

LA EXPERIENCIA ES UNA INTERVENCIÓN BIOQUÍMICA: UNA RECONCEPTUALIZACIÓN DEL “TRASTORNO MENTAL CON BASE BIOLÓGICA”

Jason A. Seidel
University of Denver

Empirical evidence challenges the discriminant validity of the “biologically based mental illness” (BBMI) construct. Data indicate that interventions such as psychotherapy, placebo, and medication yield similar changes in brain function when effective. Drug and brain imaging studies show that psychological and biochemical phenomena can be manipulated reciprocally. Data suggest that mental disorders are biologically expressed, not epiphenomenal to a biological process. Suggestions are given for further research and alternative conceptualizations that may lead to changes in healthcare policy.

Keywords: Psychotherapy, placebo mental disorders, medication, healthcare policy.

En las últimas décadas, la investigación y los tratamientos biopsiquiátricos han ido dando la razón a la profecía de Freud (1914/1957) de que “todas nuestras ideas provisionales en psicología se basarán probablemente algún día en un substrato orgánico” (p. 78). Sin embargo este cambio en el enfoque biopsiquiátrico del trastorno mental —de la psicogénesis a la biogénesis— oscurece el determinismo mutuo de las relaciones entre mente y cerebro. Hoy en día disponemos de evidencias claras de que el “substrato orgánico” se puede modificar mediante intervenciones psicosociales. Por ejemplo, se ha demostrado que las experiencias psicoterapéuticas modifican la fisiología cerebral en formas análogas a los efectos de los psicofármacos (Baxter et al., 1992; Brody et al., 2001; Goldapple, Segal, Garson, Bieling, Lau y Mayberg, 2002; Hypericum Depression Trial Study Group, 2002; Martin, Martin, Rai, Richardson y Royall, 2001; Mayberg et al., 2000; Mayberg et al., 2002; Penadés et al., 2002; Raleigh, McGuire, Brammer y Yuwiler, 1984; Schwartz, Stoessel, Baxter, Martin y Phelps, 1996).

De forma similar, en seres humanos normales y en otros primates se pueden inducir estados psicológicos análogos a la biología funcional de los estados

patológicos (Kramer, 1993; Krüger, Goldapple, Kennedy y Mayberg, 2002; Liotti, Mayberg, Brannan, McGinnis, Jerabek y Fox, 2000; Mayberg et al., 1999; Pardo, Pardo y Raichle, 1993; Raleigh et al., 1984). Los estudios recientes del tratamiento de la depresión y de la esquizofrenia demuestran cada vez más la eficacia del placebo y en muchos de ellos no se constatan diferencias significativas entre el fármaco y los tratamientos placebo (Ackerman y Greenland, 2002; Addington et al., 2002; Faries, Heiligenstein, Tollefson y Potter, 2001; Fisher y Fisher, 1996; Hypericum Depression Trial Study Group, 2002; Kobak, Greist, Jefferson y Katzelnick, 2002; Lima y Moncrieff, 2000; Mayberg et al., 2002; Moncrieff, Wessely y Hardy, 2004; Peet y Horrobin, 2002; Quitkin, 1999; Taiminen et al., 1996; Walsh, Seidman, Sysko y Gould, 2002). La naturaleza complementaria e interdependiente de las intervenciones psicosociales y bioquímicas en el comportamiento y la fisiología cerebral tiene implicaciones importantes para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos mentales. Si la meta del tratamiento son los cambios conductuales o vivenciales, y si tanto los métodos biológicos como los no biológicos generan tales cambios, la validez discriminante del constructo “trastorno mental con base biológica” (TMBB) (como diferente de los trastornos mentales sin base biológica) queda en entredicho. Además, si las intervenciones biológicas y las no biológicas conducen a cambios similares en la activación del cerebro, entonces las políticas de gestión sanitaria que favorecen selectivamente la cobertura económica de los tratamientos para los diagnósticos de TMBB pueden carecer de base.

