

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 450

INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS SOBRE LA ESQUIZOFRENIA

**Informe de un Grupo Científico
de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1970

© Organización Mundial de la Salud 1970

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones y Traducción, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN FRANCE

INDICE

	Página
1. Introducción	5
2. Principales orientaciones de las investigaciones biológicas sobre la esquizofrenia	7
2.1 Investigaciones genéticas	7
2.2 Investigaciones bioquímicas	9
2.3 Investigaciones neurofisiológicas y estudio del comportamiento	12
2.4 Investigaciones psicofarmacológicas	15
2.5 Otras investigaciones biológicas	17
3. Planes y métodos de investigación	18
3.1 Principios generales de metodología	18
3.2 Diagnóstico	20
3.3 Métodos de investigación	22
3.4 Estudios longitudinales	24
3.5 Grupos especialmente expuestos y otros grupos de población	25
3.6 Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia	25
4. Formación de los investigadores	29
5. Recomendaciones sobre estudios internacionales en colaboración	30
5.1 Recomendaciones generales	30
5.2 Estudios biológicos sobre la esquizofrenia	31
5.3 Estudios biológicos sobre otros trastornos mentales	36

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS
SOBRE LA ESQUIZOFRENIA**

Ginebra, 13-17 de octubre de 1969

*Miembros * :*

- Dr. F. A. Freyhan, Director of Research, Department of Psychiatry, St Vincent's Hospital and Medical Center of New York, Nueva York, Estados Unidos de América (*Presidente*)
- Dr. G. Garrone, Professeur de psychiatrie, Directeur du Centre psychosocial de l'Université de Genève, Ginebra, Suiza
- Dr. A. Jus, Profesor de Psiquiatría y Director del Departamento de Psiquiatría, Academia de Medicina, Varsovia, Polonia
- Dr. J. Krupinski, Chief Epidemiologist, Mental Health Research Institute, Parkville, Victoria, Australia
- Dr. A. C. Raman, Medical Superintendent, Brown Sequard Hospital, Beau Bassin, Isla de Mauricio (*Vicepresidente*)
- Dr. B. S. S. Rama Rao, Assistant Professor of Biochemistry, All India Institute of Mental Health, Bangalore, India
- Dr. D. Richter, Director, Neuropsychiatric Research Unit, Medical Research Council Laboratories, Carshalton, Surrey, Inglaterra (*Relator*)
- Dr. E. Strömngren, Profesor de Psiquiatría y Director Médico del Hospital Psiquiátrico, Risskov, Dinamarca

Representantes de otras organizaciones :

Asociación Mundial de Psiquiatría :

- Dr. W. L. Rees, Professor of Psychiatry, Medical College of St Bartholomew's Hospital, University of London, Londres, Inglaterra

Federación Mundial para la Salud Mental :

- Dr. R. Tissot, Clinique psychiatrique, Université de Genève, Ginebra, Suiza

Secretaría :

- Dr. B. A. Lebedev, Jefe del Servicio de Salud Mental, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
- Dr. W. Pollin, Chief, Section on Twin and Sibling Studies, National Institute of Mental Health, Bethesda, Md., Estados Unidos de América (*Asesor temporero*)
- Dr. J. K. Wing, Director, Medical Research Council Social Psychiatry Unit, Institute of Psychiatry, Londres, Inglaterra (*Asesor temporero*)

* No pudo asistir a la reunión : Profesor A. V. Sneznevskij, Director del Instituto de Psiquiatría, Academia de Ciencias Médicas, Moscú, URSS.

INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS SOBRE LA ESQUIZOFRENIA

Informe de un Grupo Científico de la OMS

1. INTRODUCCION

Del 13 al 17 de octubre de 1969 se reunió en Ginebra un Grupo Científico de la OMS de Investigaciones Biológicas sobre la Esquizofrenia. El Dr. L. Verhoestraete, Director de la División de Protección y Fomento de la Salud, abrió la reunión en nombre del Director General.

El primer Grupo Científico de la OMS de Investigaciones sobre Salud Mental, reunido en 1964, subrayó la falta de datos precisos sobre etiología y patogenia de los trastornos mentales. De conformidad con las recomendaciones de dicho grupo, la OMS estableció dos programas de investigación: uno sobre diagnóstico, clasificación, estadística y epidemiología de los trastornos mentales, y otro sobre psiquiatría biológica.

En el cuadro del primer programa la OMS ha organizado una serie de seminarios internacionales anuales sobre diagnóstico, clasificación y estudio estadístico de los trastornos mentales; el primero de ellos, celebrado en 1965, estuvo dedicado esencialmente a la esquizofrenia. En 1965 se inició un Estudio Piloto Internacional sobre la esquizofrenia en el que colaboran centros de investigación de nueve países.

Entre 1965 y 1968 se reunieron cuatro grupos científicos que se ocuparon, respectivamente, de las investigaciones genéticas en psiquiatría,¹ las investigaciones neurofisiológicas y el estudio de la conducta en psiquiatría,² las investigaciones de psicofarmacología,³ y la bioquímica de los trastornos mentales.⁴ De conformidad con las recomendaciones formuladas por esos grupos científicos, la OMS ha establecido una red de centros de referencia internacionales y regionales sobre psicofarmacología y ha iniciado diversos proyectos de investigación, entre ellos un estudio de los grupos especialmente expuestos a los trastornos mentales y un análisis de los efectos de la malnutrición en el desarrollo intelectual y la maduración afectiva. También se han examinado detenidamente los problemas de

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, N° 346.

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 381.

³ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, N° 371.

⁴ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1969, N° 427.

metodología planteados por la investigación psiquiátrica, especialmente por la de carácter psicofarmacológico.

Tras una primera etapa de desarrollo relativamente independiente de los dos programas de investigación, la OMS consideró oportuno determinar hasta qué punto era posible aplicar métodos biológicos de investigación al estudio colectivo de ciertos trastornos mentales y, por otra parte, evaluar las posibilidades de aplicar métodos de investigación epidemiológica a los estudios biológicos en psiquiatría. En el presente informe se examinan ambas posibilidades.

En diferentes partes del mundo se han celebrado numerosas reuniones para tratar de las investigaciones biológicas o de otro tipo sobre la esquizofrenia. La bibliografía es ya muy abundante y el problema sigue siendo objeto de investigaciones intensivas. En el presente informe se examinan diversos aspectos de esas investigaciones y se exponen los principales métodos genéticos, neurofisiológicos, psicofarmacológicos y bioquímicos cuya aplicación al estudio de la esquizofrenia parece prometedora. En general, las investigaciones biológicas sobre los trastornos esquizofrénicos tienen por fin aclarar el problema de la etiología, explicar los mecanismos de aparición y transformación de los síntomas, evaluar la gravedad de los casos, observar la reacción al tratamiento y predecir el curso y la terminación de la enfermedad. En el informe se indica también la medida en que los trabajos anteriores han contribuido a enriquecer nuestros conocimientos sobre la etiología, la prevención, el tratamiento y el pronóstico de diversos subgrupos de la esquizofrenia, y se recomiendan temas de investigación que podrían revelarse fructíferos en el porvenir.

Uno de los principales obstáculos con que tropiezan estas investigaciones reside en que la esquizofrenia no es una entidad bien definida y adopta formas muy diferentes. El propio término «esquizofrenia» se presta a diferentes interpretaciones según el psiquiatra o la escuela psiquiátrica que lo utilice. Sin embargo, el Estudio Piloto Internacional de la OMS sobre la Esquizofrenia demuestra que investigadores de diferente formación clínica pueden colaborar en la recogida de datos normalizados acerca de pacientes esquizofrénicos, sin abandonar por ello sus propios puntos de vista. Los métodos utilizados en dicho estudio, así como la experiencia adquirida por los investigadores de los nueve centros que participan en el mismo, podrían contribuir a asegurar el éxito de cualquiera de los programas de estudio recomendados en el presente informe.

En la sección 2 del informe se exponen a grandes rasgos las principales orientaciones de las investigaciones biológicas sobre la esquizofrenia. En la sección 3 se examinan problemas de organización y metodología, y se describe brevemente el Estudio Piloto Internacional como un ejemplo de la manera de resolver algunos de dichos problemas. La sección 4 trata de la formación de investigadores llamados a participar en proyectos internacionales; por último, en la sección 5 se formulan recomendaciones

sobre las cuestiones en que podrían revelarse más útiles las investigaciones biológicas sobre la esquizofrenia, los trastornos de la afectividad y el retraso mental.

2. PRINCIPALES ORIENTACIONES DE LAS INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS SOBRE LA ESQUIZOFRENIA

La entidad nosológica «esquizofrenia» abarca numerosos tipos de comportamiento, síntomas y formas de evolución clínica muy diferentes e incluso antinómicas. Mientras que en el estupor catatónico hay una pronunciada inhibición, en la agresividad paranoide se observa un aumento de la psicomotilidad; por otra parte, en los estados de ruptura con el mundo social, como los que se ven en la «esquizofrenia simple», hay una profunda indiferencia afectiva. Sin embargo, todos esos estados clínicos tan diferentes entre sí han sido englobados en la denominación «esquizofrenia». Por esa razón es preferible utilizar el término «enfermedad esquizofrénica» o hablar de «esquizofrenias» en plural. La clasificación de los fenómenos esquizofrénicos en distintas series de características susceptibles de ser definidas facilita la observación y el análisis en muchos sectores de la investigación biológica y social. Este enfoque, en el que los síntomas, las formas de comportamiento u otros fenómenos biológicos se consideran en su contexto clínico, facilita el estudio de los síndromes específicos y de sus relaciones mutuas.

2.1 Investigaciones genéticas

En los estudios sobre la esquizofrenia se han utilizado diversas técnicas genéticas que se describen brevemente a continuación.

1) El método genealógico, muy utilizado en otros tiempos, ha dado con frecuencia resultados sin interés o incluso engañosos. Los estudios genealógicos tenían generalmente como punto de partida familias en las que se habían observado numerosos casos de trastornos mentales, pero esas acumulaciones eran a menudo arbitrarias o estaban socialmente determinadas; como además solían ser muy heterogéneas, resultaba imposible darles una interpretación genética precisa.

2) Cuando posteriormente se trató de determinar si en la esquizofrenia había una transmisión mendeliana se hizo patente la necesidad de utilizar muestras representativas. Al no poder demostrarse ninguna forma evidente de herencia mendeliana, durante cierto tiempo se utilizó mucho la determinación del «pronóstico empírico», fórmula que ha aportado numerosos datos de interés. En vista de la necesidad de comparar el riesgo calculado de trastornos mentales en el curso de la vida de sujetos seleccionados

con el riesgo correspondiente al conjunto de la población, los genetistas mostraron especial interés por la epidemiología psiquiátrica, interés que fue después compartido por los « ambientalistas ». La interpretación de los resultados se vio dificultada durante cierto tiempo por la tendencia a admitir exclusivamente la acción genética o la acción ambiental, pero poco a poco se ha llegado a la conclusión de que en el estudio de las interacciones de los genes y del medio hay que abandonar toda idea preconcebida.

