, hipocampo, amígdala, ganglios basales y tálamo. Su sistema de receptores es uno de los más variados y complejos y se han descrito hasta 16 subtipos de receptores diferentes. La serotonina actúa como modulador de múltiples funciones, la agresividad, el apetito, el sueño, la temperatura corporal, la percepción del dolor, el aprendizaje y la memoria. Muchos psicofármacos ejercen una acción específica sobre el sistema serotoninérgico, pero, los dos más destacados son los antidepresivos (en particular ISRS) y algunos antipsicóticos atípicos (Risperidona, Quetiapina, Sertindol, Ziprasidona, Paliperidona, Olanzapina, Clozapina, Asenapina, Aripiprazol, Amisulprida). Excepto la quetiapina, todos los antipsicóticos atípicos, presentan una elevada unión a las proteínas plasmáticas, por ello, es importante tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática o en ancianos debilitados ya que los niveles plasmáticos de albúmina pueden estar disminuidos (Laluzza Broto, Girona Brumós y Ribera Montaña, 2011-2012).

Uno de los genes que codifica para los transportadores de Serotonina (5-HTT) es el gen SLC6A4 (situado en el cromosoma 17 en el loci 17q11.1–q12). Dicho gen es polimórfico, es decir, puede presentarse en dos variantes de alelos: una corta (s) y una larga (l). Pues bien, en su variante corta, produce menor cantidad de transportadores de serotonina, mientras que los portadores del gen, en su variante de alelo larga, producen una mayor cantidad de estos. Los resultados experimentales indican, que la variante de alelo corto, puede estar vinculada a rasgos ansiosos o neuróticos en la persona, ya que esta variante puede derivar en un exceso de serotonina sináptica (5-

hidroxitriptamina: 5-HT) en la estructura amigdaliana, debido a la escasez de proteínas transportadoras. Pero, en rigor, no todas las personas ansiosas tienen el gen SLC6A4 corto, por tanto, no es condición necesaria, ni suficiente, para el trastorno de ansiedad, pero puede considerarse un factor que predispone a padecer dicho trastorno (Egan, Weinberger, Fera, Kolachana, Hariri, Mattay, *et. al.*, 2002).

También en relación a los genes que codifican para los receptores de Serotonina se han realizado estudios sobre el HTR1A para investigar la asociación de algunos de sus polimorfismos con la esquizofrenia, produciendo resultados contradictorios. Pero al estudiar una variación genética en el gen HTR2A (Polimorfismo de nucleótido único rs6313) se observó asociaciones con la susceptibilidad a la esquizofrenia y el trastorno obsesivo compulsivo, depresión, ansiedad, trastornos de comportamiento, conducta agresiva, pánico, estrés y Alzheimer. También se observó la respuesta al citalopram antidepressivo en pacientes con trastorno depresivo mayor. Estos pacientes que también tienen una mutación en el intrón 2 de este gen muestran una respuesta significativamente reducida al citalopram, ya que este antidepressivo, regula negativamente la expresión de este gen. Finalmente el gen HTR2C, localizado en el cromosoma X, ha sido relacionado con la obesidad y el aumento de peso en respuesta a tratamientos antipsicóticos (neurolépticos) o antidepressivos. Como consecuencia, existe la propensión de padecer diabetes tipo II. Igualmente, ha sido vinculado a la predisposición de padecer trastornos depresivos y trastorno bipolar en mujeres. De la misma forma, se ha relacionado con el inicio de padecer Alzheimer, esquizofrenia y alucinaciones visuales (González Robles, 2017).

f) Sistema inhibitor por excelencia.

Uno de los sistemas más extensos en el SNC es el gabaérgico. Éste es el sistema inhibitorio por excelencia (constituye el 90% de todo el sistema de neurotransmisión inhibitoria). El ácido gamma-amino-butírico se sintetiza a partir del glutamato gracias a la enzima glutamato decarboxilasa. Hay tres tipos de receptores GABA: A, B y C. Los receptores GABA-A distribuidos por todo el SNC, se hallan particularmente en grandes cantidades en el cerebelo, los GABA-B se distribuyen más específicamente en el córtex cerebral, el colículo superior, el cerebelo, y la médula espinal y los receptores GABA-C se han encontrado en la hipófisis y en la retina. Pues bien, cualquier molécula que aumente la actividad de este sistema (como las benzodiazepinas) tiende a provocar: relajación muscular (activación del sistema

gabaérgico medular), disminución de la ansiedad (activación del sistema gabaérgico en el diencéfalo) o sueño (activación del sistema gabaérgico en el tronco cerebral). En relación a la disminución de la ansiedad, las benzodiazepinas son *muy eficaces* cuando se utilizan en ciclos cortos de tratamiento (2 a 4 semanas). El mecanismo de acción *ansiolítico* de las benzodiazepinas implica una depresión de diversas regiones cerebrales, tales como el septum, amígdala, hipocampo, hipotálamo, *locus caeruleus* y rafe. Así mismo reducen el *turnover* de varios neurotransmisores, si bien la supresión de las actividades *noradrenérgica* y *serotoninérgica* son las más importantes. Las ventajas que tienen las benzodiazepinas, en relación con los antidepresivos ISRS son su *rápido inicio de acción* (desde la primera dosis), su *amplio rango de seguridad*, y su *excelente tolerancia*. No obstante, *no son adecuados para tratamientos de larga duración*, pues, además de generar dependencia, su eficacia desaparece durante tratamientos prolongados (años), pudiendo incluso agravar la ansiedad. Además, la interrupción del tratamiento crónico (varios meses o años) con benzodiazepinas es un proceso gradual, que puede requerir varios meses. Son medicamentos *de primera elección* en el *status epilepticus* y en las convulsiones debidas a intoxicación farmacológica. Pero, son inadecuadas como tratamiento a largo plazo de la epilepsia, debido al desarrollo de tolerancia (Moizeszowicz, 1998).

g) El glutamato y su papel central en el neurodesarrollo.

El glutamato es el neurotransmisor más abundante del SNC. Tiene una función esencialmente excitatoria y juega un papel fundamental en el proceso de neurodesarrollo, la memoria y el aprendizaje. En relación al neurodesarrollo, se sabe que existe una expresión diferencial de la gran variedad de subunidades de receptores de glutamato ionotrópicos (son la mayor parte de los receptores de Glu, el receptor está asociado físicamente a un canal iónico, o forma parte de él, siendo éste el mecanismo de neurotransmisión postsináptico excitatorio más rápido, pero poco mantenido) y metabotrópicos (la señalización depende de la activación de varias moléculas dentro de la célula y suele involucrar una vía de segundo mensajero, por ello son más lentos que los activados por ligando) durante la diferenciación y el desarrollo del SNC. Durante la neurogénesis se encuentran niveles altos de Glu en las áreas de desarrollo, dando lugar a la expresión de genes importantes en la regulación del ciclo celular, y promoviendo el crecimiento y la diferenciación celular, así como

la sobrevida neuronal. Además, el Glu favorece el crecimiento del árbol presináptico y la ramificación dendrítica postsináptica. Esto, junto con la eliminación sináptica (poda sináptica) y el silenciamiento de receptores, son mecanismos fundamentales para establecer redes neuronales maduras. El Glu también es importante para la formación de sinapsis inhibitorias durante el desarrollo. Además, puede favorecer o detener la migración neuronal, que es fundamental para el desarrollo del SNC.

Por su papel central en el neurodesarrollo, la importancia de su estudio se centra en el papel que desempeñan en diversas enfermedades neurodegenerativas, tales como la *corea de Huntington*, *Parkinson*, *Alzheimer*, la *esclerosis lateral amiotrófica*, los *accidentes vasculares cerebrales*, la *epilepsia*, la *demencia por VIH*, la *enfermedad de Creutzfeld-Jacob* y la *hipoglicemia*, así como en enfermedades psiquiátricas como la *esquizofrenia*, *depresión*, los *trastornos de ansiedad* y el *estrés postraumático* (Moreno-González y Zarain-Herzberg, 2006). Recientemente se están evaluando diferentes moléculas glutamatérgicas para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia, pero su utilidad clínica es todavía objeto de investigación (Sanjuan, 2016).

2. 3. Conclusión sobre neurotransmisión: hipótesis neuroquímica, sus límites.

Las hipótesis neuroquímicas razonan del siguiente modo: si un paciente presenta una concentración disminuida de un neurotransmisor, y un fármaco aumenta esas concentraciones produciendo la mejoría del paciente, entonces el malestar se debía a la baja concentración. ¿Pero es esto así?

La praxis parece dar la razón a este modo de razonar. En efecto, si vemos la relación entre esquizofrenia y el balance del neurotransmisor dopamina observamos: los antipsicóticos que bloquean los receptores D2 en el sistema límbico provocan mejoras en los síntomas psicóticos y, por el contrario, la administración de anfetaminas aumenta la liberación de dopamina produciendo cuadros psicóticos en sujetos sin diagnóstico, y precipitan a un nuevo brote a los pacientes ya diagnosticados.

Sin embargo, la hiperactividad dopaminérgica primaria en la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos, en pacientes con esquizofrenia, ha dado resultados contradictorios e inconsistentes. Pues bien, la última reformulación de la hipótesis dopaminérgica se relaciona con el glutamato. Dicha hipótesis sostiene que en el neurodesarrollo, la interrelación de factores genéticos y ambientales provoca un desbalance en el sistema glutamatérgico sobre todo en el córtex frontal. Dicho

disbalance actúa como inductor del desequilibrio dopaminérgico, tanto de la hipo actividad D1 en el córtex frontal, como de la hiperactividad D2 límbica. Esta hipótesis si bien sugirió nuevas vías de investigación farmacológica (agonista glutamatérgicos), no obtuvo en la práctica lo esperado (Gibert-Rahola1, y Villena-Rodriguez, 2014). Además, el antipsicótico más eficaz hasta la fecha es la clozapina. Su mecanismo de acción es múltiple y su capacidad de bloqueo D2 relativamente débil. Por tanto, el grado de ocupación de los receptores D2 no está relacionado con la eficacia clínica. Pacientes con niveles de ocupación del 90% pueden tener una respuesta pobre y, pacientes que no llegan al 40%, pueden beneficiarse del tratamiento. Sin embargo, el efecto antipsicótico precisa de un grado de al menos el 70% de ocupación receptoral D2 límbicos para frenar el mecanismo fisiopatológico de los síntomas psicóticos positivos. Finalmente, los antipsicóticos no mejoran los síntomas negativos, ni el déficit cognitivo en la esquizofrenia.

En referencia a los antidepresivos, tanto los tricíclicos como los inhibidores de la mono amino oxidasa, aumentan el nivel de noradrenalina en la sinapsis. Esto llevó a la hipótesis de que la depresión era consecuencia de un déficit de noradrenalina. Posteriormente esta idea se amplió y se dijo que en realidad se debía un déficit combinado de noradrenalina y serotonina, por lo que pasó a llamarse teoría del déficit de monoaminas (Slattery, Hudson, y Nutt, 2004). Sin embargo, hay datos que contradecían esta hipótesis. En efecto, además de no haberse demostrado que en los pacientes depresivos exista una carencia de monoaminas, los antidepresivos tienen que ser administrados durante al menos 15 días para percibir el efecto clínico, a pesar de que los niveles de monoaminas aumentan desde la primera administración. Este escollo fue resuelto con la teoría del cambio en la sensibilidad de los receptores monoaminérgicos. Este fenómeno de desensibilización ocurre sobre todo en los receptores serotoninérgicos 5-HT1A y en los auto-receptores adrenérgicos alfa2.

Recientemente se ha postulado la teoría del factor de crecimiento neural. Según esta teoría, el efecto antidepresivo se produciría por un aumento de la expresión del factor neurotrófico BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Los factores neurotróficos son una familia proteica implicada en la supervivencia neuronal. El BDNF está presente tanto en el sistema nervioso central, como en el sistema periférico, siendo muy abundante en el hipocampo y en el córtex cerebral. Extensas investigaciones en los últimos años, han observado cómo las proteínas neurotróficas influyen sobre el desarrollo, la supervivencia, la regulación de funciones, y la plasticidad de diversas

poblaciones neuronales que se encuentran, tanto en el sistema nervioso central, como en el sistema periférico. Algunos estudios sugieren que el BDNF es la conexión entre el estrés, la neurogénesis y la atrofia hipocámpal en la depresión. Una mutación (que produce un cambio de una valina por una metionina) en la posición 66 del gen que codifica para la proteína de BDNF reduce la secreción de ésta, lo que se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a sufrir enfermedades neuropsiquiátricas (mayor vulnerabilidad). Duman y Monteggia (2006) realizan una revisión en relación a la regulación del BDNF en el estrés, la depresión y en el tratamiento antidepresivo, observando una disminución de la expresión de BDNF en el hipocampo, en pacientes depresivos sin ingesta de tratamiento antidepresivo. Y que existe un aumento de BDNF en suero, en pacientes deprimidos con tratamiento antidepresivo.

La interacción de estrés psicosocial, género y genes contribuye al riesgo de depresión. Según la hipótesis del factor neutrófico BDNF, el efecto antidepresivo facilitaría la neurogénesis, contribuyendo a restaurar la conectividad sináptica perdida. Sin embargo, para muchos investigadores, el efecto de pérdida neural podría ser más una consecuencia y no la causa de la depresión.