La hipótesis de que la bioquímica desempeña un papel más mediador que causal en la experiencia psicológica, y de que se puede influir en esta experiencia a través de cualquiera de los dos “canales” (mente o cerebro) tiene por lo menos varios siglos (Foucault, 1988). Esta idea tiene el apoyo de las evidencias convergentes que demuestran que la mejora de los síntomas de un trastorno mental —sea como resultado de un tratamiento psicosocial, placebo o medicación— se corresponde con cambios en la fisiología cerebral similares a través de las diversas modalidades de tratamiento. Además, estos cambios bioquímicos parecen correlacionar más con la respuesta clínica del paciente que con la modalidad de tratamiento. La correspondencia bidireccional entre mente y cerebro apoya más parsimoniosamente una hipótesis de “expresión bioquímica” que de “base bioquímica”, y la opción por una u otra de estas construcciones establece la base para la toma de decisiones respecto a la política del tratamiento.

No está claro hasta qué punto los tratamientos psicofarmacológicos afectan al cerebro mediante una acción química “directa” independiente de las expectativas y los efectos colaterales. Mayberg et al. (2002) plantean la hipótesis de que los diferentes tratamientos, incluyendo el tratamiento placebo, pueden afectar a un trazado de circuito común a través de diversos puntos iniciales de acción; y Liotti et al. (2000) afirman que los estados de ánimo normales y patológicos implican patrones compartidos de activación. Para fines de investigación, tratamiento y

gestión, un modelo de determinismo recíproco dualista o múltiple facilita el contraste de hipótesis empíricas y falsables y previene contra los modelos lineales simplistas de causa-efecto que se utilizan actualmente en la investigación de los trastornos mentales.

ESTUDIOS CON PLACEBO

LOS PLACEBOS SON CADA VEZ MÁS EFECTIVOS

Los estudios recientes que comparan placebo con medicación activa han llegado a resultados contradictorios, aunque en general parece ser que para toda una serie de trastornos psicológicos se da una mayor semejanza entre los efectos de la medicación y el placebo de la que se había divulgado hasta ahora (Faries et al., 2001). Los investigadores han demostrado resultados contradictorios con respecto a las tasas de respuesta del placebo para diversos niveles de gravedad de línea base (Ackerman y Greenland, 2002; Gorenstein, Gentil, Melo, Lotufo-Neto y Lauriano, 1998; Khan, Leventhal, Khan y Brown, 2002; Kobak et al., 2002; Posternak, Zimmerman, Keitner y Miller, 2002; Quitkin, Rabkin, Gerald, Davis y Klein, 2000). Algunos autores han menospreciado los efectos del placebo en los niveles altos de gravedad sintomática atribuyendo la respuesta del grupo placebo a la regresión hacia la media (Faries et al., 2001; Taiminen et al., 1996). Otros han quitado importancia a los efectos del placebo en los niveles bajos de gravedad atribuyendo la eficacia del placebo a la remisión espontánea (Posternak et al., 2002). A pesar de la falta de consenso sobre qué factores pueden predisponer a los participantes en las investigaciones a responder favorablemente al placebo, parece haber un acuerdo sobre la tendencia creciente a demostrar la eficacia de éste.

Los fármacos activos son eficaces para un porcentaje entre el 40% y el 60% de pacientes diagnosticados con toda una serie de trastornos mentales, mientras que los placebos son eficaces para un porcentaje que va desde el 20% al 65% de pacientes (Ackerman y Greenland, 2002; Kupfer y Frank, 2002; Quitkin, 1999; Quitkin et al., 2000). Estudios recientes señalan cada vez más el solapamiento entre medicación y placebo. En un metaanálisis de 25 ensayos clínicos placebo vs. control de medicación para el trastorno obsesivo-compulsivo, Ackerman y Greenland (2002) encontraron que las tasas de respuesta al placebo están aumentando en la literatura. Walsh et al. (2002) encontraron la misma tendencia en un metaanálisis de estudios sobre la depresión mayor. El aumento en la respuesta favorable al placebo y la estrategia reciente de excluir de los estudios biopsiquiátricos a quienes responden al placebo plantea dudas sobre hasta qué punto la acción de los medicamentos es farmacológica o un artefacto de los efectos de expectativa o de la manipulación metodológica.