3) Los estudios sobre la esquizofrenia en parejas aisladas de gemelos han dado lugar a una proporción excesiva de casos concordantes. En consecuencia, se ha llegado a la conclusión de que sólo el estudio de series no seleccionadas de gemelos podía aportar resultados válidos. No obstante, pese a la adopción de ese principio, los resultados de las investigaciones en gemelos son todavía en cierto modo discutibles. Las tasas de concordancia para la esquizofrenia observadas en diferentes series de gemelos presentan variaciones que por ahora no pueden explicarse totalmente. Sin embargo, casi todos los datos disponibles parecen confirmar la existencia de un factor genético en la esquizofrenia, aunque su importancia parece ser menor de lo que se había creído anteriormente. Además, la concordancia de caracteres psíquicos es menos significativa que la concordancia de caracteres físicos, ya que la primera puede obedecer en parte a la influencia del medio. Tienen por ello especial interés los gemelos que se han criado separadamente; sin embargo, el número de casos publicados de ese tipo es demasiado pequeño para poder extraer conclusiones definidas respecto a la esquizofrenia. En la actualidad se admite que las diferencias entre gemelos monocigóticos ofrecen especial interés, ya que son el mejor medio de que disponemos para determinar la influencia de los factores ambientales.

4) El estudio de los niños criados lejos de su familia biológica permite establecer una distinción relativamente precisa entre los efectos de la herencia y los del medio. Los resultados de las primeras investigaciones de ese tipo efectuadas en gran escala han confirmado la importancia de los factores genéticos en la etiología de las afecciones esquizofrénicas.

5) Los estudios cromosómicos no han aportado todavía datos de importancia para las investigaciones sobre la esquizofrenia. Las aberraciones cromosómicas no parecen ser más frecuentes en los esquizofrénicos que en el resto de la población. Ciertamente es que en los sujetos de constitución XXY se encuentra una proporción elevada de trastornos mentales y que algunos autores pretenden que la esquizofrenia es relativamente frecuente en ellos, pero esa afirmación no ha podido confirmarse.

6) Según ciertos informes, la fecundidad de los pacientes esquizofrénicos tiende actualmente a aumentar y a acercarse a los valores normales. Sería interesante confirmar esa observación y, si el resultado es afirmativo, estudiar las causas y consecuencias del fenómeno.

2.2 Investigaciones bioquímicas

Desde hace algunos años la bioquímica ocupa un lugar cada vez más importante en el estudio de las afecciones esquizofrénicas. Esta tendencia se ha visto favorecida por las nuevas hipótesis bioquímicas sobre la génesis de la esquizofrenia y por el reconocimiento gradual de la importancia de los factores genéticos, cuya clave y expresión se hacen como es sabido por mecanismos bioquímicos.

Hipótesis bioquímicas

Muchos de los estudios bioquímicos sobre la esquizofrenia emprendidos en los diez años últimos se han basado en la hipótesis de que la enfermedad podría estar asociada a la presencia de una amina anormal en el sistema nervioso central o de una proteína anormal en el plasma sanguíneo. Ninguna de esas dos posibilidades ha sido confirmada ni refutada por completo.

La hipótesis de la amina se funda en las observaciones relativas a la presencia y la distribución en el sistema nervioso central de aminas químicamente relacionadas con ciertos fármacos psicotomiméticos. En el cerebro se encuentran tres aminas importantes, acompañadas de las enzimas necesarias para su síntesis y su degradación: la dopamina (sustancia precursora de la noradrenalina), la noradrenalina y la serotonina. Estas dos últimas aminas se concentran sobre todo en las regiones cerebrales relacionadas con la afectividad y con la regulación superior del aprendizaje, de la motivación y del comportamiento. Muchos fármacos (v.g., mescalina, dietilamida del ácido lisérgico, dimetiltryptamina y psilocibina) que provocan una rica sintomatología psicótica en ciertos sujetos son derivados *n*-metilados u *o*-metilados de esas tres aminas y, como es sabido, en el organismo pueden producirse tanto la *n*-metilación como la *o*-metilación.

Estas observaciones han permitido formular diversas hipótesis, entre las que cabe destacar: 1) la hipótesis de la catecolamina (producción en el organismo de un metabolito catecolamínico psicotomimético anormal); 2) la hipótesis de la triptamina (producción de un derivado psicotomimético de la triptamina); y 3) la hipótesis de la transmetilación (según la cual el defecto biológico fundamental de la esquizofrenia es un trastorno del proceso de metilación).

Al verificar esas hipótesis se han obtenido los siguientes resultados:

1) De conformidad con la primera hipótesis, ciertos datos hacen pensar que los esquizofrénicos excretan un metabolito catecolamínico anormal (dimetoxifeniletilamina) que no se encuentra en los sujetos normales. Varios grupos de investigadores han confirmado la observación, pero otros no han llegado al mismo resultado. Se ha podido demostrar que existe una relación entre ese fenómeno y la alimentación.

2) Se ha señalado que la excreción de diversas aminas, especialmente de triptamina, aumenta durante la exacerbación de una psicosis esquizofrénica para volver luego a su nivel inicial durante las remisiones. Sin embargo, se ha indicado que esas modificaciones están en relación con factores inespecíficos (por ejemplo, variaciones del régimen de alimentación y del equilibrio nitrogenado).

3) Varios investigadores han señalado que la administración de grandes dosis de metionina, que es la principal fuente de metilo, juntamente con inhibidores de la MAO, produce exacerbaciones en un pequeño número de pacientes esquizofrénicos. La administración de otras sustancias que también aportan metilo ejerce efectos análogos. Sin embargo, no se sabe bien hasta qué punto esas exacerbaciones son o no reacciones tóxicas que se sobreañaden a la psicosis esquizofrénica.

Diversas hipótesis han llevado a investigar la presencia de sustancias anormales en el plasma sanguíneo de los esquizofrénicos. En la mayor parte de esos estudios se trataba de encontrar una proteína anormal que pudiera identificarse por : *a*) sus efectos sobre el comportamiento en animales (por ejemplo, la desorganización de reacciones aprendidas); *b*) sus efectos tóxicos y la aparición de lesiones patológicas después de inyectarla en animales; o *c*) su efecto sobre algún « sistema de prueba » bioquímico, como la relación lactato/piruvato en un medio en el que se han incubado hematíes de pollo con plasma de un paciente. Algunos autores han señalado un aumento de la proporción de macroglobulinas y de otras proteínas en los esquizofrénicos, así como la aparición de síntomas de esquizofrenia en voluntarios a los que se administran esas proteínas, pero otros investigadores no han logrado reproducir esos resultados. Se ha señalado también la existencia de una proteína anormal que, al parecer, altera la permeabilidad de las células nerviosas para las sustancias precursoras de los neurotransmisores; sin embargo, también aquí los datos son contradictorios. Los fenómenos observados quizá dependan de factores ajenos a la esquizofrenia.

Las investigaciones prosiguen por nuevos derroteros y siguen publicándose nuevos hallazgos e hipótesis que exigirán una evaluación crítica apropiada.

Técnicas bioquímicas

La aplicación de la bioquímica al estudio de la esquizofrenia se ha visto estimulada también por la aparición de nuevas técnicas que permiten determinar la concentración de metabolitos en los tejidos y en los humores de los pacientes. A continuación se describen brevemente algunas de las investigaciones bioquímicas que pueden realizarse según el tipo de información que se desee obtener.

1) *Determinación de las concentraciones estáticas de metabolitos en los tejidos y humores orgánicos.* Entre los metabolitos que pueden estudiarse figuran los iones inorgánicos, los oligoelementos, las vitaminas y muchos compuestos relacionados con el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas. También puede medirse la actividad enzimática. Las determinaciones se efectúan generalmente en muestras de orina, suero sanguíneo, células hemáticas, saliva, sudor, secreción sebácea y líquido cefalorraquídeo. Por lo general no se puede disponer de biopsias de tejido cerebral, aunque han sido utilizadas en algunos casos particulares. A veces puede ser conveniente congelar las muestras y enviarlas a centros en los que puedan practicarse investigaciones especiales.

La importancia que puede concederse a una observación experimental aislada, por ejemplo sobre el nivel de un metabolito en el plasma, no depende sólo de la validez del método sino también de las variaciones que puede experimentar la concentración del metabolito en el sujeto según los momentos. Por lo general se requiere un estudio preliminar para obtener esos datos antes de emprender la investigación en una serie experimental.

2) *Estudios necrópsicos.* Las posibilidades de examinar material reciente de autopsia varían mucho de unos países a otros, y es éste uno de los sectores en los que puede ser útil la cooperación internacional. En algunos países, la legislación es relativamente favorable y a veces se puede obtener tejido cerebral poco después de la muerte. Las muestras congeladas a muy baja temperatura pueden transportarse por avión a grandes distancias.

Las investigaciones de material necrópsico reciente suelen ser lentas y difíciles de organizar. En general, lo mejor es realizarlas en centros donde ya se utilizan las técnicas especiales necesarias con otros fines y, en consecuencia, puede hacerse uso de ellas en cualquier momento. Además de identificar los compuestos existentes en las glándulas endocrinas y en otros órganos, convendría realizar nuevos estudios sobre las concentraciones de metabolitos (por ejemplo, aminas biógenas) y sobre la actividad enzimática en determinadas regiones del cerebro. Actualmente se dispone de nuevos métodos histoquímicos que podrían aplicarse a estos estudios, entre ellos el examen combinado por medio del microscopio óptico y del microscopio electrónico y el empleo de técnicas de fluorescencia.

3) *Pruebas de sobrecarga.* Es posible estudiar *in vivo* el funcionamiento de un sistema metabólico mediante pruebas de sobrecarga, consistentes en determinar las modificaciones que sobrevienen después de administrar una dosis de prueba de un metabolito. Este procedimiento proporciona más datos que la determinación de los niveles estáticos, pero requiere la

presencia del sujeto durante cierto periodo de tiempo. Entre las pruebas más utilizadas figuran las sobrecargas de glucosa y de triptófano.

4) *Técnicas radioisotópicas.* Los compuestos marcados con radioisótopos son cada vez más fáciles de obtener y pueden utilizarse para determinar *in vivo* la renovación de los metabolitos, su velocidad de transporte, las tasas de secreción hormonal, etc. Una de sus aplicaciones más útiles es la determinación del volumen de líquidos en los tejidos por el método de dilución de isótopos. El empleo de metabolitos marcados en determinadas posiciones (por ejemplo, el 5-hidroxi[carboxi-¹⁴C]triptófano) permite estudiar aspectos especiales del metabolismo. La aplicación de esas técnicas al estudio de las enfermedades mentales ha sido posible merced a la existencia de contadores suficientemente sensibles para medir cantidades mínimas de radioisótopos, lo que permite administrar dosis inocuas.