En suma, en relación a la disfunción bioquímica de la enfermedad mental no avanzamos mucho. Podemos admitir, como punto de partida, que dichas enfermedades son producto de un desequilibrio de los neurotransmisores, lo que no puede asumirse, es que podamos clasificar a los pacientes de acuerdo con dicho desequilibrio neuroquímico. Tampoco podemos asumir, desde los datos disponibles en la actualidad, que podamos darles un tratamiento específico de acuerdo con dicho desequilibrio. Podemos sí decir que, en relación a los trastornos mentales tenemos buenos modelos en las adicciones, modelos regulares pero aceptables en la depresión y la ansiedad y modelos de validez muy dudosa en la psicosis (esquizofrenia y trastorno bipolar) (Haby, Carter, Mihalopoulos, Magnus, Sanderson, Andrews, *et. al.*, 2004).

Ahora bien, los trastornos existen y existen los medicamentos funcionando en el contexto que denominamos sistema capitalista, el cual se rige por las leyes del mercado libre. Por ello, la industria farmacéutica buscará ser rentable vendiendo fármacos. Aquí surge el primer problema ético, tenemos un sistema cuyo principal incentivo pareciese ser la enfermedad, no la salud. El segundo problema es que quien toma la decisión de que se vendan más o menos fármacos no es el consumidor, sino el prescriptor. A él es a quien tienen que persuadir los responsables de marketing.

Finalmente, y por fuera de la cuestión de los neurotransmisores, tengamos presente que en el proceso de eliminación de la mayoría de los medicamentos interviene la vía renal. El ritmo de filtrado glomerular puede alterarse en diversas patologías y disminuye progresivamente con la edad. Esta es una de las razones por las que las dosis, de cualquier fármaco, suelen reducirse en personas ancianas (López Novoa, Rivas-Cabañero, Eleno y Rodríguez-Barbero, 1995). Pues bien, si hubiere insuficiencia renal grave, no podría administrársele litio a un paciente que necesitase fármacos estabilizadores del ánimo pues aumentaría el riesgo de toxicidad (Valenzuela, 1999). En cambio, la carbamazepina y el ácido valproico no requieren generalmente ajuste de la dosis en la insuficiencia renal (O.M.S., 2010).

V. La hora de las psicoterapias

1. Delimitación conceptual

Intentar delinear el sentido que le daremos al significante *psicoterapia* nos ayudará para saber a qué nos referimos al utilizar dicho concepto.

Mientras Lou Marinoff hace del concepto psicoterapia un género que abarca muchas especies, el Instituto de Salud Mental de Estados Unidos (NIH) es más preciso. Para Marinoff (2000), Psicoterapia (psykhé - therapeuein) puede significar varias cosas: “prestar atención al alma”, “prestar atención al aliento”, o incluso, “prestar atención al carácter”. Pues bien, según el primero, tanto el sacerdote, como el rabino (u otro líder espiritual) podrían ser considerados psicoterapeutas; según la segunda acepción son psicoterapeutas el instructor de yoga, el profesor de flauta, o el maestro de meditación; finalmente según la tercera significación, el consejero filosófico es un psicoterapeuta. En cambio, para el NIH la psicoterapia es una forma de tratar a las personas con un trastorno mental a fin de ayudarlos a funcionar mejor en su vida diaria. Para lograr tal cometido, acompañan al paciente para que comprenda mejor su enfermedad, y pueda disponer de estrategias e instrumentos que le permitan manejar el estrés, así como los pensamientos y las conductas insanas.

Pues bien, nosotros comprendemos que la psicoterapia es una intervención de naturaleza psicológica, con un método propio y cierta validación empírica, para ser aplicada, a fin de promover el bienestar de las personas (o grupos), atendiendo a las manifestaciones psíquicas o físicas del malestar humano y promoviendo, hasta donde sea posible, cambios o modificaciones en el comportamiento, los cuales repercutirán a favor de la salud y la integración de la identidad psicológica.

2. La psicoterapia en conflicto. Clasificación

En 1952, el psicólogo inglés Eysenck generó una gran polémica cuando puso en duda la evidencia de la psicoterapia, afirmando que a “más terapia menos mejoría” (Eysenck, 1952). Pues bien, 25 años más tarde, Smith y Glass, luego de una revisión exhaustiva acerca de la eficacia de las psicoterapias concluyeron que, la psicoterapia (in genere), no sólo es eficaz, sino que es claramente superior a la no terapia, y que ninguna técnica es superior a otra (Smith, y Glass, 1977). Asumiendo este principio (con reservas) como verdadero, intentemos realizar una clasificación de las más de 500 prácticas psicoterapéuticas que existen en el presente. Aquí, la división dependerá del factor que empleemos como discrecional. Es decir, si nos atenemos al objeto de aplicación habrá psicoterapias individuales, de pareja, familiares o de grupo. Si el criterio es la duración, habrá psicoterapias breves (semanas), medio plazo (menos de un año) y a largo plazo (varios años). Ahora bien, creemos que, la clasificación más relevante es la que se refiere a la orientación doctrinal. Aquí podemos observar cinco grandes bloques: psicodinámica, conductual, cognitiva (terapias derivadas de la aplicación de los conocimientos aportados por la corriente conductual y cognitiva), humanista y constructivistas. Incluso, podríamos agregar un sexto bloque y referirnos, sintéticamente, a las psicoterapias de tercera generación, en particular, al Mindfulness, por su interés clínico convalidado en relación al Trastorno Límite de la Personalidad.

a) Psicodinámica.

La psicoterapia psicoanalítica, origen de la gran parte de las psicoterapias, es también la que más controversia ha provocado. En particular la cuestión se plantea del siguiente modo, ¿una visión psicodinámica es compatible con la investigación experimental? Algunos, incluso, consideran (desde la crítica) que ni siquiera es una ciencia aplicada, ya que no utiliza el método científico. Es cierto que, tradicionalmente, el psicoanálisis mostró poco interés como para realizar ensayos clínicos. Pero, en los últimos años han ido apareciendo algunos estudios empíricos, e incluso meta-análisis, que confirman la eficacia de este abordaje, e incentivan a realizar estudios controlados adicionales (Maat, Jonghe, Kraker, Leichsenring, Abbass, Luyten, *et. al*, 2013). También hemos visto modelos de clasificación de los Trastornos mentales surgidos de la praxis que cuentan con experimentación. En suma, podemos decir que, hoy en día hay suficientes estudios basados en evidencia que

apoyan el uso de la terapia psicodinámica (Cohen, 2011).

Ahora bien, los objetivos que persigue el psicoanálisis (in genere) son muy diferentes de los conceptos médicos de curación. La esencia del tratamiento no es el alivio sintomático, sino que el paciente camine en dirección a la cura, haciendo consciente (lo que debe hacerse consciente) lo inconsciente. Pero podemos preguntarnos, ¿por qué hacer consciente lo inconsciente inclina hacia una nueva forma de sentir, pensar y actuar que resulta beneficioso para el paciente? Podríamos decir que es porque se altera el balance entre las fuerzas que operan en el psiquismo, que lo que previamente estaba reprimido, al encontrar un cause en la conciencia hace posible diferenciar fantasía de realidad, lo interno de lo externo, pasado de presente. O, que el psiquismo dispone ahora de nuevas energías (antes coaguladas). Pero, ¿por qué el resultado se inclina hacia esa dirección y no otra; por qué el vínculo terapéutico produce cambios en la memoria procedimental en un cierto sentido y no en otro?

Sabemos que la meta del paciente es *no repetir* una conducta, o establecer antiguas formas de vínculos, que le han hecho sufrir. Esto para el paciente es consciente. Pero, el proceso de ir adquiriendo las nuevas formas de ser, transcurre en el inconsciente. El proceso de elaboración, indispensable para que el cambio sobrevenga, no consiste únicamente en que se vayan conociendo cada vez más capas de lo reprimido, sino que lo que se conoce sea capaz de quedar incorporado en el inconsciente, como nueva forma de ser, de relacionarnos con nosotros mismos, y con los demás (Bleichmar, 2006).

b) Psicoterapia de la conducta y técnicas derivadas.

Por su parte, la terapia de conducta tiene a ésta como foco. Según esta corriente debe analizarse minuciosamente la conducta del paciente para observar, basándose en la teoría del aprendizaje, dónde se halla el error que sostiene el malestar, fruto de aprendizajes erróneos. En su forma ortodoxa inicial no se tenía en consideración el lenguaje, solo el comportamiento. En este abordaje, el terapeuta mantiene un papel activo y da instrucciones, o aplica refuerzos, o castigos, al paciente, para intentar reeducarle en sus pautas de conducta. No se considera que las personas sean “anormales”, sino que realizan conductas no adaptativas. El objetivo final, por tanto, será que la persona aprenda a adaptarse al medio, físico, social y cultural. Por ello, los objetivos terapéuticos se fijan claramente y pueden ser medidos objetivamente (Marks, 1986). Posteriormente, allí donde la teoría del aprendizaje no era capaz de dar

explicación se han ido requiriendo y desarrollando nuevas técnicas al margen de esta teoría. Así, han ido apareciendo *técnicas de biofeedback*, de *autocontrol*, *psicoterapias racionales*, *terapias de solución de problemas*, etc. Todas ellas han de cumplir con el requisito de haber demostrado, de manera experimental, la eficacia real de su actuación. Este requisito metodológico parece el único relevante para la inclusión de una técnica entre las denominadas técnicas de modificación de la conducta (Oblitas, 2008).

c) Terapia cognitiva.

El foco de la Terapia cognitiva está *en el lenguaje interno*, es decir en el pensamiento. De allí que su objetivo sea la identificación de aquellos pensamientos irracionales que nos hacen sufrir. El terapeuta cumple un papel activo, busca centrar al paciente en el presente, poniendo énfasis en el lenguaje y el pensamiento. Los objetivos terapéuticos consisten en la disminución o eliminación de los síntomas. Este tipo de terapia, ha sido la más preocupada por demostrar su eficacia por medio de ensayos clínicos (otro tanto podría decirse de la conductual), y es, en la actualidad, la que goza de mayor grado de evidencia. Particularmente ha mostrado su eficacia para los trastornos de ansiedad, trastornos depresivos y el trastorno de pánico (Beck, 2011). Sin embargo, hemos de aclarar, que esto no quiere decir que sea la mejor terapia para todo tipo de pacientes. Además, ensayos clínicos de metanálisis, sobre todo para la depresión y la ansiedad, compararon esta terapia con otras, y no revelaron superioridad (Baardseth, Goldberg, Pace, Wislocki, Frost, Siddiqui, *et. al.*, 2013).

d) Terapia racional-emotiva; entrenamiento en inoculación de estrés y en solución de problemas.

En torno a los conocimientos aportados por la terapia cognitiva y conductual, Albert Ellis elaboró su *Terapia racional-emotiva*, la cual se basa en el esquema ABC. Donde (A) es cualquier evento activante que, de acuerdo con las creencias (B) racionales, o irracionales, que se tengan sobre A, producirá consecuencias (C) conductuales y emocionales. La terapia se va a centrar, mediante la disputa (D), en cambiar dichas creencias irracionales.

También Donald Meichenbaum elaboró lo que denomina el *entrenamiento en inoculación de estrés*. Meichenbaum conceptúa el estrés como una transacción entre el individuo y el ambiente mediado de manera cognitiva. Es decir, resalta el contexto

cognitivo interpersonal del estrés. En la actualidad, es una terapia para abordar diversos problemas relacionados con el estrés, incluyendo tanto técnicas cognitivas como conductuales.

Finalmente, D'Zurilla elaboró una técnica que llamó *entrenamiento en solución de problemas*, la cual considera que la solución de los mismos, es un proceso cognitivo-afectivo-conductual, a través del cual, un individuo, o un grupo, identifican o descubren medios efectivos para enfrentarse con los problemas que encuentran en su vida cotidiana.

e) Escuelas humanistas.

Las llamadas escuelas humanistas, consideradas como tercera vía ante la dualidad psicoanálisis-conductismo son muy heterogéneas. Probablemente, porque desde su inicio, han mantenido una profunda apreciación por la diversidad de sus aproximaciones (Hoffman, Cleare-Hoffman y Jackson, 2015).

Estudios humanistas articulados como los de Abraham Maslow y Rollo Mayen criticaron el psicoanálisis y el conductismo por reduccionistas y se preocuparon por lo que significa *ser completamente humanos*.

Los aportes de la *teoría del yo y de la autorrealización* de Abraham Maslow (1908-1970) sirvieron de base para psicólogos humanistas posteriores, mientras Carl Rogers (1902–1987) con su *terapia centrada en el cliente* proporcionó el marco clínico. Rogers estaba convencido que en la relación terapéutica, la cual supone un contacto emocional entre el terapeuta y el paciente, si el primero muestra autenticidad, congruencia y empatía, entonces pondrá las condiciones, para que el cliente se actualice a sí mismo en sus propias direcciones autodefinidas (Rogers, 1957). Otro personaje notable del movimiento humanista fue Frederick Perls (1893–1970), él tuvo que huir junto con su esposa Laura (ambos formados en psicoanálisis) de la Alemania nazi, primero a Sudáfrica y luego a Estados Unidos. Pues bien, en 1947, Perls migró lejos de Freud y levantó la bandera de la nueva terapia basándose en la comprensión holística de los psicólogos de la Gestalt alemana. Su enfoque estaba en deuda con Wilhelm Reich y Karen Horney. En la historia de la psicología humanista habrá que nombrar a otras figuras importantes como William James, James Bugental, Erich Fromm, Rollo May, George Kelly, Sidney Jourard, Amedeo Giorgi, Erwin Straus y Ken Wilber.