Las tasas de respuesta favorable al placebo en el tratamiento de la esquizofrenia crónica varían entre el 20% y el 50%, y pueden exceder a la respuesta al fármaco activo (Peet y Horrobin, 2002; Quitkin, 1999; Taiminen et al., 1996). Por ejemplo,

en un estudio con pacientes diagnosticados con esquizofrenia resistentes al tratamiento Zhang, Zhou, Zhang, Wu, Su y Cao (2001) obtuvieron tasas de respuesta al placebo de entre 30,2% y el 47,2%. Estos estudios demuestran que una proporción moderada de individuos diagnosticados con esquizofrenia crónica que están ya tomando dosis óptimas y estables de medicación puede mejorar en un grado clínico significativo mediante un placebo.

La investigación reciente sobre otros trastornos del Eje I, especialmente la depresión, indica efectos del placebo mayores que los encontrados en el tratamiento de la esquizofrenia crónica. Un estudio de seis semanas placebo vs. control de sertralina para un episodio depresivo mayor en pacientes esquizofrénicos en remisión demostró efectos potentes y equivalentes entre los grupos del fármaco y del placebo en varias medidas (Addington et al., 2002). Por ejemplo, la tasa de respuesta del placebo fue de 48,1% y la tasa de respuesta de la sertralina fue del 42,9% en la Escala de Depresión de Calgary para la Esquizofrenia (CDSS).

Otro estudio placebo vs. control de un tratamiento de 14 semanas con fluoxetina para la fobia social evidenció la ausencia de diferencias significativas entre el fármaco y el placebo en la Escala de Ansiedad Social de Leibowitz (LSAS). El grupo de fluoxetina mostró una reducción del 27,6% en la puntuación de la LSAS entre la línea base y el final; la puntuación del grupo placebo se redujo un 28,6%. En la escala global de mejora clínica (CGI), un 40% de los participantes en el grupo de fluoxetina fueron clasificados como mejor o mucho mejor, comparado con un 30% del grupo placebo (Kobak et al., 2002).

Un estudio multicéntrico demostró la equivalencia después de 8 semanas, del placebo, un tratamiento herbal (hypericum) y sertralina para el trastorno depresivo mayor (Hypericum Depression Trial Study Group, 2002). La respuesta completa se dio en un 31,9% de los pacientes tratados con placebo, un 23,9% de los pacientes tratados con hypericum y un 24,8% de los tratados con sertralina. Un 50% del grupo placebo, un 43% del de hypericum y un 53% del de sertralina mostraron por lo menos una respuesta parcial. Además se llevó a cabo un seguimiento a 26 semanas. No se dio ninguna recaída para la sertralina o el grupo del placebo y solamente una para el grupo del hypericum.

En otra investigación reciente, se administraron placebo y fluoxetina a dos grupos de pacientes hospitalizados con depresión unipolar (Mayberg et al., 2002). Un 40% de pacientes en el grupo de fluoxetina y un 57,1% del grupo placebo respondieron al tratamiento. Por otra parte, los que respondieron al placebo demostraron cambios metabólicos cerebrales casi idénticos a los que respondieron a la fluoxetina. Estos últimos mostraron algunos cambios metabólicos en algunas áreas adicionales, y la magnitud de cambios a consecuencia del tratamiento con el fármaco fue generalmente mayor —si bien estas diferencias no se correspondieron con diferencias clínicas. Los autores llegaron a la conclusión de que los tratamientos con y sin medicación, incluyendo el placebo, la psicoterapia o incluso la remisión

espontánea, podían implicar el inicio de diversos cursos de acción dentro de un trazado de circuito de activación común.

Los investigadores de Eli Lilly and Company que estudiaban la fluoxetina obtuvieron tasas de respuesta al placebo de entre un 41,8% y un 50% al final de dos estudios (Faries et al., 2001). Kupfer y Frank (2002) reiteraron la importancia de incluir placebos en los estudios de comparación de tratamientos en vista de la variabilidad de las respuestas al placebo y la medicación. Quitkin (1999) argumentó que al incluir el placebo y tratamientos activos de comparación los investigadores pueden clarificar si la ausencia de diferencia o un tamaño del efecto reducido se deben a un estudio negativo (el tratamiento de comparación, pero no el tratamiento específico, es diferente de placebo) o a un estudio fallido (el tratamiento de comparación y el tratamiento específico son ambos imposibles de distinguir del placebo). Sin embargo, los estudios fallidos que comparan medicación y placebo pueden ser un nuevo tipo de estudio del Pájaro Dodo, en los que todas las intervenciones psiquiátricas han ganado, y “todas merecen premio” (Luborsky, Singer y Luborsky, 1975).