5) *Efectos de las hormonas y los medicamentos.* Pueden obtenerse datos útiles mediante la determinación de las modificaciones metabólicas producidas por ciertos medicamentos (por ejemplo, reserpina e inhibidores de la monoaminoxidasa). En el tratamiento con fenotiacinas tiene interés la concentración del propio medicamento en los tejidos y humores orgánicos. Es asimismo importante la investigación bioquímica sobre los mecanismos básicos de acción de las sustancias psicomiméticas y de otros fármacos. Existen relaciones interesantes, que podrían estudiarse más a fondo, entre las sustancias neurolépticas y psicodislépticas (alucinógenos) de empleo usual.

Pueden obtenerse nuevos datos mediante el empleo de inhibidores específicos de enzimas que, al bloquear ciertas vías metabólicas, modifican las concentraciones de metabolitos. Los efectos de ciertos factores endocrinos como la insulina y las hormonas tiroideas son asimismo interesantes, como lo son también los efectos de la administración de ciertos aminoácidos (por ejemplo, metionina) que influyen en el psiquismo.

2.3 Investigaciones neurofisiológicas y estudio del comportamiento

Los estudios neurofisiológicos y del comportamiento tienen por principal cometido analizar los mecanismos básicos de los trastornos psicopatológicos y sólo indirectamente se relacionan con la etiología. Los primeros trabajos realizados en esta esfera versaron sobre el análisis de los estímulos y de las respuestas, pero en la actualidad se tiende a estudiar también los mecanismos centrales tales como la memoria y la capacidad de evocación.

Los estudios realizados en el animal han proporcionado abundantes datos sobre las funciones del sistema reticular activador y del sistema límbico (o «cerebro visceral»), datos que han servido de base para

elaborar cierto número de hipótesis respecto a la esquizofrenia. Se ha pensado, por ejemplo, que algunos esquizofrénicos se encuentran en un estado de hipervigilancia como consecuencia de una disfunción del sistema reticular y que ese estado puede modificarse por medio de ciertos medicamentos tranquilizantes. Se ha señalado asimismo la posibilidad de que el sistema reticular activador constituya la base de las alteraciones del comportamiento y de los fenómenos subjetivos observados en los casos de privación, sobrecarga o deformación sensoriales y que son análogos a ciertos síntomas de la esquizofrenia.

Estudio de los mecanismos de alerta

Las hipótesis relativas a los mecanismos de alerta han sido también el punto de partida de investigaciones sobre los esquizofrénicos. Así, por ejemplo, desde hace tiempo se sabe que las reacciones autonómicas se exageran en la esquizofrenia aguda y adoptan aspectos análogos a las que se observan en los sujetos muy angustiados. En los esquizofrénicos inveterados se ha comprobado la existencia de un estado de hipervigilancia, que se manifiesta por un alto nivel de conductibilidad cutánea, pulso rápido, umbral de sedación elevado, escasa variabilidad del EEG, bajo umbral de fusión de dos estímulos consecutivos (acústicos o luminosos) y mejoría del comportamiento tras la inyección de amobarbital sódico. Se ha observado asimismo que en ciertos tipos de esquizofrenia crónica la hipervigilancia se halla estrechamente vinculada a un alejamiento del mundo.

Sería muy conveniente repetir esos estudios utilizando técnicas precisas de medición en condiciones ambientales normalizadas, y tratar de relacionar las observaciones realizadas con los diversos síndromes clínicos y con la evolución de los trastornos esquizofrénicos. Otras cuestiones importantes que requieren nuevas investigaciones son la influencia de los fármacos y la posible relación de las concentraciones elevadas de ciertas sustancias como las monoaminas, los corticosteroides o los metabolitos anormales con los diversos estados de vigilancia.

Electroencefalografía

Gran parte de los trabajos realizados sobre anomalías electroencefalográficas en los esquizofrénicos están falseados por la imprecisión de los diagnósticos, por la falta de criterios definidos acerca de lo que debe considerarse anómalo y por haberse tenido en cuenta la influencia de los diversos tipos de tratamiento biológico. Aunque hasta ahora no se ha podido demostrar que las anomalías del EEG sean más frecuentes en los trastornos esquizofrénicos, convendría realizar nuevos estudios en pacientes no tratados, especialmente sobre la función del lóbulo temporal. Hay además ciertos indicios de que las características del EEG en estado de

vigilia pueden estar relacionadas con la evolución de la enfermedad : el ritmo regular y lento sería un signo de mal pronóstico y el ritmo irregular entrañaría un pronóstico favorable. Los análisis cuantitativos del EEG por medio de un ordenador pueden revelarse útiles para evaluar el efecto de los medicamentos en el tratamiento de la esquizofrenia. La técnica de los potenciales evocados no ha sido todavía aprovechada como merece para el estudio de los trastornos esquizofrénicos. También los estudios telemétricos podrían dar resultados interesantes.

Condicionamiento

Los métodos de condicionamiento han permitido obtener descripciones penetrantes y detalladas del comportamiento de los esquizofrénicos en condiciones de laboratorio. Ciertos datos relativos a perturbaciones de los reflejos condicionados se han podido poner así en correlación con las variaciones del cuadro clínico. Los primeros estudios sobre la actividad nerviosa superior han permitido establecer útiles conceptos generales, pero hoy se requiere una precisión mucho mayor para aprovechar los complejos datos que proporciona la moderna electroneurofisiología acerca de diversas estructuras encefálicas. Las terapéuticas conductistas, consideradas en la actualidad como formas de psicoterapia, han sido elaboradas a partir de técnicas de condicionamiento, de las cuales las más prometedoras para el tratamiento de enfermos esquizofrénicos son las de condicionamiento operante.

El registro poligráfico permite estudiar las relaciones existentes entre las respuestas motrices, autonómicas y centrales a un estímulo. Convendría estudiar más a fondo la observación según la cual el pronóstico es relativamente favorable en los pacientes que presentan una disminución de la respuesta motriz y un aumento de la respuesta autonómica a un estímulo. Algunos de esos pacientes parecen presentar asimismo un deficiente condicionamiento central de la reacción de alerta. Otra observación interesante es la de que algunos pacientes esquizofrénicos se habitúan a los estímulos más lentamente que los no esquizofrénicos.

El estudio de los reflejos condicionados puede contribuir a establecer criterios objetivos para evaluar la naturaleza de las remisiones y establecer el pronóstico de los trastornos esquizofrénicos. Sin embargo, son escasos los estudios sistemáticos realizados en esta esfera.

Estudios sobre el sueño

La observación de que la privación de sueño puede originar síntomas psicóticos en sujetos normales ha llevado al estudio del sueño en los esquizofrénicos. La única conclusión aceptada es que en algunos sujetos esquizofrénicos el sueño es menos profundo que en los no esquizofrénicos; sin embargo, hay algunos otros resultados que se deberían investigar

más a fondo. Por ejemplo, se ha indicado que la fase paradójica del sueño está aumentada en los casos límite de esquizofrenia y que los pacientes esquizofrénicos privados de la fase paradójica, con o sin movimientos oculares rápidos, no presentan el fenómeno usual de rebote.

El valor de todos esos estudios sería mayor si se controlaran los síntomas clínicos, la fase de la enfermedad, las condiciones de observación y el tratamiento medicamentoso o de otra naturaleza.

2.4 Investigaciones psicofarmacológicas

La psicofarmacología utiliza los métodos de la farmacología, de la fisiología, de la bioquímica y de otras ciencias biomédicas. La contribución de la psicofarmacología clínica a las investigaciones sobre la esquizofrenia consiste en evaluar la eficacia clínica de los medicamentos y la utilidad de los mecanismos farmacológicos para verificar las teorías sobre la etiología de los trastornos esquizofrénicos.

En el estado actual de nuestros conocimientos, la mejor manera de evaluar la eficacia clínica de un medicamento en la terapéutica de los trastornos esquizofrénicos es precisar en qué medida modifica los síntomas y los síndromes. Por lo tanto, no es posible expresar los efectos clínicos más que en función de la sintomatología y del comportamiento social. La administración de sustancias neurolépticas constituye actualmente el tratamiento de elección de la esquizofrenia y es de esperar que la experiencia adquirida en todo el mundo con esta terapéutica proporcione datos abundantes sobre las variaciones de la epidemiología clínica de la enfermedad en los quince años últimos.

Sin embargo, aunque la bibliografía disponible es amplia y detallada, sigue habiendo considerables discrepancias en las observaciones y opiniones respecto a la acción y la eficacia de los medicamentos en los trastornos esquizofrénicos. Conviene, pues, prestar atención a los problemas y lagunas que todavía persisten en este sector a pesar del continuo perfeccionamiento de los métodos de investigación y de análisis de datos. A continuación se indican algunos de los principales problemas pendientes :

1) En primer lugar, es indispensable vigilar estrechamente el empleo de los medicamentos. Se calcula que el 20 % de los pacientes internados y el 40-50 % de los enfermos ambulatorios no toman los medicamentos de la manera prescrita o no los toman en absoluto o los combinan por su cuenta con otros medicamentos. Mientras no pueda garantizarse que los enfermos siguen el tratamiento quimioterápico prescrito, toda evaluación clínica será inevitablemente presuntiva. La vigilancia es indispensable en el caso del tratamiento con litio, recientemente introducido, por las complicaciones que puede originar la toxicidad, que a su vez depende de la dosis. Sin embargo, la vigilancia presta también otros servicios;

por ejemplo, permite identificar diferentes tipos de metabolismo de los medicamentos que explican las variaciones de la respuesta al tratamiento. Un mejor conocimiento de la interacción entre los medicamentos y las diferencias constitucionales individuales contribuirá sin duda a aclarar esas variaciones.

La vigilancia farmacológica permitirá, además, determinar los efectos de los medicamentos en relación con las modificaciones y fluctuaciones de la psicopatología. Del mismo modo que las dosis de insulina y de digital administradas respectivamente para tratar la diabetes y la insuficiencia cardíaca han de adaptarse a la gravedad del caso, las dosis de medicamentos psicoactivos se han de ajustar en función de los efectos nocivos que hayan podido observarse y de las variaciones del estado patológico y del comportamiento social del enfermo.

2) La definición de los objetivos terapéuticos constituye otro problema importante. Como la esquizofrenia es un conjunto de enfermedades de etiología desconocida, resulta inadecuado emplear expresiones tales como medicamentos «antiesquizofrénicos» que podrían incitar a los médicos a utilizar la quimioterapia en todos sus pacientes esquizofrénicos. El concepto de «síntoma diana» ha sido muy usado para elegir el tipo de tratamiento medicamentoso. La investigación de la acción de los medicamentos sobre esos síntomas contribuirá a mejorar los conocimientos sobre la psicopatología de la esquizofrenia.