Los movimientos recientes de *psicoterapia emancipatoria, experiencial, existencial-*

integrativa, transpersonal y constructivista demuestran las energías continuas del humanismo en psicoterapia. La psicología, como ciencia y profesión, deberá tener presente, tanto sus prioridades humanísticas, como el potencial humano (Moss, 2015).

f) Terapia Constructivista.

La Terapia constructivista se basa en la importancia de los significados del síntoma y en el discurso o narrativa del paciente. Parte de la hipótesis de que los síntomas son narrativas poco apropiadas. El objetivo terapéutico de esta terapia no es el alivio directo de los síntomas, sino reconocer la narrativa del paciente y ofrecer alternativas a la misma. La reconstrucción terapéutica se hace necesaria cuando la persona llega a identificarse con sus problemas y está sujeto a una nueva narración dominante que la descalifica (Mahoney, 1997).

g) Terapias de tercera generación. Mindfulness.

Las terapias de tercera generación (TTG) se centran en aspectos quizá poco valorados u olvidados, en contraposición con la primera época de la Terapia de Conducta que tomaba sus técnicas de la psicología experimental y una segunda época marcada por el advenimiento de lo cognitivo. Elementos que toma esta tercera vía, tales como aceptación, conciencia plena, desactivación cognitiva, dialéctica, valores, espiritualidad y las relaciones (Hayes, 2004), no son nuevos para la psicoterapia (Pérez-Álvarez, 2001). Ahora bien, hay dos grandes principios que sirven de base a las intervenciones de las TTG. Ellos son: 1) la aceptación: el abandono de la búsqueda permanente del bienestar (evitación experiencial) y, por tanto, la aceptación de los síntomas y del malestar como experiencia vital normal; 2) la activación: si la atención y recursos de la persona ya no se dirigen hacia la evitación de los síntomas, es posible promover un cambio conductual hacia la persecución de objetivos valiosos en la vida. En este tipo de terapias la eficacia no se mide por la cantidad de síntomas eliminados, sino por los logros personales del paciente a partir de la clarificación de valores.

No intenta cambiar o alterar la cognición o el pensamiento, sino focalizar su interés en la función psicológica de los eventos concretos, e intervenir alterando los contextos verbales en los cuales los eventos cognitivos resultan problemáticos (Hayes, Strosahl, y Wilson, 1999). A través de metáforas, paradojas y ejercicios experienciales, entre otras técnicas, la persona se da cuenta de que intentar controlar sus eventos privados constituye, y forma parte del problema (Mañas, 2006). Desde posiciones

contextualistas ningún pensamiento, sentimiento o recuerdo será inherentemente problemático, patológico o disfuncional, sino que dependerá de su función en el contexto.

Veamos ahora, sucintamente, algo acerca del Mindfulness. Éste es un término que no tiene una palabra correspondiente en castellano. Puede entenderse como atención y conciencia plena, o presencia atenta y reflexiva. Plantea que la persona se centre en el momento presente de un modo activo, procurando no interferir, ni valorar, lo que siente o percibe en cada momento. Por tanto, esa atención, conciencia y reflexión es de carácter no valorativo, es observar sin valorar, tiene un carácter contemplativo, ingenuo, abierto. Como procedimiento terapéutico busca que los aspectos emocionales y otros procesos de carácter no verbal sean aceptados y vividos en su propia condición, sin ser evitados o sin intentos de controlarlos. El *mindfulness* parece haber surgido en torno al interés occidental por la tradición oriental y, concretamente, por el budismo Zen. Hay una figura relevante, Jon Kabat-Zinn, quien desarrolló un programa en el que se entrena a las personas en la adquisición de las habilidades relativas al *mindfulness* (1994). Esta adquisición tiene efectos positivos en el funcionamiento ordinario de la persona. En este contexto se puede utilizar el procedimiento denominado como *body scan* (Kabat-Zinn, 2002), que consiste en una mera experimentación de las sensaciones corporales asociadas al repaso activo del cuerpo. Otro procedimiento frecuentemente usado es la respiración. La persona se centra en ella y experimenta libremente todas las sensaciones que sucedan en torno al propio ritmo respiratorio. No se pretende ejercer control alguno sobre la actividad corporal, tampoco se busca la relajación como algo positivo en sí, ni como estrategia de afrontamiento, sino como forma de practicar y experimentar el *mindfulness*. Se trata de promover sensaciones y emociones, dejando que ellas actúen de forma natural. Esto posibilita que determinadas actividades (emociones, cambios fisiológicos, etc.) que operan de forma autónoma (Sistema Nervios Autónomo) se regulen de acuerdo con sus propios sistemas naturales de autorregulación. El intento por bloquear el malestar, las emociones, el estrés, contraviene y altera, de forma física (fármacos) o psicológica (distracción, reestructuración, etc.) los mecanismos naturales que el organismo utiliza para regularse (biofeedback) (Schwarz, 1977). Esto no quiere decir que el uso de fármacos o técnicas psicológicas no sean adecuadas. Son procedimientos útiles y eficaces ante determinados problemas y momentos, sin embargo cuando impiden que la persona experimente, de forma real las sensaciones y

emociones ligadas a una determinada situación, pueden dificultar y agravar el problema, en lugar de sortearlo. Hayes, Luoma, Bond, Masuda y Lillis (2006) denominaron como terapias de tercera generación aquellas que incluyen en sus componentes procesos de *mindfulness* y aceptación, así como procesos de compromiso y cambio directo de conductas. Es aquí donde el *mindfulness* entronca con otros procedimientos terapéuticos como, por ejemplo, la terapia de conducta dialéctica (Linehan, 1993; Montero Fernández, Pol Rodríguez, Esquer Terrazas y Mañanes Barral, 2013), la terapia de aceptación y compromiso (Hayes, Strosahl y Wilson, 1999) o la terapia cognitiva centrada en su origen en modelos de procesamiento de la información en relación con la depresión (Segal, Williams y Teasdale, 2002). La característica esencial de todas ellas es que adoptan una perspectiva más experiencial, y optan por estrategias de cambio de carácter indirecto, no directo como las de primera y segunda generación.

Las aplicaciones clínicas del *mindfulness*, de la mano de Jon Kabat-Zinn, se han dirigido para tratar trastornos psicofisiológicos o psicosomáticos. En el Centro por él fundado en 1979, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachussets, se tratan casos clínicos que no responden adecuadamente al tratamiento médico convencional. Desde entonces, el Centro viene aplicando el *Mindfulness-based stress reduction (MBSR) program* a un amplio número de personas. También se ha constatado la utilidad del programa para modificar ciertas funciones fisiológicas e inmunitarias; hay evidencias sobre mejoras en casos de dolor crónico (Kabat-Zin, 1982) y efectividad en trastornos de ansiedad. Por su parte, en Alemania, Paul Grossman (2004) dirige el Instituto de Investigación Mindfulness de la Universidad de Friburgo centrado también en el *mindfulness* como programa de control de estrés. Además, hay estudios recientes que muestran la utilidad del programa en cáncer y en trasplante de órganos.

Más allá del uso de la meditación *mindfulness* como *procedimiento de reducción del estrés*, el *mindfulness* ha sido integrado en tres procedimientos clínicos de gran interés: 1) *Terapia de conducta*: Marsha Linehan desarrolla un tratamiento, empíricamente validado, basándose en el *mindfulness* y la aceptación para el abordaje de los *Trastornos Límites de la Personalidad* (Crisis-Christoph, 1998).

2) *Terapia cognitiva de la depresión*: basada en *mindfulness*. Esta fue desarrollada al considerar los elementos implicados en las recaídas en pacientes tratados por depresión y ha mostrado la utilidad de este abordaje (Scherer-Dickson, 2004).

3) *Terapia de aceptación y compromiso*: tiene como objetivo el crear una vida rica y significativa para el paciente, aceptando el dolor que inevitablemente viene con ella (Wilson y Luciano, 2002).

3. Eficacia de los tratamientos Psicoterapéuticos

Más allá de las diferentes terapias en particular, ¿qué es lo que hace que un tratamiento psicoterapéutico sea eficaz? El primer paso para abordar este tema es definir qué se entiende por intervenciones eficaces y efectivas. En general, la eficacia de una intervención descansa sobre la calidad de los datos empíricos que la sustentan. Así, se consideran eficaces aquellos tratamientos que: 1) han sido investigados mediante diseños experimentales de grupo o de caso único; 2) han obtenido resultados superiores al no tratamiento, al placebo, o a un tratamiento alternativo, o los resultados son equivalentes a un tratamiento ya establecido como eficaz; 3) los resultados deben haberse constatado al menos por dos grupos de investigación independientes. Además, los tratamientos deben estar bien descritos y las características de las muestras empleadas deben ser claramente especificadas.

Por otra parte, la efectividad o utilidad clínica implica tres aspectos: a) los resultados en condiciones artificiales deben ser aplicables a los contextos clínicos reales; b) la intervención deber gozar de aceptabilidad por parte de los pacientes (coste, malestar, duración, efectos secundarios, etc.); y c) debe haber relación costes/beneficios para para la sociedad (Bados López, García Grau, y Fusté Escolano, 2002).

Pues bien, a partir de 1970 y desde una visión médico-biológica de la terapia, los psiquiatras en occidente establecieron guías clínicas de Terapias Empíricamente Validadas o Respaldadas (EVT: empirically validated treatment; o EST: empirically supported treatment). Así, los estudios comparativos entre tipos de terapias proliferaron, pero muy pocos demostraron claras ventajas de unas sobre otras (Siev, Huppert y Chambless, 2009).

No contentos con este tipo de respuesta pacificadora, desde los años 90 ha ido ganando terreno una visión meta-terapéutica. Esta se plantea, si las terapias funcionan y esto no tiene que ver con sus idiosincrasias, ¿cuáles son los factores terapéuticos comunes que hacen a su eficacia? La obra de Frank (1991) marcó escuela en esta dirección. Su conclusión fue que los aspectos compartidos por todas las terapias eficaces eran cuatro: 1) una relación terapéutica de confianza y contenido emocional con la persona que busca ayuda; 2) un entorno “sanador”; 3) un esquema conceptual,

que ofrezca una explicación plausible de los síntomas del paciente y prescriba un procedimiento para su solución y 4) un procedimiento que requiere la participación activa, tanto del paciente, como del terapeuta.

Michael Lambert (1992) teniendo en cuenta el trabajo de Frank, indica que, según los estudios empíricos, cuatro son los factores terapéuticos que inciden en la mejora de los pacientes: 1) *factores extraterapéuticos* (puntos fuertes del paciente y elementos de apoyo en su entorno); 2) *Factores de la relación con el terapeuta*: cada vez es más indiscutible la importancia del vínculo terapéutico (Wallin, 2007); 3) *esperanza y expectativa*: creer en el poder restaurador de los procedimientos de la terapia (cualquiera sea esta en concreto); 4) *factores de modelo o técnica*: este factor tiene un peso modesto en el resultado de la terapia (-15% de la varianza).

Creemos que a esta propuesta de Lambert habría que agregarle otros factores que condicionan el éxito terapéutico. Ellos son, *conciencia de enfermedad*, es decir capacidad cognitiva y de introspección conservadas como para demandar un tratamiento. Hay pacientes (psicosis, anorexia y trastornos de la personalidad) que en general no tienen conciencia de enfermedad. Con ellos habrá que aplicar una estrategia psicoterapéutica diferente, la cual generalmente demanda creatividad. *Expectativa de cambio*, la cual debe ser realista. En efecto, ha de analizarse, si el tipo de malestar afrontado, es susceptible de ser modificado por psicoterapia.

4. ¿Simples modificaciones conductuales, o cambios en el funcionamiento cerebral?

Ya hemos visto que hay suficientes estudios a favor acerca de la eficacia de la(s) psicoterapia(s). Ahora bien, ¿la(s) psicoterapia(s) puede(n) modificar el funcionamiento cerebral? Y si la respuesta fuese afirmativa, ¿los cambios que se producen durante el proceso psicoterapéutico son por mecanismos similares o diferentes a como actúan los fármacos?

Ya hemos visto que la disociación mente-cerebro no es aceptable, ya que cualquier aspecto de “lo mental,” “psíquico”, tiene repercusiones en su base neurobiológica. Asumida esta premisa, aceptamos que las intervenciones psicoterapéuticas modifican (de algún modo) el funcionamiento cerebral. Hoy en día, gracias a la fMRI se han detectado cambios neuroplásticos, en quienes practican Mindfulness, en regiones del cerebro que respaldan la regulación de la atención, emociones y la autoconciencia (Opialla, Lutz, Scherpiet, Hittmeyer, Jäncke, Rufer, *et. al.*, 2015; Tang, Hölzel y

Posner, 2015). También hay datos de fMRI, previos y posteriores al tratamiento, en pacientes que han sido tratados con éxito por síntomas postraumáticos, utilizando la *Terapia de Desensibilización y Reprocesamiento del Movimiento Ocular (EMDR)*, que muestran cambios en la activación de diferentes zonas cerebrales (Divino, y Moore, 2010). Por su parte, se han realizado estudios, acerca de la utilización de la *Psicoterapia Centrada en la Transferencia*, en pacientes que sufren alteraciones rápidas del estado de ánimo y respuestas emocionales conductuales intensas, que incluyen impulsividad, agresión y comportamientos parasuicidas. Si bien los hallazgos son modestos, se ha visto que la utilización de esta terapia ha provocado la activación en diferentes zonas (corteza cingulada anterior-dorsal, corteza orbitofrontal posterior-medial, amígdala-hipocampo y Corteza prefrontal ventrolateral izquierda), asociadas con mejoras en la restricción conductual, la regulación emocional y/o la agresión (Perez, Vago, Pan, Root, Tuescher, Fuchs, *et. al.*, 2016).