En la actualidad, a la mayor parte de los esquizofrénicos se les mantiene sometidos a tratamiento medicamentoso durante largo tiempo, incluso indefinidamente, sin tener en cuenta las formas de comienzo y de evolución de su enfermedad. La quimioterapia prolongada puede utilizarse para tratar síntomas persistentes o, en los pacientes que no presentan síntomas, para prevenir futuros episodios psicóticos; ahora bien, importa establecer una clara distinción entre ambos casos. El tratamiento con litio de los trastornos periódicos del estado de ánimo tiene a la vez fines terapéuticos y preventivos. Los esquizofrénicos han sido clasificados en subgrupos desde el punto de vista de la periodicidad de sus síntomas y un tratamiento prolongado que haga caso omiso de esa periodicidad puede oscurecer la naturaleza de las manifestaciones clínicas.

3) Seguimos sin saber en qué tipos de enfermos esquizofrénicos no se debe utilizar la quimioterapia. Los enfermos en los que el tratamiento fracasa se clasifican como casos refractarios o rebeldes al tratamiento, lo que parece implicar que un nuevo medicamento puede resultar eficaz en casos en que otros han fracasado. Desde hace muchos años se viene siguiendo el procedimiento de reemplazar sistemáticamente un compuesto neuroléptico por otro. Ahora bien, si los neurolépticos tienen especificidad sindrómica, no parece probable que todos los pacientes esquizofrénicos puedan beneficiarse del tratamiento neuroléptico; incluso es más probable

que empeore el estado de ciertos pacientes con determinadas características. Importa pues saber si la falta de respuesta al tratamiento no puede deberse a un estado psicopatológico que por ahora resultaría refractario a la quimioterapia.

4) Es necesario investigar los posibles efectos selectivos de los compuestos neurolépticos. Es probable que los neurolépticos (y, por lo que a esto se refiere, otros medicamentos psicotropos como los antidepresivos) actúen específicamente sobre ciertas constelaciones de síntomas, por lo que convendría emprender estudios para demostrar esas propiedades de selectividad y especificidad.

5) Al evaluar los efectos de los medicamentos se han estudiado mucho las modificaciones de los síntomas, pero se ha prestado escasa atención a la manera en que el paciente se comporta en la sociedad. El tratamiento moderno de muchos trastornos de etiología desconocida tiene por objetivo el restablecimiento pleno de la capacidad funcional y lo mismo puede decirse de la finalidad de la quimioterapia en los trastornos esquizofrénicos. El restablecimiento de la función es un éxito terapéutico indiscutible, independientemente que se conozca o no la etiología del trastorno. Sin embargo, los sistemas propuestos para determinar la capacidad socio-funcional mediante escalas normalizadas todavía no han sido ensayados desde el punto de vista de sus aplicaciones en estudios internacionales comparativos. El perfeccionamiento de esos sistemas facilitaría mucho la evaluación longitudinal de la eficacia de los tratamientos medicamentosos.

Los grupos de problemas señalados deben recibir la máxima prioridad si se quiere que la psicofarmacología clínica aporte una contribución importante a las investigaciones sobre la esquizofrenia. Para ello habrá que formular hipótesis en las que se tenga en cuenta la complejidad de la esquizofrenia y esas hipótesis sólo podrán surgir si la investigación psicofarmacológica deja de basarse en proyectos aislados y se orienta hacia los estudios en colaboración organizados a escala internacional. (En la página 25 se mencionan de nuevo algunos de esos problemas en relación con el Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia.)

2.5 Otras investigaciones biológicas

Características constitucionales

La constitución de un individuo es la suma de sus características morfológicas, psicológicas y fisiológicas, todas las cuales están determinadas por la interacción de la herencia y del medio.

Las características físicas son más fáciles de medir con exactitud que las demás características constitucionales y constituyen un cómodo punto de partida para estudiar las correlaciones entre diversos aspectos

de la constitución humana, inclusive la propensión a ciertas enfermedades como la esquizofrenia. Para determinar las características físicas se han utilizado muchos métodos, entre ellos la somatotipia, el análisis factorial de las medidas corporales, la evaluación del desarrollo relativo de los tejidos (muscular, adiposo y óseo) y la determinación de las proporciones de elementos masculinos y femeninos del cuerpo (androgenia).

Recientes estudios realizados por todos esos métodos han demostrado que el 80 % de las variaciones de la constitución física humana puede atribuirse a tres factores : la talla, la morfología y la androgenia. Actualmente es posible determinar esos factores mediante cuatro medidas corporales (estatura, diámetro transversal torácico, diámetro biacromial y diámetro bicrestal) y expresarlos en forma de índices.

Parece existir una relación entre el tipo físico y la predisposición a la esquizofrenia, la forma en que ésta se manifiesta, la edad en que aparece y el curso que sigue.

Es necesario estudiar más a fondo esas relaciones en grupos de enfermos de diferentes partes del mundo e investigar las correlaciones que puedan existir entre diversos aspectos de la esquizofrenia y ciertos caracteres constitucionales como la talla y la androgenia.

Otros sectores de investigación

Las investigaciones biológicas sobre la esquizofrenia comprenden también estudios neuropatológicos basados en el empleo de modernas técnicas de histología y de microscopia electrónica, así como estudios sobre otros factores constitucionales como los grupos sanguíneos, las características cardiovasculares, las anomalías de los leucocitos y los procesos inmunológicos. Convendrá además proseguir las investigaciones encaminadas a encontrar una explicación biológica a los conocidos efectos de la edad y el sexo sobre el curso y las manifestaciones clínicas de diferentes formas de esquizofrenia.

3. PLANES Y METODOS DE INVESTIGACION

3.1 Principios generales de metodología

Los frecuentes resultados contradictorios de los primeros estudios biológicos sobre la esquizofrenia, así como la imposibilidad de reproducir algunos de los resultados obtenidos, permiten establecer ciertos principios generales de metodología. Aun reconociendo que no todos ellos resultarán igualmente aplicables a cada tipo de estudio, el Grupo aconseja que antes de iniciar una investigación se examinen con toda atención los siguientes puntos.

1) En primer lugar, es esencial disponer, por cada paciente estudiado, no sólo de un diagnóstico nosológico sino también de una descripción detallada y cuantitativa de su estado clínico, con indicación de los síntomas psicopatológicos y de otros aspectos más generales del comportamiento. Es evidentemente necesario definir con precisión : *a)* el estado clínico actual del paciente, *b)* el curso de su enfermedad, y *c)* los numerosos factores que, además del trastorno psíquico, pueden influir en su estado actual : régimen alimenticio, medicación, actividad, etc. Convendría expresar cuantitativamente el estado del sujeto basándose en las diferentes rúbricas de un protocolo de evaluación. El protocolo para el examen del estado actual empleado en el Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia y descrito en la sección 3.6 puede servir de ejemplo a este respecto y podría ser utilizado por los centros que colaboraran en un programa internacional coordinado de estudios biológicos. Si el análisis de los datos recogidos en el Estudio Piloto Internacional demuestra que dicho protocolo, así como otros preparados con el mismo fin, dan resultados satisfactorios, el sistema adoptado internacionalmente para medir una serie sumamente difícil de fenómenos clínicos, con el trabajo de formación y la experiencia que ello requiere, merecerá ser considerado como un recurso valiosísimo de investigación y deberá estudiarse cuidadosamente la posibilidad de emplearlo en los estudios biológicos.

2) Aunque no es posible abarcar todas las variables, deberá hacerse todo lo posible por controlar y/o medir o determinar proporcionalmente los factores que ejercen una influencia conocida sobre los sistemas biológicos considerados en las hipótesis actuales sobre la esquizofrenia. Es natural que se evalúe el estado clínico del paciente, pero además habrá que tener en cuenta otros factores que afectan a esos sistemas biológicos, especialmente los siguientes :

- a)* medicamentos tomados anteriormente y en la actualidad;
- b)* otros tratamientos a que haya sido sometido el paciente;
- c)* antecedentes médicos del sujeto (convendría efectuar un examen médico completo y anotar todos los resultados y diagnósticos no psiquiátricos);
- d)* el régimen alimentario, el balance nitrogenado y las variaciones de peso del enfermo (siempre que sea posible, deberá determinarse el peso periódica y frecuentemente);
- e)* consumo de estimulantes corrientes (café, té y tabaco);
- f)* grado de actividad del enfermo;
- g)* factores sociales y otras influencias del medio; y
- h)* ciclos biológicos del paciente (por ejemplo, el sueño).

El control o la medición de esos factores plantea problemas complejos, algunos de los cuales —por ejemplo, la vigilancia de la administración

de medicamentos— se estudian en otras secciones de este informe. Si se organiza un estudio en colaboración, habrá que llegar a un acuerdo respecto a los métodos que se utilizarán para el control y las mediciones, así como sobre los diferentes grupos de pacientes (por ejemplo, hospitalizados y ambulatorios).

3) En la actualidad no es posible señalar ningún aspecto de la esquizofrenia en el que las investigaciones parezcan más prometedoras que en otros. Conviene pues dar una base amplia a las investigaciones biológicas sobre la esquizofrenia de modo que comprendan estudios neurofisiológicos, bioquímicos, psicofarmacológicos, genéticos, etc. Es posible obtener informaciones significativas reuniendo y ordenando los datos de diversas fuentes mediante técnicas de correlación, análisis de conjuntos, análisis de múltiples variables, etc.

4) Los resultados negativos claros y terminantes son tan importantes como los positivos para mejorar los conocimientos sobre la esquizofrenia.

5) Las técnicas estadísticas deben recibir una atención tan cuidadosa como las biológicas o las de estudio del comportamiento. Ciertas escalas pueden facilitar mejor que otras el estudio de las correlaciones. Deberá preverse la necesidad de estudiar datos incompletos, ya que habrá pocas variables respecto a las cuales puedan obtenerse datos en todos los centros o en todos los pacientes. El sistema adoptado debe permitir comprobar sencilla y rápidamente hipótesis que comprendan una o dos variables y prestarse también a análisis más complejos, factoriales y de conjuntos. Una gran masa de datos de fuentes multidisciplinarias y relativos a poblaciones numerosas puede resultar abrumadora para un equipo de investigación que no haya previsto la posibilidad de efectuar periódicamente la reducción y el análisis de los datos.

6) Importa que los equipos de todos los centros que participen en un estudio en colaboración sean igualmente estrictos en la aplicación de los métodos. En el registro central no deberán figurar más que los datos recogidos por métodos. En los estudios en colaboración sólo deben participar los centros capaces de cooperar en las actividades de formación y normalización que se requieran.