Parece, por tanto, que las intervenciones psicoterapéuticas no sólo activan regiones cerebrales, sino que provocan cambios en el funcionamiento cerebral. Sin embargo, en no pocas ocasiones, se asume implícitamente que la psicoterapia es un tratamiento para “trastornos psicológicos”, mientras que la medicación es un tratamiento para “trastornos biológicos o cerebrales”. Este tipo de pensamiento, parece no tener en cuenta que las influencias genéticas, en los trastornos psiquiátricos, están fuertemente influenciadas por factores psico-ambientales. En efecto, los estresores psicosociales, tienen profundos efectos de naturaleza biológica. El ganador del Premio Nobel Eric Kandel (1998), ha argumentado, durante mucho tiempo, que la psicoterapia es un tratamiento biológico. En realidad, la psicoterapia debiese conservarse como parte integral de la psiquiatría. De este modo, ambas formarían parte de un proceso superador, el cual sería un plan terapéutico integrado (Gabbard, 2007).

Veamos a continuación, las consecuencias cerebrales comparativas, entre abordajes psicoterapéuticos y farmacológicos, en relación a: 1) Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), 2) Fobias, 3) Depresión y 4) Psicosis.

1) En relación al TOC, el estudio realizado con fMRI mostró que el hallazgo más repetido en los pacientes fue un aumento de la señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD) en el caudado derecho y en la corteza orbitofrontal bilateral (Breiter, Rauch, Kwong, Baker, Weisskoff, Kennedy, *et. al.*, 1996). Además, la ínsula parece activarse cuando el miedo a la contaminación es prominente (Shapira, Liu, He, Bradley, Lessig, James, *et. al.*, 2003).

Ahora bien, todos los estudios de los efectos de la *terapia cognitivo-conductual* (TCC) mostraron una disminución en la actividad del caudado derecho en los pacientes que respondieron al tratamiento (Nakatani, Nakgawa, Ohara, Goto, Uozumi, Iwakiri, *et. al.*, 2003). Esta disminución de la actividad del caudado se correlacionó con la mejoría clínica y no mostró diferencias entre la TCC y el tratamiento con el *inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina* (ISRS) *fluoxetina* (Siegle, Steinhauer, Thase, Stenger y Carter, 2002). Estos resultados, apuntan a ver una confluencia de efectos entre psicoterapia y farmacoterapia y, además, ayudan a dilucidar los mecanismos de la psicoterapia a nivel celular y neurotransmisor.

2) En lo que respecta a las Fobias, en particular las *fobias simples*, las cuales no necesitan generalmente medicación, son particularmente adecuadas para la investigación de los efectos del tratamiento con fMRI, porque la provocación de los síntomas es relativamente sencilla (la fobia a arañas puede imitarse mediante imágenes estandarizadas). Pues bien, antes de la intervención, los pacientes mostraron una mayor actividad de la corteza prefrontal dorsolateral derecho y giro parahippocampal a secuencias aversivas. Esta diferencia desapareció después de cuatro sesiones de *exposición intensiva* en un entorno grupal. Esta metodología empleada por la TCC parece haber llevado a una restitución del procesamiento cortical normal. Tal como hemos dicho, en el tratamiento de las fobias simples no se aconseja el uso de psicofármacos, salvo en algunos casos al inicio del tratamiento, o si existen problemas depresivos. En esos casos puede administrarse algún *antidepresivo*, *betabloqueante* (bloquea los efectos de la adrenalina), o *Benzodiacepinas* (reducen el nivel de ansiedad experimentada y ayudan a relajarse).

En cambio, en los pacientes con fobias sociales, pueden hacerse muestras comparativas entre psicoterapia y psicofarmacología. Estos pacientes presentan una hiperactividad de la amígdala, incluso con una forma débil de provocación de síntomas, por ejemplo, la presentación de rostros humanos. Después del tratamiento con TCC, o con *citalopram* (ISRS), la activación de la amígdala se reduce. Es interesante observar que la intervención farmacológica y la psicológica parecen haber modulado las mismas áreas del cerebro (Furmark, Tillfors, Marteinsdottir, Fischer, Pissiota, Langstrom, *et. al.*, 2002).

3) Con respecto a la *Depresión*, los resultados en pacientes diagnosticados de depresión mayor son más controvertidos. Algunos estudios encuentran un aumento de la perfusión cerebral (hipoperfusión prefrontal anterior) y otros encuentran una

disminución. Esta variabilidad puede deberse, o bien a diferencias en la técnica utilizada, o bien a lo que dicen los criterios del DSM-5, que la depresión puede incluir un amplio abanico de pacientes. Sin embargo, algunas estructuras aparecen más repetidas que otras: anormal activación del cíngulo anterior que se corrige después de la *terapia interpersonal* (variante de la terapia cognitiva), así como con *medicación antidepressiva (ISRS)*. Ambos corregirían esta anormal activación actuando directamente en el sistema límbico (Brody, Saxena, Stoessel, Gillies, Fairbanks, Alborzian, *et. al.*, 2001).

Finalmente, con la Psicosis, tal como ocurre con la depresión, los resultados de las investigaciones son bastantes heterogéneos. Hay estudios que muestran que los pacientes manifiestan una hipo-activación frontal, asociada al deterioro cognitivo y una hiper-activación temporo-límbica, relacionada con los síntomas positivos. Pues bien, la *Terapia de Remediación Cognitiva* mostró la posibilidad de aumentar la activación frontal (Penadés, Pujol, Catalán, Massana, Rametti, García-Rizo, *et. al.*, 2013). Mientras que la *Terapia Cognitiva* produjo una disminución de la hiper-activación temporal (Aguilar, Corripio, García-Martí, Grasa, Martí-Bonmatí, Gómez-Ansón, *et. al.*, 2018). Resultados análogos se obtienen tanto para los síntomas negativos como positivos con la administración de *risperidona*.

En síntesis, hay evidencia suficiente como para afirmar que las intervenciones psicoterapéuticas modifican la actividad funcional cerebral. También sabemos que, en algunos casos, estos cambios producidos por la psicoterapia se parecen al efecto que producen los psicofármacos.

VI. ¿Fármaco o psicoterapia?

Ya hemos visto que, en ocasiones, los psicofármacos y las psicoterapias actúan en las mismas regiones específicas del cerebro. Ahora nos preguntamos, ¿cuándo se ha de indicar un psicofármacos de modo absoluto, cuando de modo relativo y cuándo su indicación es muy dudosa? Pues bien, esas mismas preguntas valen para las psicoterapias.

La Terapia Basada en Pruebas (TBP), la cual seguiremos como criterio de selección, dice que la toma de decisiones en la práctica clínica, para pacientes individuales, debería estar basada en ensayos clínicos, no en el criterio de la propia experiencia. Esto significa integrar la experiencia clínica individual con la mejor evidencia clínica externa disponible de la investigación sistemática (Sackett, Rosenberg, Gray, Haynes

y Richardson, 1996). Esta estrategia se ha intentado aplicar, tanto para ver la eficacia de los psicofármacos, como de las diversas técnicas psicoterapéuticas.

1. Indicación absoluta de psicofármacos integrado con psicoterapia

A) Psicosis.

a) Abordaje psicofarmacológico.

Hay algunos trastornos mentales en los que los psicofármacos son una indicación absoluta, nos referimos a *psicosis aguda*, *trastorno bipolar* y *depresión mayor*.

La medicación antipsicótica debe administrarse inmediatamente, en aquellos pacientes en los que el cuadro psicótico cursa con agitación, o está asociado a conductas de riesgo, para él mismo, o para los demás (Cooke, 2014). Algunos psiquiatras sugieren adoptar un enfoque “centrado en el fármaco” en vez de “centrado en la enfermedad” (Moncrieff, 2007). En caso que el paciente no esté agitado y permanezca en un entorno controlado, algunos centros mantienen al paciente un periodo de observación de 48 horas libre de fármacos (Oltra Ponzoda, 2016). No obstante, cerca del 30% de los pacientes, no responde adecuadamente al tratamiento antipsicótico (persisten delirios y alucinaciones en algunos casos, y en otros, el deterioro cognitivo y los síntomas negativos, provocan importantes disfunciones sociales). De todos modos, se recomienda que los pacientes que han sufrido un primer episodio psicótico mantengan el tratamiento, al menos por un año (Sanjuan, 2016). La administración de antipsicóticos, para controlar los síntomas psicóticos, y las benzodiacepinas, para controlar la agitación, representan la piedra angular del tratamiento. Según el *equipo de tratamiento y seguimiento de las psicosis* y el *institut de neuropsiquiatria i addiccions*, el objetivo a largo plazo debe ser minimizar el riesgo de recaída psicótica (2014).

En relación a la elección de los antipsicóticos, la Clozapina (dejada de lado por su capacidad de generar agranulocitosis), sirvió de bisagra con los antipsicóticos atípicos de segunda generación (Inchauspe Aróstegui, y Valverde Eizaguirreb, 2018). Éstos actúan sobre el sistema serotoninérgico y dopaminérgico y producen menos efectos extra piramidales, así como de diskinesia tardía (Benítez Laguno, Fortea Vila, Hernández Viadel, y Pérez Prieto, 2010). Pero esta ventaja se contrarresta con una mayor propensión al síndrome metabólico (olanzapina en primer lugar, luego quetiapina risperidona) (Cortés Morales, 2011). Ambos, típicos y atípicos, son eficaces. Pero, en relación al deterioro cognitivo y los síntomas negativos, los atípicos

se muestran ineficaces (Pérez Escudero, Gil Molina, Pina Camacho, y García-Cabeza, 2010).

b) Abordaje psicoterapéutico.

Hacemos notar que los abordajes psico-sociales pueden ser eficaces en episodios psicóticos. Se señalan como valiosos los aportes de los programas psico-educativos (plan terapéutico informativo para el paciente y búsqueda de adherencia al tratamiento), la terapia cognitivo-conductual (con el objeto de reducir el impacto emocional de los síntomas), intervenciones familiares (a fin de acompañarlas para crear un entorno emocionalmente menos “cargado”) y terapia de grupo (a fin de beneficiarse con las experiencias compartidas). Es fundamental que exista una integración entre estas intervenciones y el abordaje psicofarmacológico. Como vemos, los objetivos generales de estas intervenciones psico-sociales, en psicosis, apuntan a mejorar la calidad de vida del paciente, favoreciendo la adaptación, disminuyendo la ansiedad que producen los síntomas, bajando el estrés en el entorno familiar, y buscando la integración social (Vílchez Salcedo, Turco Arévalo, Varillas Marín, Salgado Valenzuela, Salazar de la Cruz, Carmona Clavijo, *et. al.*, 2019).

B) Trastorno Bipolar.

En lo que respecta al Trastorno Bipolar podríamos decir que todo lo que hemos dicho acerca del manejo de un primer episodio psicótico es, en general, adecuado para la primera aparición de una psicosis (tipo manía) que evoluciona hacia un trastorno bipolar. Aunque, el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, difiere de la psicosis no afectiva.

a) Abordaje psicofarmacológico.

El manejo farmacológico del trastorno bipolar supone la utilización de los estabilizadores del humor como primera opción. De todos modos, cuando hay que planificar un tratamiento farmacológico a largo plazo para prevenir la recaída. Es conveniente, acordar con el paciente para ver si prefiere continuar con los mismos psicofármacos, o cambiar a litio, pues éste es el tratamiento más efectivo a largo plazo (National Institute for Health and Care Excellence: NICE, 2014). En los últimos años se ha puesto de manifiesto, que algunos antipsicóticos pueden ser eficaces en prevención de recaídas en el trastorno bipolar. Aunque, la primera elección en la

prevención de recaídas del trastorno bipolar, siguen siendo los estabilizadores de ánimo.

Si bien la característica clínica más distintiva del trastorno bipolar es el estado de ánimo patológicamente elevado. La mayoría de los pacientes pasan mucho más tiempo en episodios depresivos. La depresión bipolar es la que representa la mayor parte de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. La regla esencial es que sea tratada con estabilizadores del ánimo (litio, ácido valproico, divalproato sódico, carbamazepina, lamotrigina), ya que si estos pacientes son tratados con antidepresivos (IMAOs, Tricíclicos, ISRS, ISRNS) en monoterapia, pueden virar a manía y tener más riesgo de reingresos (Martínez de Guzmán, 2019). Aunque, en rigor, el tratamiento farmacológico de la depresión bipolar consiste principalmente en combinaciones de al menos dos fármacos.

b) Abordaje psicoterapéutico.

En los casos de trastorno bipolar es aconsejable realizar, no sólo un abordaje psicofarmacológico, sino también intervenciones psicológicas individuales y grupales. El objetivo de este tipo de terapia ha de ser prevenir la recaída. Para ello, los programas psicoeducativos o de rehabilitación cognitiva deben proporcionar información sobre el trastorno bipolar, considerar el impacto de los pensamientos y el comportamiento en el estado de ánimo. También tendrán que abordar el riesgo de recaída.