7) Los métodos biológicos y estadísticos utilizados deben facilitar la revisión periódica de las técnicas y el análisis de los datos, de modo que sea posible introducir las modificaciones que se impongan sin necesidad de desechar los datos recogidos con anterioridad.

3.2 Diagnóstico

El hecho de que en los estudios biológicos sobre la esquizofrenia se hayan obtenido algunos resultados que la investigación ulterior no ha podido confirmar se debe en parte a haber aplicado las técnicas en enfermos

respecto a las cuales no se poseía suficiente información diagnóstica. En el presente informe no se examinarán cuestiones tales como la realidad del concepto de «esquizofrenia», los límites de la «esquizofrenia» o el hecho de que la enfermedad comprenda uno o varios síndromes secundarios. Lo esencial es definir adecuadamente el estado del paciente, cosa que puede hacerse de diversas maneras. Suponiendo que sea posible obtener una descripción precisa y detallada del comportamiento del paciente y de su estado actual, así como de las modificaciones de esos factores durante un periodo de tiempo determinado, sería innecesario exigir a los diferentes investigadores que adoptaran una clasificación diagnóstica rigurosamente idéntica. Lo verdaderamente importante es que los investigadores que trabajan en diferentes centros lleguen a la conclusión empírica de que, pese a sus divergencias en el plano teórico, pueden aplicar los mismos procedimientos de medición clínica y obtener así resultados cuantitativos análogos acerca de determinados aspectos del estado actual de un paciente, tales como la logorrea, la agitación, las ideas delirantes y las alucinaciones. Si se dispone de un número suficiente de índices fidedignos de ese tipo, pueden investigarse las correlaciones entre síntomas o síndromes individuales y datos biológicos. El acuerdo respecto a un sistema de diagnóstico clínico podrá considerarse entonces más como una meta que como una condición previa para la realización de estudios bioquímicos colectivos sobre la esquizofrenia.

También puede abordarse el problema del diagnóstico como un problema de delimitación; se trata entonces de decidir de común acuerdo los límites más allá de los cuales no se aplicará el diagnóstico de esquizofrenia. (Se da por supuesto que hay un grupo de pacientes esquizofrénicos que serían diagnosticados de la misma manera por los psiquiatras de todo el mundo.) Si se utiliza ese procedimiento para seleccionar a los sujetos que han de ser sometidos a estudios biológicos habrá que reunir un grupo de psiquiatras de diferentes criterios y formación, y elegir sólo a aquellos pacientes en cuyo diagnóstico estén unánimemente de acuerdo todos los miembros del grupo. Un criterio análogo —la unanimidad respecto a la ausencia de psicosis— permite formar un grupo testigo apropiado. Este procedimiento tiene el inconveniente de que los criterios de inclusión y exclusión pueden no ser claros y también el de que quedan excluidos ciertos subgrupos quizá importantes.

Hay otros procedimientos de investigación para los que no se requiere la unanimidad en el diagnóstico. Si el juicio clínico de un grupo de psiquiatras encargados del diagnóstico puede ser expresado cuantitativamente —por ejemplo, si la probabilidad de esquizofrenia se graduara en una escala de 7 puntos, desde 1 (decididamente no esquizofrénico) hasta 7 (decididamente esquizofrénico)— y si las otras variables pudieran ser asimismo expresadas cuantitativamente, el análisis de correlaciones podría revelar relaciones significativas aunque los pacientes representaran

toda una gama de matices diagnósticos en vez de un grupo perfectamente homogéneo. Hay muchos problemas en los que la existencia de un grupo heterogéneo, con amplias variaciones, hace que la probabilidad de encontrar relaciones sea mayor de lo que sería si se estudiara una población totalmente homogénea. Hay otros problemas, sin embargo, en los que el estudio de pacientes con grandes semejanzas en lo que se refiere a la evolución y al estado clínico ofrece las máximas posibilidades de descubrir relaciones interesantes.

3.3 Métodos de investigación

Análisis estadístico de grupos homogéneos

El método más utilizado es la comparación estadística de grupos de esquizofrénicos y la comparación de esos grupos con grupos testigo. Esta técnica permite determinar los rasgos característicos de un grupo homogéneo respecto de una variable dada, pero no es aplicable a un grupo heterogéneo. La elección de los testigos es tan importante como la elección de los pacientes, ya que han de estar equiparados respecto a todos los factores controlables que puedan influir en la característica que se investiga. Además de la edad y el sexo, en general conviene equiparar también el régimen de alimentación, el ejercicio, la medicación, las infecciones concomitantes, las situaciones de *stress* y la « hospitalización ». Las diferencias en el ritmo diurno, las parasitosis, los tratamientos medicamentosos anteriores y muchas otras variables pueden introducir artefactos.

Hay que insistir en que un resultado aparentemente negativo (ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre el grupo experimental y el grupo testigo) no carece necesariamente de valor. Una mayor desviación típica en el grupo experimental puede ser interesante por revelar un mayor grado de variación individual. Cuando hay valores individuales que difieren de la media en varias desviaciones típicas habrá que sospechar que el grupo es heterogéneo y hacer un estudio especial de los sujetos que se apartan mucho de la media.

Como es sabido, diversos estados patológicos pueden originar psicosis esquizofrenoides; algunos de esos trastornos se clasificaban antes en subgrupos de la llamada enfermedad esquizofrénica. Aunque un grupo de esquizofrénicos sea homogéneo respecto a los caracteres clínicos utilizados como criterios de diagnóstico, no puede darse por supuesto que los factores causales básicos sean idénticos en todos los casos. En realidad, algunos investigadores creen que la esquizofrenia no es una entidad nosológica homogénea y que la definición de nuevos subgrupos debería ser un objetivo importante de las futuras investigaciones. Entre los subgrupos que ya han sido propuestos hay una forma de « esquizo-

frenia reumática » y una « esquizofrenia postencefalítica ». La relación recientemente descubierta entre la aparición de una esquizofrenia durante el embarazo y la falta de descendencia masculina ha hecho pensar en la existencia de un nuevo subgrupo de « esquizofrenia puerperal » que podría atribuirse a una interacción específica de tipo hormonal o alérgico entre la madre y el feto. También se sabe que ciertas formas de malnutrición y diversas intoxicaciones provocan psicosis esquizofrenoides.

En algunos pacientes esquizofrénicos la intensidad de la psicosis parece variar, agravándose a veces y atenuándose otras. También aquí son interesantes las alteraciones metabólicas, pese a que su significación no está clara. No se sabe hasta qué punto prosigue durante los periodos de atenuación el hipotético « proceso esquizofrénico » subyacente, como tampoco se conocen los fenómenos biológicos correspondientes suponiendo que los haya.

En la mayor parte de los pacientes, el cuadro clínico experimenta con el tiempo considerables modificaciones : el caso agudo inicial ofrece un cuadro muy distinto del que presenta el mismo enfermo en remisión o del que presenta un esquizofrénico inveterado. Es además probable que esas modificaciones se reflejen en el metabolismo. En las investigaciones encaminadas a descubrir factores causales convendría pues utilizar enfermos recientes que todavía no hayan sido sometidos a tratamiento medicamentoso o de otro tipo. Ciertamente es que hay otras características constitucionales, como las que dependen principalmente de factores genéticos, que probablemente no se modifican apenas por el tratamiento; así pues para estudiar esas características pueden utilizarse enfermos crónicos, que siempre resultan más fáciles de encontrar.

Análisis estadístico de grupos heterogéneos

Además de la comparación de grupos homogéneos puede utilizarse otro método, consistente en obtener gran número de datos procedentes de estudios multidisciplinarios realizados por diferentes investigadores en un mismo grupo heterogéneo que comprenda desde sujetos normales hasta esquizofrénicos. Una vez reunidos los datos expresados en forma cuantitativa, pueden utilizarse las técnicas de investigación de correlaciones y el análisis de variables múltiples para poner de manifiesto relaciones significativas entre dos variables o dos grupos de variables afines. Si la heterogeneidad de las poblaciones puede expresarse cuantitativamente, la probabilidad de obtener correlaciones significativas aumenta en vez de disminuir. El procedimiento resulta especialmente apropiado cuando es difícil encontrar una hipótesis inicial prometedora y es posible reunir datos sobre un gran número de pacientes estudiados con las mismas técnicas de investigación, y también es fácilmente aplicable a los estudios

longitudinales en los que las variaciones en el curso del tiempo pueden llegar a ser una de las muchas variables que se consideren.

3.4 Estudios longitudinales

En muchos estudios biológicos sobre problemas psiquiátricos la interpretación de los resultados se ha visto dificultada por haberse limitado la investigación a un periodo de tiempo demasiado breve. En esos casos no se puede saber si los resultados obtenidos están en correlación con el proceso morboso fundamental o si obedecen principalmente a la influencia de factores externos a los que estuvo sometido el paciente en el momento del estudio. Importa pues completar con los estudios longitudinales las investigaciones en curso. También convendría repetir las investigaciones durante un largo periodo de tiempo y, si la sintomatología está sometida a variaciones, durante cada una de las diferentes etapas. Si es posible, las investigaciones se llevarán a cabo en diferentes condiciones de medio ambiente —por ejemplo, durante la hospitalización y después del alta— y de tratamiento. Un ejemplo clásico de estudio longitudinal completo son las investigaciones sobre la llamada «catatonía periódica», en los pacientes que fueron observados intensivamente durante muchos años. De esa manera es posible distinguir qué modificaciones biológicas están relacionadas *a)* con el trastorno mismo, *b)* con diferentes fases de la enfermedad, y *c)* con los factores ambientales y terapéuticos. La psicosis maníaco-depresiva, por ejemplo, es un trastorno en el que podrían establecerse esas distinciones.

En otros trastornos como la esquizofrenia, una interacción más complicada de diferentes factores puede dificultar incluso la interpretación de los estudios longitudinales completos. Si, por ejemplo, la esquizofrenia estuviera causada en parte por un trastorno metabólico, podría ocurrir que éste sólo actuara de manera intermitente. Durante los periodos de crisis metabólica podrían surgir manifestaciones directas en forma de alucinaciones, susceptibles de entrañar «reacciones en cadena» psicológicas secundarias, que persistirían durante largo tiempo después de pasada la crisis somática inicial. Los síntomas mentales secundarios, determinados psicológicamente, podrían ser aún más notables que los síntomas iniciales determinados por el trastorno metabólico, aun cuando las alteraciones bioquímicas iniciales no fueran ya apreciables. Siempre habrá de tenerse presente la posibilidad de fenómenos paradójicos de esa clase al interpretar series de resultados aparentemente desprovistos de significación.

La evaluación estadística de los resultados obtenidos en los estudios longitudinales puede hacerse de dos maneras. Si el número de observaciones hechas en distintos pacientes es suficientemente grande puede determinarse la correlación entre la sintomatología y las alteraciones

biológicas; y si el número de pacientes es bastante grande se pueden reunir las observaciones y buscar correlaciones análogas.

3.5 Grupos especialmente expuestos y otros grupos de población

Además de los grupos homogéneos equiparados y de los grupos heterógenos antes descritos, hay otros grupos que presentan especial interés, por ejemplo los sujetos muy expuestos a padecer esquizofrenia u otros trastornos mentales. Esos grupos pueden seleccionarse de diferentes maneras. Una consiste en reunir los hijos de padres esquizofrénicos o los miembros no psicóticos de los pares de gemelos monocigóticos en los que un miembro es esquizofrénico. Para delimitar grupos especialmente expuestos por métodos no biológicos puede recurrirse a los estudios epidemiológicos y especialmente al empleo de índices socioeconómicos o a la búsqueda de la inadaptación en la infancia.

Se encuentran ya en marcha algunos estudios de ese tipo y todo parece indicar que esta orientación será fructífera; sin embargo, teniendo en cuenta el tiempo que puede transcurrir antes de que se presente una psicosis, los trabajos habrán de prolongarse durante mucho tiempo.

3.6 Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia

En todos los estudios mencionados en este informe los resultados registrados no pueden dissociarse de ciertos factores entre los que figuran la descripción y la clasificación de los síntomas, la fase de la enfermedad en el momento del estudio, las condiciones en que vive el enfermo y el tratamiento que se le administra. Es raro que se pueda determinar con seguridad que las diferencias entre los resultados obtenidos se deben simplemente a diferentes condiciones de investigación. Hoy ya no es posible contentarse con englobar a un grupo de pacientes bajo la simple rúbrica « esquizofrénicos ». Si se pretende que los resultados de futuros estudios puedan considerarse válidos habrá que precisar que tanto la selección de los casos como la interpretación de los datos obtenidos se han basado en un mínimo de información pertinente.

El Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia, proyecto en el que participan numerosos centros, tiene por objeto resolver los problemas que plantea la definición clínica de la enfermedad. Este proyecto, cuya descripción figura a continuación, es un ejemplo de una de las maneras en que puede reducirse la variabilidad clínica.

El estudio es el primero de una serie de proyectos de investigación organizados por la OMS sobre la epidemiología de los trastornos mentales. Sus principales fines son :

- 1) elaborar técnicas seguras para describir el estado mental de los enfermos con psicosis « funcionales », en especial la esquizofrenia, en nueve países de características sociales y culturales muy diferentes;

2) familiarizar a los psiquiatras y a otros especialistas con el empleo de esas técnicas y con la administración de un vasto proyecto internacional de investigación;

3) comprobar si ciertos subsíndromes centrales de la esquizofrenia se encuentran en los nueve países estudiados; y

4) comparar durante un periodo de dos años la evolución y la terminación de la enfermedad en nueve grupos de casos recientes de esquizofrenia.

Los nueve centros que participan en el estudio están situados en Aarhus (Dinamarca), Agra (India), Cali (Colombia), Ibadán (Nigeria), Londres (Inglaterra), Moscú (URSS), Praga (Checoslovaquia), Taipei (República de China) y Washington, D.C. (Estados Unidos de América).

Protocolos y formularios

El protocolo normalizado de exploración clínica ideado en estudios anteriores para explorar y describir la sintomatología actual del paciente y cuya eficacia ha quedado perfectamente probada, ha sido adaptado a fin de satisfacer las necesidades del Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia. Los psiquiatras de los nueve centros participantes aprendieron a emplearlo y pudo comprobarse que su traducción a diferentes idiomas no planteaba problema alguno. El protocolo comprende unas 320 rúbricas, a cada una de las cuales corresponde una clave numérica y que pueden combinarse de diversas maneras a fin de obtener índices donde se resume el « estado psíquico actual » del paciente.

Existe otro formulario para registrar los datos sobre la evolución, la sintomatología y el tratamiento de los episodios actuales y anteriores de la enfermedad, así como sobre la personalidad del enfermo, su consumo de fármacos y alcohol, y demás información clínica. Hay también impresos para recoger datos de carácter social, para registrar las anomalías físicas y para el juicio diagnóstico global. Por último, se han preparado fichas para consignar la evolución ulterior de la situación clínica y del comportamiento social.

Formación de los participantes y objetividad de la observación

Para familiarizarse con el empleo del protocolo de exploración del « estado actual », los psiquiatras participantes visitaron el centro en el que había sido elaborado, evaluaron el estado de los pacientes mediante grabaciones magnetoscópicas de exploraciones normalizadas, se desplazaron a los distintos centros, celebraron reuniones periódicas y llevaron a cabo exploraciones simultáneas y consecutivas a cargo de diferentes miembros de un mismo grupo. Tras esta fase inicial destinada a que los participantes adquirieran experiencia en todas las técnicas que iban a

utilizarse se comprobó que los resultados eran suficientemente coherentes y se inició el proyecto propiamente dicho. Para que esa coherencia no se pierda, dos psiquiatras evalúan periódicamente y de manera simultánea el estado actual de una muestra de enfermos.

Selección de los pacientes

La selección de los casos se ha hecho por interrogatorio directo (a veces en presencia de un informador) de todos los sujetos que satisfacían ciertos criterios relativos a edad, residencia y ausencia de afecciones orgánicas y que, en el momento del ingreso, presentaban ciertos síntomas como excitación, ideas delirantes, alucinaciones o signos pronunciados de autismo. El diagnóstico establecido por el examinador no se utilizó como criterio de selección. En cada centro se examinaron aproximadamente 100 esquizofrénicos y 25 enfermos con otras psicosis «funcionales», así como cierto número de sujetos sin síntomas psicóticos. En total, el número de casos examinados pasó de 1200.

Recogida y análisis de los datos

Los protocolos de exploración de cada paciente se han enviado a la OMS, donde los datos se registran en cinta magnética. Los principales análisis realizados hasta ahora versan sobre la precisión de las técnicas y la clasificación de los estados clínicos (por medio de métodos «clínicos», taxonomía numérica y análisis factorial). Parece ya evidente que pueden encontrarse casos de esquizofrenia «típica» en las nueve regiones estudiadas.

Observación ulterior

Los pacientes son objeto de un nuevo interrogatorio al cabo de un año del ingreso y volverán a ser examinados dos años después de la fecha de la primera exploración, a partir de abril de 1970.

Métodos de diagnóstico

Para reducir al mínimo las variaciones resultantes de ideas preconcebidas del clínico en materia de diagnóstico y de errores de observación durante el interrogatorio, la selección de los pacientes se hará de preferencia en función de ciertos síntomas característicos del comportamiento y no en función del diagnóstico, utilizando seguidamente el protocolo normalizado de exploración.

Los valores numéricos atribuidos a los síntomas y signos son objeto luego de un análisis de conjunto, a raíz del cual pueden resumirse y clasificarse de diversas maneras. Una técnica que probablemente dará buenos resultados es combinar los valores atribuidos a distintos elementos en

un número menor de grupos clínicamente análogos y luego reunir esos grupos en síndromes que parezcan de especial importancia diagnóstica (v.g., un síndrome de «esquizofrenia nuclear» compuesto de grupos de elementos que corresponden a voces que hablan del paciente o comentan sobre sus actos, delirios de influencia, eco del pensamiento, transmisión del pensamiento y síntomas afines). Los grupos de elementos y los síndromes pueden entonces analizarse estadísticamente de diversas maneras o representarse como perfiles de diversos subgrupos (v.g., según la edad, el sexo, los caracteres sociales o culturales y la duración de la enfermedad).

Se ha ideado y aplicado a los protocolos de exploración de los primeros 750 pacientes un sistema uniforme de combinación de síndromes de especial interés diagnóstico, en el que las decisiones se toman de acuerdo con reglas clínicas pero se incorporan a un programa de ordenador a fin de proceder de idéntica manera en todos los casos. La clasificación resultante ha revelado que en cada una de las nueve regiones estudiadas hay una proporción considerable de enfermos que presentan los síntomas constitutivos del síndrome de la «esquizofrenia nuclear». En todos los centros se han encontrado además sujetos con cuadros típicos de otros subgrupos esquizofrénicos, así como de depresión delirante, manía, etc. Con el tiempo se aplicará también este procedimiento a los datos clínicos relativos a episodios anteriores y a la posible etiología, con lo que el proceso de diagnóstico podrá reproducirse aún con más exactitud; sin embargo, los métodos seguirán aplicándose exactamente de la misma manera a cada serie de valores numéricos.

En la actualidad se están estudiando otras técnicas de clasificación, entre ellas la taxonomía numérica y el análisis factorial.

Por otra parte, cada investigador, en su calidad de clínico, formula un diagnóstico después de efectuar la exploración del paciente. Naturalmente, ese diagnóstico se ve afectado por el hecho de que los datos clínicos se obtienen mediante un procedimiento normalizado (y, en consecuencia, pueden ser más completos de lo corriente) y por el estrecho contacto mantenido entre los investigadores de los nueve centros. El diagnóstico se formula con arreglo al sistema nosológico ordinariamente utilizado por cada investigador, que varía bastante de unos centros a otros. Así pues, la comparación de esa serie de diagnósticos con los formulados mediante el programa del ordenador (que se aplica de idéntica manera a todos los centros) contribuirá a aclarar las diferencias entre las diversas nosologías psiquiátricas.

El Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia conserva así las ventajas de los dos métodos de diagnóstico, el individual y el normalizado.

4. FORMACION DE LOS INVESTIGADORES

Para las investigaciones realizadas en cooperación ofrecen especial interés dos tipos de formación :

1) Puede ser necesaria una formación especial para mejorar la coordinación de los trabajos realizados por científicos investigadores experimentados en sus esferas respectivas. Los bioquímicos y los neurofisiólogos, por ejemplo, no necesitarán ningún tipo de formación teórica o práctica en sus especialidades; en cambio, no es fácil encontrar psiquiatras que estén familiarizados con esas materias, que sean capaces de observar con precisión los síntomas y el curso de una enfermedad sin dejarse llevar por ideas preconcebidas en materia de diagnóstico y que puedan organizar y ejecutar proyectos científicos en colaboración con especialistas en otras disciplinas. Las investigaciones ganarían mucho si se pudieran formar equipos de bioquímicos, neurofisiólogos y clínicos para facilitar la planificación detallada de los estudios internacionales en colaboración, prestar ayuda estadística, contribuir a resolver los problemas administrativos que inevitablemente plantea la recogida y la ordenación de gran número de datos, coordinar los esfuerzos y normalizar las técnicas. Se trata de un proceso de formación mutua imprescindible en cualquier estudio internacional. Nunca se insistirá bastante en que ese tipo de formación es esencial para ejecutar trabajos de colaboración en gran escala.