C) Trastorno Depresivo Mayor.

En cuanto al trastorno depresivo mayor (TDM), éste consiste en una condición debilitante caracterizada por síntomas afectivos, cognitivos y somáticos que incluyen la presencia de ánimo bajo, anhedonia, alteraciones en el apetito y peso, alteraciones en el sueño, agitación o retardo psicomotor, fatiga, ideas de minusvalía o culpa, disminución en la capacidad de concentración, e ideas de muerte o suicidas. La presencia de esta sintomatología genera una importante disfunción a nivel social, ocupacional y de otras áreas de la vida diaria (American Psychiatric Association, 2014). El TDM es una de las principales causas de discapacidad en el mundo (Vos, Barber, Bell, Bertozzi-Villa, Biryukov y Bolliger, *et. al.*, 2015). Además, es uno de los principales factores de riesgo para muerte por suicidio. El objetivo principal del tratamiento antidepresivo es lograr la remisión total de los síntomas y permitir la

recuperación de la funcionalidad de los pacientes (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments: CANMAT, 2016; Lam, Kennedy, Parikh, MacQueen, Milev, y Ravindran, et. al., 2016). Los tratamientos antidepresivos actuales tienen una eficacia comprobada pero limitada. Los avances en investigación básica y clínica han permitido identificar distintos grupos de factores que influyen en la presentación, evolución y respuesta al tratamiento del TDM: genéticos, factores de crecimiento, interleucinas proinflamatorias, eje hipotálamohipófisis-adrenal, sistemas neurales, sistemas de neurotransmisión, estresores psicosociales y ambientales, etc. Estos factores, al interactuar de manera compleja, hacen difícil que se elabore una hipótesis que sea generalizable a cada paciente con diagnóstico de TDM.

a) Abordaje psicofarmacológico.

Los fármacos reservados para los episodios que van de moderados a severos (excepcionalmente los leves), tienen en su gran mayoría un común denominador. En efecto, su acción se centra sobre el sistema monoaminérgico regulando alguno de los siguientes neurotransmisores: serotonina, dopamina, noradrenalina. Y, si bien los efectos secundarios suelen presentarse los primeros días de iniciado el tratamiento (debido al aumento de los neurotransmisores implicados), la mejoría puede tardar de 2 a 4 semanas (Stahl y Stahl's, 2013). Algunos metaanálisis realizados favorecen discretamente la respuesta al escitalopram, mirtazapina, sertralina y venlafaxina sobre otros (Khoo, Zhou, Teng, Lin, Zhao, Soh, et. al., 2015). El tratamiento de un primer episodio depresivo debe durar entre 6 y 12 meses posterior a la remisión de los síntomas para evitar la recurrencia (Kennedy, Lam, McIntyre, Tourjman, Bhat, Blier, et. al., 2016). Entre los fármacos hay quienes trabajan como: 1) Inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN: venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina y milnacipran) son conocidos como antidepresivos “duales”. Incrementan las concentraciones sinápticas de 5-HT y NA, y las concentraciones de dopamina (DA) a nivel de corteza prefrontal, ya que en esta región la DA es recapturada por el transportador de noradrenalina (NAT), y no por el transportador de dopamina (DAT); 2) inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina (IRND: bupropión) hacen que, por su acción sobre DA genere propiedades antidepresivas activantes o estimulantes, y al no actuar directamente sobre 5-HT carece de efectos adversos tales como la disfunción sexual; 3) inhibidores selectivos de recaptura de noradrenalina (ISRN: reboxetina y atomoxetina) provocan mayor disponibilidad sináptica de NA

general, y de DA a nivel de corteza prefrontal. Su uso clínico como antidepresivos es controversial, se indican en general como tratamiento del trastorno por TDAH; 4) existe evidencia de que la presencia del TDM provoca alteraciones en las fases del sueño y en la secreción de factores asociados a ciclos circadianos, incluidos el BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro). Los agonistas de melatonina como antidepresivos actúan sobre receptores de melatonina 1 y 2 (MT1 y MT2). Adicionalmente, la agomelatina es un antagonista del receptor 5-HT_{2C}, agregando propiedades antidepresivas; 5) los antagonistas alfa-2 (mirtazapina, mianserina) bloquean los autorreceptores y heterorreceptores α_2 noradrenérgicos. Estos últimos (α_2 noradrenérgicos), en condiciones fisiológicas, evitan la liberación de noradrenalina y serotonina. De modo que al antagonizarlos con estos fármacos, se produce un efecto similar al de los IRSN; 6) los ISRS y antagonistas serotoninérgicos (trazodona) tienen múltiples mecanismos de acción antidepresiva. Al igual que otros ISRS, bloquea el SERT, aumentando la disponibilidad de 5-HT en la hendidura sináptica. Y, al actuar como antagonista de receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} potencian el mecanismo antidepresivo; 7) los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), surgieron para tratar la tuberculosis (primer IMAO: iproniazida) y luego se observó sus propiedades antidepresivas. Existen 2 subtipos de MAO (A y B), los cuales metabolizan distintos sustratos. De interés antidepresivo, la enzima MAO-A metaboliza 5-HT, NA, DA y tiramina, por lo que al inhibir su acción, aumentan sus concentraciones disponibles. A pesar de su comprobada eficacia como antidepresivos, han caído en desuso por sus potenciales interacciones farmacológicas con agentes simpatomiméticos, anestésicos, agentes serotoninérgicos, tricíclicos y algunos opiáceos. Además, dietas altas en tiramina con un tratamiento con IMAO, pueden ocasionar crisis hipertensivas. Sin embargo, no deben ser descartados como antidepresivos eficaces en ciertos tipos de depresión; 8) los antidepresivos tricíclicos (ATC: imipramina, desipramina, maprotilina, nortriptilina, amitriptilina y clomipramina) llamados así por sus tres anillos de benceno, al igual que los IRSN o duales, bloquean la recaptura de serotonina y noradrenalina. Sin embargo, los ATC además tienen acciones farmacológicas de relevancia sobre receptores H₁ histaminérgicos, α_1 adrenérgicos y canales de sodio sensibles a voltaje, lo que ocasiona efectos secundarios frecuentes y en ocasiones poco tolerados; 9) los antidepresivos multimodales (vortioxetina) ejercen su efecto antidepresivo a través de una combinación de múltiples mecanismos de acción: inhibición de SERT, DAT y

NET, agonismo de receptores 5-HT_{1A} y 5HT_{1B/D}, antagonismo de 5-HT₇ y 5-HT₃. La vortioxetina, además de antidepresivo, promete mejorar los síntomas cognitivos del TDM con un perfil más tolerable de efectos adversos.

Para elegir el antidepresivo más apropiado, los criterios que suelen seguirse son los que toman en consideración la relación entre eficacia/tolerabilidad. Es decir, las diferencias no son tanto por el grado de eficacia sino que están en el perfil de torelabilidad (efectos secundarios).

Los tratamientos antidepresivos farmacológicos actuales tienen algunas limitaciones: latencia en el inicio de la mejoría temprana de alrededor de 2-4 semanas, y en casos donde se requieren efectos más rápidos, riesgo suicida. Las tasas de remisión sintomática son modestas. El papel que juegan otros sistemas de neurotransmisores como el glutamatérgico y el GABAérgico en la fisiopatología de la depresión ha sido consistentemente evidenciado, requiriendo una traducción en la terapéutica. La ketamina, la cual modifica la neurotransmisión del Glutamato y produce mayor cantidad de proteínas sinápticas, así como la liberación de mayores cantidades de BDNF, contribuyendo, por ende, a la sinaptogénesis. Los metaanálisis de la eficacia de la ketamina muestran superioridad al placebo en pacientes con TDM resistente a tratamiento tanto unipolar como bipolar. Además, la respuesta clínica inicia a los 40-60 minutos de la administración, y se mantiene hasta alrededor de 1 semana como monoterapia en única dosis. Los efectos adversos son leves y transitorios, con efectos disociativos, incremento en la tensión arterial, ansiedad, confusión, que remiten al finalizar la administración. Sin embargo, aún quedan muchas incógnitas por resolver antes de poder utilizarse en población abierta (seguridad en la administración repetida y crónica, dosificación óptima y vías de administración, la extrapolación de resultados a distintas poblaciones etáreas, la administración concomitante con antidepresivos actuales, otros mecanismos de acción antidepresiva, y la presencia de efectos adversos, entre otras).

b) Abordaje psicoterapéutico.

Digamos finalmente que, además de los psicofármacos existen otras estrategias terapéuticas que han de considerarse, tal como son la psicoterapia, la terapia electroconvulsiva, la estimulación magnética transcraneal y la estimulación magnética profunda, entre otras. Refiriéndonos puntualmente al tratamiento psicoterapéutico, éste debe de ser complementario, es decir, no debe sustituir al tratamiento con

antidepresivos. Metanálisis, realizado por prestigiosas universidades e Institutos especializados (Países Bajos, Alemania, Estados Unidos, Suiza y Suecia), acerca de la adición de psicoterapia (con independencia de la técnica utilizada) a la medicación antidepresiva en los trastornos de depresión y ansiedad llegó a dos resultados: 1) el tratamiento combinado (farmacoterapia y psicoterapia), en adultos, con trastorno depresivo diagnosticado, es ampliamente superior a favor del tratamiento combinado; 2) estos efectos permanecen hasta dos años después del tratamiento (Cuijpers, Sijbrandij, Koole, Andersson, Beekman y Reynolds, 2014).

Por su parte, la *terapia interpersonal* (TIP), aplicada al tratamiento de la DM tiene la ventaja de basarse en el diseño de estrategias prácticas, encaminadas a mejorar las relaciones interpersonales de los pacientes, sin partir de una doctrina teórica que hay que aceptar a priori (González Torres, 2009). Además, la Terapia que utiliza el *modelo cognitivo conductual* (Fullana, Fernández de la Cruz, Bulbena, y Toro, 2012) y, dentro de este modelo, la *Terapia de resolución de problemas* (Vázquez, Otero, Blanco, y Torres, 2015) han obtenido resultados convalidados en la práctica clínica. Lo mismo ocurre con la *Terapia narrativa-constructivista*, que centra su interés en las narrativas y la construcción lingüística de la realidad para modificar los esquemas depresógenos (en primera persona: la regulación emocional, empatía interna, conciencia somato-sensorial y el uso de medicación antidepresiva), en segunda persona (trabajo con la pareja o la familia y, en tercera persona (la mejor comprensión de las construcciones sociales que afecten al paciente concreto) (Rodríguez-Vega, y Fernández-Liria, 2012). Finalmente, la *Psicoterapia dinámica breve* es útil cuando al estado depresivo del paciente se asocian problemas de personalidad o ha sufrido un trauma infantil (Maat, Dekker, Shoevers, van Aalst, Gijbers-van Wijk, *et. al.*, 2008).

2. Indicación recomendable pero relativa de psicofármacos

Se refiere a aquellas situaciones en las que no siempre la medicación es necesaria, sino que se puede usar según cada problema-paciente concreto, de forma puntual, o de forma pautada a medio-largo plazo. Estarían incluidos, *trastorno obsesivo compulsivo* (Marazziti, y Consoli, 2010), *distimia* (Barrett, Williams, Oxman, Frank, Katon, Sullivan, *et. al.*, 2001), *trastornos de ansiedad* (Blanco, Aguilera, Cuevas, Mena, Olry de Labry, *et. Al.*, 2018; Brown y Barlow, 1995; Carvalho, Freire, y Nardi, 2010; Cotreaux, Note, Yao, Lafont, Note, Mollard, *et. al.* 2001; De Haan, Van Oppen, y Balkkom, 1997; Delgado Reyes, y Sánchez López, 2019; Spek, Cuijpers, Nyklíček,

Riper, Keyzer, y Pop, 2007; Wolitzky-Taylor, Horowitz, Powers, y Telch, 2008); *trastorno por déficit de atención* (Moriyama, Polanczyk, Terzi, Faria y Rohde, 2013), *insomnio* (Tang, Lereya, Boulton, Miller, Wolke y Cappuccio, 2015).

3. Indicaciones dudosas o muy dudosas de psicofármacos

Son las que se refieren a trastornos donde la medicación no cuenta con evidencia empírica de eficacia, o dicha evidencia es muy controvertida, o muy débil. Tal es el caso del deterioro cognitivo en demencia, donde a pesar de proliferar las prescripciones de estos fármacos, diversos estudios muestran su ineficacia. La Universidad estadounidense de Brown, localizada en Providence realizó una revisión sistemática, acerca de la evidencia de riesgo-beneficio de los medicamentos para la demencia. En sus conclusiones dice que en los datos agrupados de los ensayos, los inhibidores de la colinesterasa (CHEI) solo producen pequeñas mejoras en los beneficios cognitivos, funcionales y globales, en pacientes con demencia leve a moderada de Alzheimer y cuerpos de Lewy, pero la importancia clínica de estos efectos no está clara. Además, los efectos adversos aumentan de manera dependiente de la dosis (CHEI). Por otro lado, la monoterapia con memantina (antagonista de los receptores glutamatérgicos NMDA) si bien proporciona beneficio cognitivo en pacientes con Alzheimer y demencia vascular, este beneficio es pequeño y puede disminuir en el transcurso de varios meses. Incluso, la memantina no muestra ningún beneficio significativo en la demencia leve, o la demencia con cuerpos de Lewy, o como un tratamiento complementario con CHEI.