2) Si varios centros logran constituir esos equipos interdisciplinarios sería posible utilizar otro tipo de formación. En muchos lugares (por ejemplo, en algunos de los centros que colaboran en el Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia) hay departamentos psiquiátricos universitarios que llevan a cabo programas de investigación científica. Los científicos y técnicos de esos departamentos necesitarían ampliar su formación para poder realizar muchos de los estudios recomendados en el presente informe. Lo mejor sería que recibieran esa formación complementaria en alguno de los centros antes mencionados, el cual podría encargarse después de ejercer el control necesario para garantizar el mantenimiento de un elevado nivel científico.

Al principio, las investigaciones efectuadas en los centros podrían ser relativamente sencillas (v.g., electrocardiografía, pletismografía, registro poligráfico del electromiograma, obtención de humores orgánicos para su análisis en otro lugar y determinaciones bioquímicas sencillas); su principal finalidad es asegurar la formación científica de los equipos interdisciplinarios. Sería también de suma importancia formar a los psiquiatras en lo referente al empleo de técnicas normalizadas de registro de datos clínicos, selección de casos y organización de experimentos;

este tipo de formación se ha iniciado ya en los centros que participan en el Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia.

A medida que los equipos fueran adquiriendo experiencia se podrían emprender investigaciones más complejas e incluso los miembros de los equipos podrían desempeñar funciones docentes en sus propios departamentos universitarios. En todo proyecto convendría equilibrar desde un principio las actividades de investigación y las de formación a fin de que, con el tiempo, un equipo de investigación bien adiestrado pudiese formular sus propias hipótesis y organizar y ejecutar los proyectos científicos necesarios para verificarlas, aumentando así el acervo de conocimientos científicos sobre los trastornos mentales.

5. RECOMENDACIONES SOBRE ESTUDIOS INTERNACIONALES EN COLABORACION

5.1 Recomendaciones generales

1) En vista de la necesidad de estudios como los esbozados en la sección 2 y de que, según se ha demostrado en el Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia, es posible realizar estudios internacionales en colaboración sobre los aspectos clínicos de esa enfermedad, el Grupo recomienda vivamente que se aborde el estudio de los aspectos biológicos de la esquizofrenia mediante un programa multidisciplinario internacional ejecutado en diferentes centros. Este programa podría contribuir mucho a mejorar el tratamiento de la esquizofrenia y a aclarar sus mecanismos patogénicos.

2) Algunos de los estudios genéticos, bioquímicos, neurofisiológicos y psicofarmacológicos cuya ejecución se recomienda más adelante podrían incluirse en programas análogos al Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia; en consecuencia, el Grupo propone que se comuniquen las recomendaciones a los centros participantes en dicho estudio.

3) Como el éxito de todo estudio internacional en colaboración depende de la organización de equipos de especialistas y clínicos y de la coordinación de sus trabajos, el Grupo recomienda que se tengan muy en cuenta las sugerencias formuladas en la sección 4 acerca de la formación que deben recibir los miembros de esos equipos.

4) Si fuere necesario organizar conferencias o reuniones internacionales con fines formativos, se recomienda que, a ser posible, se celebren algunas en los países en desarrollo.

5) Convendrá seguir examinando los futuros trabajos e informes científicos en la medida en que puedan presentar interés respecto a las recomendaciones concretas formuladas en este informe. También convendría

seguir haciendo todo lo posible por mejorar los métodos y la capacidad técnica de los investigadores participantes en el programa.

5.2 Estudios biológicos sobre la esquizofrenia

Genética

Sería muy conveniente que en las investigaciones del tipo del Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia se incluyeran desde un principio estudios genéticos sobre la distribución de los trastornos psicopatológicos en las familias. De esta manera podría reunirse un material único, obtenido en medios culturales muy diversos a partir de « casos índice » definidos con precisión según criterios uniformes. También podrían organizarse investigaciones genéticas en colaboración para : *a*) estudiar el grupo especialmente expuesto constituido por los hijos de las esquizofrénicas que son objeto de investigaciones tales como el Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia, y *b*) confirmar (o refutar) las recientes hipótesis sobre la correlación entre la esquizofrenia aparecida durante el embarazo y el sexo del hijo.

De una manera más general se señalan los siguientes puntos en relación con el estudio genético de la esquizofrenia :

1) Convendría estudiar la incidencia de los trastornos mentales en poblaciones enteras con diferentes bases culturales, prestando especial atención a las colectividades aisladas en las que es probable que sean frecuentes las anormalidades recesivas.

2) Los estudios sobre la distribución de las anomalías cromosómicas en la población general podrían aportar una base firme para interpretar la aparición de anomalías mentales en sujetos con aberraciones cromosómicas. Convendría asimismo determinar la expresión bioquímica de esas aberraciones.

3) Aunque en algunos países se hace ya un registro sistemático de los nacimientos generales la mayor parte de las publicaciones sobre investigaciones psiquiátricas en gemelos siguen basándose en muestras cuyo carácter representativo es dudoso. En 1966 la OMS efectuó una encuesta internacional sobre estudios y registros de gemelos a fin de posibilitar la comparación de los estudios sobre gemelos efectuados en diferentes medios culturales. Convendría en especial buscar gemelos monocigóticos criados separadamente.

4) Conviene fomentar los estudios sobre hijos adoptados y sus familias biológicas y adoptivas.

5) Los estudios genealógicos de tipo clásico no darán probablemente resultados definitivos mientras no se hayan descubierto características fisiológicas y bioquímicas propias de los sujetos con anomalías mentales.

6) Se han realizado muy pocos estudios genéticos de trastornos mentales de la infancia seguidos de una observación muy prolongada de los casos, por lo que convendría fomentar los estudios de esa clase.

7) Los equipos encargados de los estudios genéticos deben comprender especialistas diversos a fin de poder abordar los problemas desde un punto de vista multidisciplinario.

8) El Grupo Científico de la OMS sobre Investigaciones Genéticas en Psiquiatría señaló en 1966 que los proyectos que la OMS tenía iniciados por entonces « para normalizar los diagnósticos psiquiátricos y resolver los problemas de clasificación y de estadística » estaban « estrechamente relacionados » con las investigaciones de que se había ocupado el propio Grupo. El Grupo recomendó encarecidamente que se prosiguieran esos trabajos y estimó además que « el mejoramiento de las técnicas empleadas en los . . . ficheros nacionales de trastornos psiquiátricos y una conciencia más clara de su utilidad facilitarían en gran medida el acopio del material necesario para los estudios de genética psiquiátrica ».¹ El presente Grupo apoya decididamente dichas recomendaciones y espera con interés los resultados de los mencionados proyectos de la OMS, que proporcionarán la base indispensable para emprender estudios epidemiológicos y genéticos en medios culturales diversos.

Estudios bioquímicos

Métodos sencillos. Los métodos relativamente sencillos que se enumeran a continuación podrían utilizarse en los estudios sobre grupos de enfermos mentales.

1) *Orina.* Hoy se sabe que el retraso mental puede asociarse con trastornos del metabolismo, pero se ignora en qué medida los esquizofrénicos sufren esos trastornos. Sería interesante averiguar si dichos trastornos metabólicos son más frecuentes en los esquizofrénicos que en la población general, para lo cual bastaría analizar sistemáticamente la orina por cromatografía para determinar las aminoacidurias, y especialmente la homocistinuria por su posible relación con la esquizofrenia. También podría ser útil la determinación de metabolitos urinarios de la amfetamina en las zonas urbanas donde es frecuente el abuso de este compuesto, ya que hay cuadros psiquiátricos esquizofrenoides que pueden atribuirse a las amfetaminas. Por razones análogas podrían practicarse pruebas para la determinación de barbitúricos, bromuros y otros medicamentos. La porfirinuria, que a menudo va unida a síntomas psíquicos, podría descubrirse asimismo mediante una prueba relativamente sencilla.

2) *Sangre.* La velocidad de sedimentación de los hematíes proporciona valiosas indicaciones sobre las infecciones crónicas (v.g., focos

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, N° 346, pág. 21.

sépticos) y debe determinarse sistemáticamente siempre que sea posible. La glucemia en ayunas puede presentar alteraciones en los sujetos tratados con fenotiacina y en diversas formas de hipoglucemia espontánea. La concentración de proteínas plasmáticas puede revelar una malnutrición proteínica que afecte al estado mental. La concentración plasmática de yodo combinado con proteínas ofrece especial interés como índice de afección tiroidea en las zonas pobres en yodo. El recuento de eosinófilos está indicado en las zonas donde abundan las parasitosis; siempre que se descubra una eosinofilia habrá que investigar la presencia de huevos en las heces. Cada una de las afecciones enumeradas puede favorecer, y a veces desencadenar, la aparición de un estado psicopatológico.

3) *Líquido cefalorraquídeo*. La determinación de las proteínas puede contribuir a aclarar la observación, comunicada por diversos centros, de que en una proporción significativa de esquizofrénicos diagnosticados hay un aumento de las proteínas en el L.C.R. En algunos casos se ha atribuido ese aumento a una forma de encefalitis viral subaguda que podría tener importancia etiológica en algunos subgrupos de esquizofrenia.

Métodos especializados. Los siguientes métodos tienen una aplicación más limitada. Aunque requiere bastante tiempo y material apropiado, la determinación de esteroides y de metabolitos de las monoaminas en la orina o el plasma podría practicarse en los centros bien equipados, ya que las concentraciones de esas sustancias presentan especial interés en relación con los umbrales de estimulación funcional de las gónadas y con los mecanismos de defensa contra el *stress*. También pueden utilizarse la prueba de tolerancia al triptófano y la determinación de piruvatos en la sangre para poner de manifiesto posibles carencias de vitaminas del grupo B.

En la actualidad no se conoce ningún factor bioquímico asociado específicamente a la esquizofrenia; sin embargo, los investigadores no cejan en la búsqueda de posibles anomalías bioquímicas. Los estudios bioquímicos del tipo de los mencionados en la sección 2.2 requieren equipo y personal capacitado que hasta ahora sólo se pueden encontrar en un número relativamente escaso de centros. Es posible que las investigaciones en curso preparen el terreno para ulteriores investigaciones de mayor amplitud.

Neurofisiología y comportamiento

Varios de los problemas mencionados en la sección 2.3 podrían abordarse mediante técnicas relativamente sencillas, pero cuya ejecución requiere un personal especializado.