Algunos señalan que hay indicaciones dudosas o muy dudosas en drogodependencias, trastornos de alimentación, trastornos de personalidad y el autismo (Sanjuan, 2016).

VII. ¿Cuándo la psicoterapia es necesaria, cuándo es conveniente y cuándo debe no prescribirse?

Las cuestiones que hemos observado acerca de la necesidad, conveniencia o incluso no conveniencia de medicar, puede también afirmarse en relación a la psicoterapia. Sin embargo, si en el campo de la psicofarmacología este tema está bien acotado, no lo está tanto en el caso de las psicoterapias. Una de las dificultades es que no todos los abordajes se han preocupado por verificar empíricamente sus resultados y ponerlos a disposición de la comunidad científica, por medio de publicaciones. Sin embargo, ha habido intentos de clasificar las terapias a partir de revisiones sistemáticas según su

eficacia.

Se considera que tiene una *alta eficacia* la terapia *cognitiva conductual* (depresión mayor; trastorno de ansiedad generalizada, pánico; fobias; desensibilización sistemática ocular (emdr); trastorno de estrés postraumático), y la *intervención familiar* (esquizofrenia).

Una *media eficacia* tiene la terapia *cognitiva conductual* (esquizofrenia síntomas positivos persistentes, trastorno obsesivo, trastorno alimentación); *terapia dialéctica conductual* (trastorno de la personalidad límite); *humanística* (depresión); *psicodinámica breve* (depresión, trastorno de la personalidad (límite, histriónico); *mindfulness, yoga* (trastorno de ansiedad); *rehabilitación psicosocial* (esquizofrenia, trastorno bipolar); *psicoeducación* (esquizofrenia, trastorno bipolar); *intervención familiar* (trastorno bipolar).

Ofrece una eficacia *medio-baja* la terapia *cognitiva conductual* (trastorno de la alimentación: anorexia); la *psicodinámica breve* (trastorno de la alimentación: anorexia); y la *intervención familiar* (trastorno de la alimentación: anorexia).

Y, finalmente, una eficacia medio-alto la *terapia cognitivo conductual* (trastorno de estrés postraumático) (Gabbard, 2007; Sanjuan, 2016).

Digamos finalmente que hay técnicas psicoterapéuticas que, por su poder movilizador de las emociones, podrían generar efectos no deseados y deben evitarse. Así podemos señalar aquellas que generan un empeoramiento clínico a corto y largo plazo, tal como las *técnicas de interrogatorio sobre el acontecimiento traumático*. Otras producen el efecto contrario al buscado. Son los *programas de inducción de miedo para prevenir conductas peligrosas en adolescentes*. Hay aquellas técnicas que pueden tener como efecto falsas producciones, como la de *facilitación de comunicación en autismo*, las cuales pueden producir falsas acusaciones de abuso sexual a miembros de la familia; o las *técnicas de recuperación de recuerdos*, que pueden producir falsos recuerdos, etc. (Sanjuan, 2016).

Por eso, tanto para el uso de psicofármacos, como de psicoterapias hay que diseñar estrategias adecuadas a cada paciente que tengan en cuenta estas observaciones.

VIII. Conclusión

Hemos visto que, abordar la cuestión acerca de los trastornos mentales sin una clara referencia a los mínimos antropológicos de los cuales partir, podría encerrarnos en la más pura abstracción, haciéndonos olvidar del sujeto que padece. En efecto, tanto el

monismo ontológico científicista, como aquella corriente que afirma que la demarcación entre ciencia y pseudociencia es artificial, parten de reducciones antropológicas. La primera, propugna que sólo hay una sustancia base, la materia, y un tipo de propiedades, las físicas. La segunda, luego de desacreditar el principio de objetividad, postulará que los pacientes han de ser abordados con intervenciones psico-sociales, pues ellas van a la raíz de los problemas, sin necesidad de plantearse cuáles son los mecanismos cerebrales implicados. Ahora bien, cuando un paciente pide ayuda por un problema emocional, ¿tiene un problema de la mente o del cerebro? Ya la Teoría General de Sistemas, advertía acerca de la necesidad de estudiar los sistemas complejos, tal como es el ser humano, con métodos no solo analíticos, sino que se reclama un enfoque sintético e integral. Éste ha de ilustrar las interacciones entre las partes. Luego, a partir de estas ideas, se postuló un modelo médico holístico llamado biopsicosocial que integra mente y cuerpo, y no separa a estos dos de la biografía y las emociones de la persona. De este modo, el componente biológico buscará entender cómo la causa de un trastorno se deriva del funcionamiento del organismo; el componente psicológico encontrará causas psicológicas que lo expliquen y el aspecto social investigará cómo los diferentes factores sociales pueden influir. Pero, lo significativamente importante es que estos factores se refieren a un sujeto único, bio-psi-socialmente constituido. La causalidad no será entendida ni desde, ni por compartimentos estancos, sino circularmente. Aquí, toda una serie de factores se influyen mutuamente para dar lugar a una situación clínica concreta. Con esto se trata de expresar la experiencia de que toda acción, pasión, o vivencia humana, son corpóreo-espirituales, psicofísicas, psicoorgánicas, en un contexto cultural determinado que incluye la dimensión tiempo. Desde este punto de vista, es válido decir que el defecto bioquímico define una condición necesaria, pero no suficiente, para comprender la expresión individual de una enfermedad o trastorno. Pero, la perspectiva biopsicosocial va aún más lejos, ella nos advierte que hay que incorporar al paciente como sujeto –no mero objeto– del proceso asistencial. Dar la palabra al paciente supone avanzar hacia “una teoría de la dolencia”, hacia una comprensión del sufrimiento. No borrar el rostro humano en cualquier tipo de abordaje clínico es una tarea que implica generar relaciones empáticas.

Referencias

- Aguilar, E.J., Corripio, I., García-Martí, G., Grasa, E., Martí-Bonmatí, L., Gómez-Ansón, B., Sanjuán, J., Núñez-Marín, F., Lorente-Rovira, E., Escartí, M.J., Brabban, A. y Turkington, D. (2018). Emotional fMR auditory paradigm demonstrates normalization of limbic hyperactivity after cognitive behavior therapy for auditory hallucinations. *Schizophrenia Research*, 193, 304–312
- Álamo González, C., López Muñoz, F. y Cuenca Fernández, E. (2009). Principios básicos en neuropsicofarmacología (138-154). En Salazar, M., Peralta, C. y Pastor, F.J.. *Tratado de Psicofarmacología. Bases y Aplicación clínica*. Buenos Aires-Madrid: Médica Panamericana
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales [DSM5]*. Madrid: Editorial Médica Panamericana
- Anney, R.J., Hawi, Z., Sheehan, K., Mulligan, A., Pinto, C., Brookes, K.J, Xu, X., Zhou, K., Franke, B., Buitelaar, J., Vermeulen, S.H., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, E., Ebstein, R., Manor, I., Miranda, A., Mulas, F., Oades, R.D., Roeyers, H., Rommelse, N., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H.C., Taylor, E., Thompson, M, Asherson, P., Faraone, S.V. y Gill, M. (2008). Parent of origin effects in attention/deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis of data from the international multicenter ADHD genetics (IMAGE) program. *American Journal of Medical Genetics B. Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 1495-1500
- Aparici Virgili, M. (2006). *Polimorfismos en los receptores dopaminérgicos d2 y d3, y en el transportador de dopamina dat, y su relación con el riesgo de síntomas extrapiramidales por antipsicóticos y con el riesgo de esquizofrenia*. Universidad de Barcelona Facultad de Farmacia Departamento de Farmacología I Química Terapéutica (Tesis Doctoral)
- Arango, C. (2002). Aspectos moleculares y funcionales de los receptores, los neurotransmisores, los neuromoduladores y las hormonas (49-59). En Gómez-Restrepo C, Hernández G, Rojas A, Santacruz H y Uribe M. (editors). *Fundamentos de psiquiatría clínica: niños, adolescentes y adultos*. Bogotá: Centro Editorial Javeriano (CEJA)

- Baardseth, T.P., Goldberg, S.B., Pace, B.T., Wislocki, A.P., Frost, N.D., Siddiqui, J.R., Lindemann, A.M., Kivlighan, D.M., Laska, K.M., Del Re, A.C., Minami, T. y Wampold, B.E. (2013). Cognitive-behavioral therapy versus other therapies: redux. *Clinical Psychology Review*, 33(3), 395-405
- Bados López, A., García Grau, E. y Fusté Escolano, A. (2002). Eficacia y utilidad clínica de la terapia psicológica. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud*, Vol. 2, Nº 3, 477-502
- Barrett, J.E., Williams, J.W.Jr, Oxman, T.E., Frank, E., Katon, W., Sullivan, M., Hegel, M.T., Cornell, J.E. y Sengupta, A.S. (2001). Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized trial in patients aged 18 to 59 years. *Journal of Family Practice*, 50(5), 405-412
- Bateson, G. (1981). *Espíritu y naturaleza*. Buenos Aires: Amorrortu Editores
- Beck, J.S. (2011). *Cognitive Behavior Therapy: Basics and Beyond*. New York; Guilford Press
- Benítez Laguno, P., Fortea Vila, M., Hernández Viadel, M. y Pérez Prieto, J.f. (2010). Discinesia tardía inducida por neurolépticos. A propósito de un caso. *Psiquiatría Biológica*, 17(3), 102-106
- Bernardi, R. (2010). DSM-5, OPD-2 y PDM: Convergencias y divergencias entre los nuevos sistemas diagnósticos psiquiátrico y psiconalíticos. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 74(2), 179-205
- Bissette, G. (2001). Effects of sertraline on regional neuropeptide concentrations in olfactory bulbectomized rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 69, 1-13
- Blanco, M., Aguilera, C., Cuevas, C., Mena, A.L., Olry de Labry, A. y Venceslá, J.F. (2018). Tratamientos basados en la evidencia para la ansiedad. *Boletín Psicoevidencias*, nº 51, 7-29
- Bleichmar, H. (2006). Hacer consciente lo inconsciente para modificar los procesamientos inconscientes: algunos mecanismos del cambio terapéutico. *Revista Internacional de Psicoanálisis en Internet*
- Blix, H.S.; Viktil, K.K.; Moger, T.A. y Reikvam, A. (2010). Medicamentos de margen terapéutico estrecho como indicadores de gestión de riesgo en pacientes hospitalizados. *Pharmacy Practice (Granada)*, vol.8, n.1, 50-55
- Breiter, H.C., Rauch, S.L., Kwong, K.K., Baker, J.R., Weisskoff, R.M., Kennedy, D.N., Kendrick, A.D., Davis, T.L., Jiang, A., Cohen, M.S., Stern, C.E.,

- Belliveau, J.W., Baer, L., O'Sullivan, R.L., Savage, C.R., Jenike, M.A. y Rosen, B.R. (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 595–606
- Brody, A.L., Saxena, S., Stoessel, P., Gillies, L.A., Fairbanks, L.A., Alborzian, S., Phelps, M.E., Huang, S.C., Wu, H.M., Ho, M.L., Ho, M.K., Au, S.C., Maidment, K. y Baxter, L.R Jr. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Archives of Geneneral Psychiatry*, 58, 631–640
- Brown, T.A. y Barlow, D.H. (1995). Long-Term Outcome In Cognitive-Behavioral treatment ofpanic disorder: clinical predictors and alternative strategies for assessment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63(5), 754-765
- Bunge, M. (1980A) *Epistemología*, Barcelona: Ariel
- Bunge, M. (1980B). *The mind-body problem: A psychological approach*. Oxford: Pergamon Press
- Carvalho, M.R., Freire, R.C. y Nardi, A.E. (2010). Virtual reality as a mechanism for exposure therapy. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11, 220-230
- Ceylan, M.E., Dönmez, A., Ünsalver, B.Ö., Evrensel A. y Yertutano, K.F.D. (2017). The Soul, as an Uninhibited Mental Activity, is Reduced into Consciousness by Rules of Quantum Physicisy. *Integrative Psychological and Behavioral Science*, 51(4), 582–597
- Chang, P., Fu, Y., Zhao, P., Wang, C., Jiang, M., Li, R. y He, Y. (2019). Variants in the 3' End of SLC6A3 in Northwest Han Population with Parkinson's. *Parkinsons Dis.* [Recuperado el 8/10/2019 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6745156/>].
- Cohen, D. (2011). Does experimental research support psychoanalysis? *The Journal of Physiology*, 105(4-6), 211-219
- Colodrón A. (1999). Psiquiatría Biológica. Historia y método (pp: 3-9). En Cervilla, J.A. y García-Ribera, C. (eds.). *Fundamantos biológicas en paiquiatría*. Barcelona: Masson S.A.
- Cooke, A. (2014). *Comprender la psicosis y la esquizofrenia*. Division of Clinical Psychology (The British Psychological Society)

- Cortés Morales, B. (2011). Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, Vol. 31(10), 303-320
- Cotreux, J., Note, I., Yao, S.N., Lafont, S., Note, B., Mollard, E., Bouvard, M., Sauteraud, A., Bourgeois, M. y Dartigues, J.F. (2001). A randomised controlled trial of cognitive therapy versus intensive behavior therapy in obsessive compulsive disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 70, 288-297
- Crtis-Christoph, P. (1998). Psychosocial treatment for personality disorders (544-553). En P.E. Nathan y J.M. Gorman (eds.). *A guide to treatments that work*. Nueva York: Oxford University Press
- Cuijpers, P., Sijbrandij, M., Koole, S.L., Andersson, G., Beekman, A.T. y Reynolds, C.F. (2014). Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry*, 13(1), 56-67
- Dawkins, R. (1979). *El gen egoísta*. Barcelona: Labor
- De Haan, E.N., Van Oppen, P. y Balkkom, A.J. (1997). Prediction of outcome and early versus late improvement in OCD patients treated with cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96(5), 354-361
- Delgado Reyes, A.C. y Sánchez López, J.V. (2019). Miedo, Fobias y sus Tratamientos. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*, 22(2), 42-78
- Divino, C.L. y Moore, M.S.S. (2010). *Psychoanalytic Dialogues*, 20, 337-355
- Dudet Calvo, M.E. (2010). *Perfil nutricional y funcional de un colectivo de ancianos institucionalizados en una residencia geriátrica y su relación con el estado cognitivo*. Universidad Autónoma de Barcelona (Tesis doctoral)
- Duman, R. (2002). Synaptic plasticity and mood disorders. *Molecular Psychiatry*, 7, 129-134
- Duman, R.S. y Monteggia L.M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1116-1127.
- Egan, M.F., Weinberger, D.R., Fera, F., Kolachana, B., Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A. y Goldman, D. (2002). Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala. *Science*, Vol. 297, 400-403

- Equipo de Tratamiento y Seguimiento de las Psicosis (ETEP), Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions (INAD). Parc de Salut MAR. (2014). *Guía de Primeros Episodios Psicóticos*. Grupo Editorial Entheos, S.L.U
- Eysenck, H.J. (1952). The effects of psychotherapy. An evaluation. *Journal of Consulting Psychology*, 6, 319-324
- Feigl, H. (1960). «Mind-Body. Not a Pseudoproblem», en Hook, S. (ed.), *Dimensions of Mind*. New York : New York University.
- Feigl, H. (1967). *The «Mental» and the «Physical»*. Minneapolis: University of Minneapolis
- Flórez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A. (2008). *Farmacología humana*. Barcelona: Elsevier España SL
- Frank J.D. (1991). *Persuasion and Healing: A Comparative Study of Psychotherapy*. Baltimore: Johns Hopkins
- Frankl, V.E. (1979). *El hombre en busca de sentido*. Barcelona: Herder.
- Fullana, M.A., Fernández de la Cruz, L., Bulbena, A., y Toro, J. (2012). Eficacia de la terapia cognitivo-conductual para los trastornos mentales. *Medicina Clínica (Barc)*, 138(5), 215-219
- Furmark, T., Tillfors, M., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissiota, A., Langstrom, B. y Fredrikson M. (2002). Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitivebehavioral therapy. *Archives of Geneneral Psychiatry*, 59, 425–433
- Gabbard, G.O., (2007). Psychotherapy in psychiatry. *International Review of Psychiatry*, 19(1), 5–12
- García-Alvarez, L., García-Portilla, M.P., González-Blanco, L., Saiz-Martínez, P.A., de la Fuente-Tomás, L-, Menéndez-Miranda, I., Celso Iglesias, C. y Bobes, J. (2016). Differential blood-based biomarkers of psychopathological dimensions of schizophrenia. *Revista Psiquiátrica de Salud Mental*, 9, 219-227
- Gargiulo, L. y Radakoff de Doldan, D. (2010). Farmacogenómica: aspectos éticos de la medicina personalizada. *Vida y Ética*, año11, nº1 [Recuperado el 11/09/2019 de: <http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/repositorio/revistas/farmacogenomica- aspectos-eticos.pdf>]

- Gesi, M., Soldani, P., Giorgi, F.S., Santinami, A., Bonaccorsi, I. y Fornai, F. (2000). The role of the locus coeruleus in the development of Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 655-668
- Gibert-Rahola¹, J. y Villena-Rodríguez, A. (2014). Fármacos glutamatérgicos en tratamiento de la esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 42(5), 234-241
- González de Cossío, M.P. (2014). *Trastorno límite de la personalidad y trastornos afectivos: Elementos diferenciales* (Tesis Doctoral). Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Psicología. Departamento de Psicología Biológica y de la Salud Doctorado en Psicología Clínica y de La Salud. [Recuperado el 7/10/2017 de: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/664121/regalado_gonzalez_de_cossio_maria_pilar.pdf?sequence=1&isAllowed=y]
- González Robles, I. (2017). *Estudio de asociación de polimorfismos genéticos, de los sistemas neurotransmisor y neuroendocrino, con la valoración del estado de ánimo mediante los cuestionarios de POMS y GOLDBERG*. Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga
- González Torres, M.A. (2009). Psicoterapias dinámicas e interpersonales (832-834). En Palomo, T. y Jiménez-Arriero, M.A. (Eds.). *Manual de Psiquiatría*. Madrid: Gráficas Marte, S.A
- Grossman, P., Niemann, L., Schmidt, S. y Walach, H. (2004). Mindfulness-based stress reduction and health benefits. A meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 57, 35-43
- Guija Villa, J.A., Franco Fernández, M.D. y Sanmartín Roche, A. (2001). Valoración psiquiátrica y legal de la epilepsia. *Cuadernos de Medicina Forense* N°25
- Guimerà, A. Gironès, X. y Cruz-Sánchez, F.F. (2002). Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Española de Patología*, Vol. 35, n.1, 21-48
- Haby, M.M., Carter, R., Mihalopoulos, C., Magnus, A., Sanderson, K., Andrews, G y Vos, T. (2004). Assessing Cost-Effectiveness-Mental Health: introduction to the study and methods. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 38(8), 569-578
- Hajjar, E.R., Cafiero, A.C. y Hanlon, J.T. (2007). Polypharmacy in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 5(4), 345-351

- Hayes, S.C. (2004). Acceptance and commitment therapy, relational frame theory, and the third wave of behavioral and cognitive therapies. *Behavior therapy*, 35, 639-665
- Hayes, S.C., Luoma, J.B., Bond, F.W., Masuda, A. y Lillis, J. (2006). Acceptance and commitment therapy: model, processes and outcomes. *Behaviour Research and Therapy*, 44, 1-25
- Hayes, S.C., Strosahl, K.D. y Wilson, K.G. (1999). *Acceptance and commitment therapy*. Nueva York: Guilford Press
- Heisenberg, W. (1969). *La imagen de la naturaleza en la física actual*. Barcelona: Editorial Seix Barral
- Hoffman, L., Cleare-Hoffman, H. y Jackson, T. (2015). Humanistic Psychology and Multiculturalism History, Current Status, and Advancements (41-55). En Schneider, K.J., Fraser Pierson, J. y Bugental, J.F.T. *The Handbook of Humanistic Psychology Theory, Research, and Practice*
- Inchauspe Aróstegua, J.A. y Valverde Eizaguirreb, M.Á. (2018). Creer en la clozapina: fe y evidencias. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 38(133), 239-262
- Kabat-Zinn, J. (1982). An outpatient program in behavioural medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *General Hospital Psychiatry*, 4, 33-47
- Kabat-Zinn, J. (1994). *Wherever you go there you are: Mindfulness meditation in everyday life*. Nueva York: Hyperion
- Kabat-Zinn, J. (2002). Guided mindfulness meditation: Body scan meditation. (Compact disc recording). *Stress Reduction CDs and Tapes*. ISBN 1-59179-359-9
- Kandel, E. R. (1998). A new intellectual framework for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 155, 457-469
- Kant, I. (1986). *Prolegómenos a toda metafísica futura que quiera presentarse como ciencia*. Madrid: Editorial Alhambra
- Kant, I. (1997). *Crítica de la razón pura*. Madrid: Ediciones Alfaguara
- Kohler, I., Hankemeier, T., van der Graaf, P.H., Knibbe, C.A.J. y Coenvan Hasselt, J. G. (2017). Integrating clinical metabolomics-based biomarker discovery and clinical pharmacology to enable precision medicine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Volume 109, 515-521

- Kuhn, T. S. (1971). *La estructura de las revoluciones científicas*. Madrid: Fondo de Cultura Económica
- Lain Entralgo, P. (1995). *Alma, cuerpo, persona* (Colección Galaxia Gutemberg). Barcelona: Círculo de Lectores
- Lalueza Broto, P., Girona Brumós, L. y Ribera Montaña, R. (2011-2012). Interacciones farmacológicas de fármacos con acción sobre el sistema nervioso central: Ansiolíticos e hipnóticos, antidepresivos, antipsicóticos (499-545). En Girona Brumós, L. (coord). *Introducción a las interacciones Farmacológicas*. [Recuperado el día 5 de septiembre de 2019 de: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_pr.pdf]
- Lambert, M.J. (1992). Implications of outcome research for psychotherapy integration (94-129). En Norcross, J.C. y Goldfried, M.C. (Eds.). *Handbook of psychotherapy integration*. New York: Basic Books
- Lechin, F., Van der Dijks, B. y Hernández-Adrián, G. (2005). Dorsal raphe vs. Median raphe serotonergic antagonism. Anatomical, physiological, behavioral, neuroendocrinological, neuropharmacological and clinical evidences: Relevance for neuropharmacological therapy. *Progress Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30, 564-585
- Leslie Escobar, Q.F. (2016). Monitorización terapéutica de fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética. *Revista Médica Clínica Las Condes*, Vol.27, 605-614
- Lévi-Strauss, C. (1962). *La pensée sauvage*. Paris: Librairie Plon.
- Lévi-Strauss, C. (1968). *Antropología estructural*, Buenos Aires:: Editorial Universitaria de Buenos Aires
- Levy, K.N., Silbersweig, D.A. y Stern, E. (2015). Frontolimbic neural circuit changes in emotional processing and inhibitory control associated with clinical improvement following transference-focused psychotherapy in borderline personality disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 70(1), 51-61
- Linden, D.EJ. (2003). Cerebral mechanisms of learning revealed by functional neuroimaging in humans (49–57). En, Kühn, R., Menzel, R., Menzel, W., Ratsch, U., Richter, M.M. y Stamatescu, I.O. (eds). *Adaptivity and Learning. An Interdisciplinary Debate*. Heidelberg: Springer.

- Linehan, M. (1993). *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. Nueva York: Guilford Press
- López Novoa, J.M., Rivas-Cabañero, L., Eleno, L. y Rodríguez-Barbero, A. (1995). Mecanismos Básicos de Nefrotoxicidad. *Nefrología*, Vol. 15, 44-48
- Maat, S., Dekker, J., Shoevers, R., van Aalst, G., Gijbers-van Wijk, C., Hendriksen, M., Kool, S., Peen, J., Van, R. y de Jonghe, F. (2008). Short psychodynamic supportive psychotherapy, antidepressants, and their combination in the treatment of major depression: a meta-analysis based on three randomized clinical trials. *Depress Anxiety*, 25, 565-74
- Maat, S., Jonghe, F., Kraker, R., Leichsenring, F., Abbass, A., Luyten, P., Barber, J.P., Rien, V. y Dekker, J. (2013). The current state of the empirical evidence for psychoanalysis: a meta-analytic approach. *Harvard Review of Psychiatry*, 21(3), 107-137
- Mackay, D. (1980). *Brains, Machines and Persons*. London: Collins
- Mahoney, M.J. (1997). *Psicoterapias cognitivas y constructivistas*. Bilbao: Desclée De Brouwer
- Manzano P.S., De la Morera, V.M.A. y Barquero, M.S. (2006). Neurotransmisores en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 42(6), 350-353
- Mañas, I. (2006). *Meditación y pensamiento: Disolución y supervivencia del "Yo"*. Comunicación presentada en el 8th Internacional Congress on Behavior Studies. Santiago de Compostela, España
- Marazziti, D. y Consoli, G. (2010). Treatment strategies for obsessive-compulsive disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 11(3), 331-43
- Marinoff, L. (2000). *Más Platón y menos Prozac: Filosofía para la vida cotidiana*. Barcelona: Ediciones B
- Marks, I. (1986). *Tratamiento de la neurosis*. Barcelona: Martínez Roca
- Martínez de Guzmán, M. (moderadora). (2019). *Jornada sobre controversias en farmacia psiquiátrica: Monoterapia vs. Politerapia en Esquizofrenia y Depresión*. Barcelona: Esmon Comunicación S.A.
- Martins-de-Souza, D. (2013). Biomarkers for psychiatric disorders: Where are we standing?. *Disease Markers*, 35, 1-2
- Meana, J. y Mollinedo-Gajate, I. (2017). Biomarcadores en Psiquiatría: entre el mito y la realidad clínica. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 10(4), 183-184