Sería útil tratar de determinar : 1) si los esquizofrénicos presentan un estado anormal de « alerta » o « vigilancia » en comparación con los sujetos normales o con los enfermos afectados de otros trastornos (ansiedad,

excitación, estupor, etc.); 2) si los estados anormales de vigilancia cursan con una sintomatología esquizofrénica; 3) si esos estados se modifican con el tiempo (por ejemplo, en el transcurso de la fase aguda de la esquizofrenia a la fase crónica); 4) cuál es la influencia de los medicamentos sobre el grado de vigilancia y 5) qué relación existe entre el nivel de vigilancia y la presencia de ciertas sustancias que parecen influir en la esquizofrenia. El estudio de los demás problemas señalados en la sección 2.3 requeriría un material y unas técnicas más complejas (v.g., determinación del umbral de fusión de dos estímulos elementales luminosos o sonoros sucesivos, estudio de los potenciales evocados, análisis cuantitativos con ordenador digital, estudios sobre la privación de la fase paradójica del sueño y sobre los reflejos condicionados e investigaciones telemétricas). Esas técnicas no resultarían apropiadas para su empleo en un estudio tal como el Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia; en cambio, las determinaciones en el sistema nervioso periférico parecen enteramente factibles.

Sería conveniente realizar investigaciones electroencefalográficas en pacientes no tratados a fin de aclarar, por ejemplo, si en la esquizofrenia está o no alterada la función del lóbulo temporal y si el trazado del EEG en estado de vigilia está relacionado con la evolución final de la enfermedad. Un estudio en gran escala que abarcase muchas partes del mundo permitiría reunir un grupo apreciable de pacientes no tratados.

Convendría aclarar también si los enfermos con inhibición psicomotriz en los que se observa una reducción de la respuesta motriz a un estímulo y un aumento de la respuesta autonómica tienen un pronóstico relativamente favorable.

Todos los estudios mencionados pueden ejecutarse con un material de laboratorio relativamente sencillo, siempre que se cuente con medios para el registro poligráfico del EEG, del EMG, del ECG, del ritmo cardíaco, de la conductibilidad cutánea y del pletismograma. Asimismo podrían determinarse el nivel, la intensidad y el tiempo de latencia de las reacciones a los estímulos y la habituación.

Psicofarmacología

1) Convendría establecer métodos adecuados para determinar la absorción, la concentración en el plasma y en la saliva, y la eliminación urinaria de los medicamentos. Estas determinaciones deberían hacerse a intervalos regulares con objeto de descubrir posibles relaciones entre la dosificación, el metabolismo y la excreción, prestando especial atención a las diferencias individuales, sobre todo en las personas que no respondan al tratamiento.

2) Sería necesario investigar los efectos terapéuticos selectivos de los compuestos neurolépticos. De los tres grupos de fenotiacinas, los

compuestos alifáticos y piperidínicos ejercen efectos predominantemente sedantes, mientras que los del grupo piperacínico son más potentes a igualdad de peso y parecen tener una acción estimulante más intensa; de ahí que los derivados alifáticos y piperidínicos se aplican por lo general en los casos de esquizofrenia con hiperactividad, trastornos del comportamiento, agitación intensa o gran angustia. En cambio, se cree que los esquizofrénicos indiferentes y apáticos, faltos de impulsos y energía, pueden empeorar si se les administran las fenotiacinas alifáticas y piperidínicas; por consiguiente, en esos casos se prefieren los derivados piperacínicos. Muchos médicos estiman también que estos últimos son especialmente eficaces en las formas paranoides de la esquizofrenia; sin embargo, esa idea tan extendida carece por ahora de base científica. Convendría pues incluir en el Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia una investigación sobre los diferentes efectos según la dosis de los derivados alifáticos, piperidínicos y piperacínicos de la fenotiacina, a fin de obtener datos sobre las ventajas y los inconvenientes de esas fenotiacinas en el tratamiento de diferentes formas de esquizofrenia.

3) También sería útil estudiar *a)* la eficacia general del tratamiento medicamentoso, y *b)* las consecuencias de la terminación de un tratamiento prolongado. El Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia, gracias al sistema uniforme de registro de los síntomas y observación ulterior que le caracteriza, ofrece una excelente oportunidad para estos estudios psicofarmacológicos. Para ello bastaría consignar en una ficha adjunta a la historia psiquiátrica del enfermo una información detallada sobre el tratamiento prescrito y el tratamiento administrado. Integrado en el Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia, el análisis de la terapéutica farmacológica podría versar sobre los siguientes puntos :

a) relación entre el tratamiento prescrito y los tipos de síntomas, los antecedentes psiquiátricos, el comportamiento social del enfermo y el juicio diagnóstico;

b) eficacia del plan de tratamiento adoptado, manifestada por las modificaciones de los síntomas y del comportamiento social del enfermo; y

c) estudio de casos sometidos a tratamiento prolongado. Los casos estudiados podrían ser de dos tipos : esquizofrénicos crónicos hospitalizados y sometidos a tratamiento psicofarmacológico durante dos años por lo menos y enfermos ambulatorios tratados con psicofármacos durante un año por lo menos. A algunos pacientes se les podría reemplazar el tratamiento medicamentoso por un placebo a fin de compararlos con los sometidos efectivamente al tratamiento, evaluando en ambos grupos el grado de mejoría, la duración de las remisiones, la frecuencia y la duración de las recaídas, las modificaciones del compor-

tamiento social, etc. Esta evaluación debería encomendarse a observadores independientes que no hubieran intervenido para nada en el tratamiento, y efectuarse con medios de control adecuados.

Biotipología

En un proyecto como el Estudio Piloto Internacional sobre la Esquizofrenia podrían incluirse fácilmente determinaciones de la talla, del diámetro transversal torácico, del diámetro biacromial y del diámetro bisilíaco.

5.3 Estudios biológicos sobre otros trastornos mentales

Trastornos de la afectividad

El grupo de la psicosis maniaco-depresiva podría ofrecer grandes oportunidades para la colaboración internacional en materia de investigación biológica. Este trabajo exigiría una normalización de los criterios de diagnóstico de las psicosis afectivas a fin de poder diferenciarlas de las otras, especialmente de las psicosis esquizoafectivas y de las psicosis tóxicas, reactivas y orgánicas.

Esta designación de los trastornos de la afectividad como el segundo gran grupo de trastornos mentales que deberían ser objeto de un estudio internacional se basa en las siguientes consideraciones: 1) las depresiones son muy frecuentes en la población general y, en consecuencia, constituyen un problema de salud pública; 2) se dispone de más información bioquímica sobre los trastornos de la afectividad que sobre cualquier otro grupo de fenómenos psicopatológicos; y 3) la incidencia de esos trastornos parece variar considerablemente de unos países a otros, cosa que no sucede con la esquizofrenia. El estudio de esos problemas podría contribuir a aclarar la interacción de los factores sociales, genéticos y bioquímicos en la patogenia de ambos grupos de psicosis.

Las investigaciones bioquímicas podrían centrarse en torno al metabolismo de las monoaminas y adoptar la forma de estudios longitudinales de las concentraciones sanguíneas y urinarias de los derivados de la serotonina y de las catecolaminas en diferentes fases (maniaca, hipomaniaca y depresiva) de la enfermedad. También convendría fomentar las investigaciones sobre otros problemas, por ejemplo el mecanismo de acción de las sales de litio y su empleo profiláctico.

Los estudios neurofisiológicos encaminados a determinar el grado de ansiedad y el umbral de sedación podrían resultar muy útiles para el diagnóstico clínico y el pronóstico. También podría ser muy útil la comparación de los resultados obtenidos en investigaciones análogas sobre trastornos esquizoafectivos y otros trastornos psicóticos. En estas investiga-

ciones podrían aplicarse asimismo los métodos recomendados para el estudio genético de la esquizofrenia.

Retraso mental

Aproximadamente el 0,4 % de los niños presentan formas moderadas, graves o profundas de retraso mental. Si se tienen en cuenta además los niños inscritos en escuelas especiales o ligeramente retrasados, puede considerarse que del 1 al 3 % de la población padece retraso mental. Como, además, los progresos de la asistencia médica y social han aumentado la esperanza de vida de esos individuos subnormales todo parece indicar que cada vez serán más numerosos. Las investigaciones realizadas en los diez años últimos han permitido aclarar algunas de las causas del retraso mental y han revelado ciertas posibilidades de prevenirlo, así como de descubrir precozmente los casos y de iniciar una estimulación que impida el deterioro ulterior. Convendría revisar periódicamente estas investigaciones y fomentar los estudios internacionales coordinados sobre el problema. El Grupo recomienda que se preste atención a los siguientes puntos :

- 1) Es preciso proceder a una normalización internacional de las pruebas utilizadas para la detección precoz de casos, especialmente las bioquímicas (v.g., determinación de la fenilcetonuria), el análisis cromosómico y los índices somáticos de defectos genéticos.
- 2) Convendría elaborar pruebas normalizadas aplicables a poblaciones o grupos culturales determinados, entre ellas *a*) pruebas para evaluar el grado de retraso en los niños de edad preescolar y escolar (es decir, pruebas psicométricas, incluso no verbales), y *b*) « tests » psicológicos para la detección precoz del retraso del desarrollo (es decir, « tests » del desarrollo psicomotor y de las funciones cognoscitivas y verbales).
- 3) Sería útil realizar investigaciones electroencefalográficas sobre los trastornos de la maduración cerebral.
- 4) Convendría adoptar disposiciones para centralizar el examen de las muestras y los resultados. Por ejemplo, las muestras tomadas de niños recién nacidos podrían enviarse a un centro internacional para su correspondiente análisis cromosómico y bioquímico.
- 5) Hay que fomentar la cooperación internacional en determinados sectores de investigación, por ejemplo aquellos en que los casos dignos de estudio son poco numerosos. Así, por ejemplo, el Grupo Científico de la OMS sobre Investigaciones Genéticas en Psiquiatría indicó la necesidad de « investigaciones sobre la frecuencia de las anomalías cromosómicas, sobre la relación entre esas anomalías y el retraso . . . mental, y sobre las particularidades bioquímicas correspondientes ».¹ Por otra

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. téc.*, 1966, N° 346, pág. 21.

parte, un Grupo Científico de la OMS sobre Bioquímica de los Trastornos Mentales advirtió que convendría « investigar la posibilidad de organizar exámenes en masa de poblaciones » para descubrir aberraciones metabólicas congénitas y estudiar « la reversibilidad de los efectos mentales de las diferentes formas de malnutrición », ¹ señalando asimismo las ventajas de la cooperación internacional para esas investigaciones. La aplicación de las técnicas de condicionamiento operativo en la educación de los individuos con formas moderadas, graves o profundas de retraso ha dado ya resultados prometedores y debería fomentarse en el plano internacional. ² También sería interesante realizar estudios internacionales de psicopatología en relación con el retraso mental.

6) En las futuras investigaciones internacionales sobre el retraso mental convendría estudiar los aspectos epidemiológicos y sociales al mismo tiempo que los aspectos biológicos.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1969, N° 427, págs. 39 y 40.

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 392, pág. 56 y 1968, N° 381, pág. 6.