- Miklossy J. (2008). Biology and Neuropathology of dementia in syphilis and Lyme disease (pp 825-844). En Duyckaertz C, Litvan I. (Eds). *Handbook of Clinical Neurology*. vol 89. New York: Elsevier BV Pub
- Moizeszowicz, J. (1998). *Psicofarmacología Psicodinámica IV. Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas*. Buenos Aires-Barcelona-México: Editorial Paidós
- Moncrieff, J. (2007). *The myth of the chemical cure*. Palgrave: Macmillan
- Moncrieff, J. (2013). *Hablando claro. Una introducción a los fármacos psiquiátricos*. Barcelona: Herder
- Monod, J. (1981). *El azar y la necesidad. Ensayo sobre la filosofía natural de la biología moderna*. Barcelona: Editorial Tusquets.
- Montero Fernández, C., Pol Rodríguez, J., Esquer Terrazas, I. y Mañanes Barral, V. (2013). La Terapia Dialéctico-Comportamental en el Sistema Nacional de Salud es posible: un caso clínico. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 33(120), 769-778
- Moreno-González, G. y Zarain-Herzberg, A. (2006). Papel de los receptores de glutamato durante la Diferenciación neuronal. *Salud Mental*, Vol. 29, N°5, 38-48
- Morín, E. (1992). *El paradigma perdido. Ensayo de bioantropología*. Barcelona: Kairós
- Moriyama, T.S., Polanczyk, G.V., Terzi, F.S., Faria, K.M. y Rohde, L.A. (2013). Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD-a systematic review of available metaanalyses. *CNS Spectrums*, 18(6), 296-306
- Morón Rodríguez, F.J. y Rodríguez, M.L. (2002). *Farmacología General*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas
- Moss, D. (2015). The Roots and Genealogy of Humanistic Psychology (3-18). En Schneider, K.J., Fraser Pierson, J. y Bugental, J.F.T. *The Handbook of Humanistic Psychology Theory, Research, and Practice*
- Nakatani, E., Nakgawa, A., Ohara, Y., Goto, S., Uozumi, N., Iwakiri, M., Yamamoto, Y., Motomura, K., Iikura, Y. y Yamagami, T. (2003). Effects of behavior therapy on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 124, 113-120

- National Institute for Health and Care Excellence (2014). *Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents in primary and secondary care* (Clinical Guideline 185). [Recuperado el día 17 de septiembre de 2019 de: www.nice.org.uk/guidance/CG185/InformationForPublic].
- Newberg, A. (2010). *Principles of neurotheology*. Farnham: Ashgate Publishing
- Newton, I. (1964). *Opera quae exstant omnia*. En Samuel Horsley (Ed.). London: Johannes Nichols
- Newton, I. (1977). *Óptica o tratado de las reflexiones, refracciones, inflexiones y colores de la luz*. Madrid: Editorial Alfaguara
- O.M.S. (2010). *Tratamiento farmacológico de los trastornos mentales en la atención primaria de salud*. Washington, D.C.: OPS
- Oblitas, L.A. (2008). *Psicoterapias contemporáneas*. Mexico: Cengage Learning Editores, S.A.
- Oltra Ponzoda, M.A. (2016). *Atención a primeros episodios psicóticos*. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública
- OPD Gdt. (2008). *Diagnóstico Psicodinámico Operacionalizado. OPD-2*. Barcelona: Herder
- Opialla, S., Lutz, J., Scherpiet, S., Hittmeyer, A., Jäncke, L., Rufer, M., Holtforth, M.G., Herwig, U. y Brühl, A.B. (2015). Neural circuits of emotion regulation: a comparison of mindfulness-based and cognitive reappraisal strategies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265, 45–55
- Ortega Mata, M. (2004). Farmacogenética, farmacogenómica y proteómica en la medicina personalizada (167-197). En Real Academia Nacional de farmacia. *Monografía XV. Nuevos avances en medicamentos* [Recuperado el 10/09/2019 de <https://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/534/552>]
- Ortiz, L.L. y Tabak, N.R. (2012). Farmacogenómica en la práctica clínica. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(5), 616-621]
- PDM. (2006). *Psychodynamic Diagnostic Manual*. Silver Spring: Alliance of Psychoanalytic Organizations
- Penadés, R., Pujol, N., Catalán, R., Massana, G., Rametti, G., García-Rizo, C., Bargalló, N., Gastó, C., Bernardo, M. y Junqué, C. (2013). Brain effects of

- cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. *Biological Psychiatry*, 73(10), 1015-1123
- Pérez Escudero, A., Gil Molina, S., Pina Camacho, L., y García-Cabeza, I. (2010). Psicofarmacología de la Psicosis: Elección del Fármaco, Adherencia al Tratamiento y Nuevos Horizontes. *Clínica y Salud*, Vol.21 N° 3, 271-283
- Perez, D.L., Vago, D.R., Pan, H., Root, J., Tuescher, O., Fuchs, B.H., Leung, L., Epstein, J., Cain, N.M., Clarkin, J.F., Lenzenweger, M.F., Kernberg, O.F., Levy, K.N., Silbersweig, D.A., Stern, E. (2016). Frontolimbic Neural Circuit Changes in Emotional Processing and Inhibitory Control Associated With Clinical Improvement Following Transference-Focused Psychotherapy in Borderline Personality Disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 70(1), 51-61
- Pérez-Álvarez, M. (2001). Afinidades de las nuevas terapias. *International Journal of Health and Clinical Psychology*, 1, 15-23
- Pinos, H., Collado P., Salas, M. y Pérez-Torrero, E. (2004). Undernutrition and food rehabilitation effects on the locus coeruleus in the rat. *NeuroReport*, 15, 1417-1420
- Popper, K. (1985). *Realism and the Aim of Science*. London: Hutchinson
- Popper, K. (1989). *Conjeturas y refutaciones. El desarrollo del conocimiento científico*. Barcelona: Editorial Paidós
- Popper, K. (1995). *La lógica de la investigación científica*. Barcelona: Biblioteca Universal del Círculo de Lectores
- Prigogine, I. - Stengers, I. (1997). *La nueva alianza. Metamorfosis de la ciencia*. Madrid: Alianza Editorial
- Psicoterapia. Federación Española de Asociaciones de Psicoterapia. [Recuperado el 6 de septiembre de 2019 de: <http://www.feap.es/index.php/preguntas/usuarios-de-psicoterapia>]
- Rodríguez-Vega, B. y Fernández-Liria, A. (2012). *Terapia narrativa basada en la atención plena para la depresión*. Bilbao: Desclée De Brouwer
- Rogers, C. (1957). The necessary and sufficient conditions of therapeutic personality change. *Journal of Consulting Psychology*, 21, 95-103
- Roser, M. y Gazzaniga, M.S. (2014). Automatic Brains—Interpretive Minds. *Current Directions in Psychological Science*, vol. 13, N° 2, 56-59
- Ruiz de Gopegui, L. (1983). *Cibernética de lo humano*. Madrid: Tecnos

- Sackett, D.L., Rosenberg, W.M., Gray, J.A., Haynes, R.B. y Richardson, W.S. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 312, 71-2
- Salazar, M., Peralta, C. y Pastor, F.J. (2009). *Tratado de Psicofarmacología. Bases y Aplicación clínica*. Buenos Aires-Madrid: Médica Panamericana.
- Sanjuan, J. (2016). *¿Tratar la mente o tratar el cerebro?. Hacia una integración entre psicoterapia y psicofármacos*. Bilbao: Desclée de Brouwer, S.A.
- Scherer-Dickson, N. (2004). Current developments of metacognitive concepts and their clinical implications: indfulness-based cognitive therapy for depression. *Counselling Psychology Quarterly*, 17, 223-234
- Schwartz, G.E. (1977). Biofeedback and the self-management of dysregulation disorders. En R.B. Stuart (ed.): *Behavioral self-management, strategies, techniques and outcomes*. Nueva York: Brunner and Mazel
- Segal, Z.V., Williams, J.M.G. y Teasdale, J.D. (2002). *Mindfulness-based cognitive therapy for depression*. Nueva York: Guilford
- Shapira, N.A., Liu, Y., He, A.G., Bradley, M.M., Lessig, M.C., James, G.A., Stein, D.J., Lang, P.J. y Goodman, W.K. (2003). Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 54, 751-756
- Siegle, G.J., Steinhauer, S.R., Thase, M.E., Stenger, V.A. y Carter, C.S. (2002). Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biological Psychiatry*, 51, 693-707
- Siev, J., Huppert, J. y Chambless, D.L. (2009). The dodo bird, treatment technique, and disseminating empirically supported treatments. *The Behavior Therapist*, 32, 69-75
- Skinner, B. F. (1972). *Más allá de la libertad y de la dignidad*. Barcelona: Fontanella.
- Slattery, D.A., Hudson, A.L. y Nutt, D.J. (2004). The evolution of antidepressant mechanism. *Fundamentals & Clinical Pharmacology*, 18, 1-21.
- Smith, M.L. y Glass, G.V. (1977). Meta-Analysis of psychotherapy outcome studies. *American Psychologist*, 32, 752-760
- Sonia Jerez C. y Hernán Silva I. (2014). DSM-5. Análisis y controversias. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, Vol.52, Suplemento N°1, 55-61

- Spek, V., Cuijpers, P., Nyklíček, I., Riper, H., Keyzer, J. y Pop, V. (2007). Internet-based cognitive behaviour therapy for symptoms of depression and anxiety: ameta-analysis. *Psychological Medicine*, 37(3), 319-328
- Stagnaro, J.C. (2002). Biomedicina o Medicina antropológica. *Revista Argentina de Psiquiatría*, Vol. XIII, 19-26.
- Stepke, F.L. (2007). Medicina antropológica y bioética. Viktor von Weizsäcker sobre el juicio de Nürenberg. *Archivos de Psiquiatría*, 70 (4), 267-282
- Szot, P., White, S.S., Greenup, J.L., Leverenz, J.B., Peskind, E.R. y Raskind, M.A. (2006). Compensatory changes in the noradrenergic nervous system in the locus ceruleus and hippocampus of postmortem subjects with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neuroscience*, 11, 26, 467-347
- Tang, N.K.Y., Lereya, T., Boulton, H., Miller, M.A., Wolke, D. y Cappuccio, F.P. (2015). Nonpharmacological Treatments of Insomnia for Long-Term Painful Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis of Patient-Reported Outcomes in Randomized Controlled Trials. *Sleep*, 38(11), 1751-1764
- Tang, Y.Y., Hölzel, B.K. y Posner, M.I. (2015). The neuroscience of mindfulness meditation. *Nature Reviews. Neuroscience*, Vol. 16, 213-225
- Tokuyama, S., Zhu, H., Oh, S., Ho, I.K. y Yamamoto, T. (2001). Further evidence for a role of NMDA receptors in the locus coeruleus in the expression of withdrawal syndrome from opioids. *Neurochemistry International*, 39, 103-110
- Valenzuela E. (1999). Prescripción de Fármacos en el Anciano. En Pontificia Universidad Católica de Chile. *Colección Teleduc Gerontología Básica Lecturas Complementarias*, 159-162
- Vázquez, F.L., Otero, P., Blanco, V. y Torres, A. (2015). *Terapia de solución de problemas para la depresión*. Madrid: Alianza Editorial
- Vilchez Salcedo, L., Turco Arévalo, E., Varillas Marín, R., Salgado Valenzuela, C., Salazar de la Cruz, M., Carmona Clavijo, G., Huamán Sánchez, K., Bonilla Untiveros, C., Reyes Puma, N. y Caballero Ñopo, P. (2019). El abordaje temprano y tratamiento mixto en el manejo de la esquizofrenia. *Anales de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos*, 80(3), 389-396.

- Vogel, F. (1959). Moderne probleme der Human genetik. *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde*, 12, 52-125
- Vos, Barber, Bell, Bertozzi-Villa, Biryukov, Bolliger, et. al. [679 Colaboradores] (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 386(9995), 743-800
- Wallin, D.J. (2007). *El apego en psicoterapia*. Bilbao: Desclée De Brouwer
- Widakowich, C. (2012). El enfoque dimensional vs el enfoque categórico en psiquiatría: aspectos históricos y epistemológicos. *Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, vol.17, N° 4, 365-374
- Wilson, E. O. (1980). *La Sociobiología, la nueva síntesis*. Barcelona: Omega
- Wilson, K.G. y Luciano, M.C. (2002). *Terapia de aceptación y compromiso (ACT)*. Un tratamiento conductual orientado a los valores. Madrid: Pirámide
- Wittgenstein, L. (1979). *Notebooks, 1914-1916*. London: Basil Blackwell
- Wittgenstein, L. (1995). *Tractatus logico-Philosophicus*. Madrid: Alianza Editorial
- Wolitzky-Taylor, K.B., Horowitz, J.D., Powers, M.B. y Telch, M.J. (2008). Psychological approaches in the treatment of specific phobias: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 28(6), 1021-1037
- Xu, F.L., Ding, M., Wu, X., Liu, Y.P., Xia, X., Yao J, y Wang, B.J. (2019). A Meta-analysis of the Association Between SLC6A3 Gene Polymorphisms and Schizophrenia. [Recuperado el 5/10/2019 de: <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01399-5>]
- Yeh, Y.W., Chen, C.J., Jang, F.L., Kuo, S.C., Chen, C.Y., Liang, C.S., Ho, P.S., Yen, C.H., Shyu, J.F., Wan, F.J., Lu, R.B. y Huang, S.Y. (2015). SLC6A2 variants may predict remission from major depression after venlafaxine treatment in Han Chinese population. *Journal of Psychiatric Research*, Vol. 61, 33-39
- Yuan, C.S., Wei, G., Dey, L., Karrison, T., Nahlik, L., Maleckar, S., Kasza, K., Ang-Lee, M. y Moss, J. (2004). Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 6, 141(1), 23-27
- Zachar, P. y Kendler, K. (2010). Philosophical Issues in the Classification of Psychopathology (127-148). En Millon Th., Krueger R. y Sorensen E. *Contemporary directions in Psychopathology*. New York: Guilford Press