MÉTODOS QUE AFECTAN A LA RESPUESTA AL PLACEBO

Hay toda una serie de controversias metodológicas en la literatura sobre investigación placebo vs. control, incluyendo el uso de placebos activos contra inertes, las condiciones de doble ciego, el uso y la duración de un período de filtro del placebo antes de la aleatorización en los grupos del tratamiento. La técnica del filtro del placebo se diseña para identificar y excluir a los participantes que responden al placebo antes del comienzo de los estudios placebo vs. control. Faries et al. (2001) describieron esta técnica como una forma de “establecer o confirmar el diagnóstico, obtener puntuaciones más fiables de línea base y confirmar que se cumplen los criterios de seguridad en el acceso de la muestra al estudio” (p. 561). Sin embargo, estas metas se pueden conseguir sin un filtro del placebo y de hecho el impacto mayor de esta metodología consiste en eliminar a quienes responden favorablemente al placebo antes de la aleatorización o la comparación entre los grupos para reducir los efectos aparentes del tratamiento en el grupo placebo, inflando así la eficacia relativa del fármaco.

Uno de los efectos de la técnica del filtro, cuando es acertada, es el de aumentar la diferencia entre la eficacia (el efecto de un tratamiento en un ensayo controlado de investigación) y la efectividad (el efecto de un tratamiento en condiciones de aplicación real). A los individuos a los que se les recetan drogas psicotrópicas no se les evalúa antes en cuanto a su respuesta al placebo. La metodología del filtro subestima el grado en el que su respuesta clínica puede ser debida a los efectos del placebo.

Los filtros a simple ciego más largos en la pre-aleatorización se han asociado a una menor mejora como consecuencia del placebo y de varias drogas para el

trastorno obsesivo-compulsivo (Ackerman y Greenland, 2002). Por otra parte, varios estudios han demostrado que los filtros a simple ciego del placebo durante la pre-aleatorización no son particularmente eficaces en comparación con la ausencia de filtro (Faries et al., 2001; Greenberg, Fisher y Riter, 1995). Recientemente, Faries et al. han desarrollado una técnica mejorada del filtro del placebo llamada “período variable de doble ciego de entrada del placebo.” Mantuvieron a los experimentadores a ciegas durante la fase del filtro de la pre-aleatorización, y definieron la descalificación por respuesta al placebo como una disminución superior al 25% en la escala de depresión de Hamilton (HAM-D) durante el filtro. Entonces sometieron a situaciones aleatorias a todos los participantes durante el resto del estudio en condiciones de doble ciego (los datos de los participantes descalificados fueron excluidos más adelante del análisis principal). Encontraron, como se replicó luego en el Hypericum Depression Trial Study Group (2002), que los pacientes que respondían al filtro del placebo mantuvieron su respuesta al final del estudio. La técnica de doble ciego del filtro era más acertada que la de simple ciego en cuanto a identificar a los pacientes que respondían al placebo para su exclusión de la base de datos, ampliando así las diferencias entre el fármaco y los grupos de placebo al final del estudio. Faries et al. concluyeron que esta técnica era eficaz en la reducción de la respuesta del placebo en la post-aleatorización. Sin embargo, no redujo la respuesta del placebo por sí mismo; descalificó del estudio a los pacientes que más respondían al placebo.

Otra controversia en la investigación del placebo afecta al uso de placebos activos vs. inertes y a las condiciones de ceguera en los ensayos de fármacos en general (véase Greenberg, Bornstein, Zborowski, Fisher y Greenberg, 1994, para una revisión). El procedimiento a doble ciego de filtro del placebo en la pre-aleatorización apoya la idea de que en los estudios placebo vs. control la ceguera del experimentador en todo el proceso desde la pre-aleatorización hasta el final del estudio afecta al resultado: la ceguera del experimentador aumenta la tasa de respuesta al placebo en la pre-aleatorización, excluyendo del análisis a más sujetos que responden al placebo y acentúa las diferencias entre el fármaco y el placebo (Faries et al., 2001). Greenberg et al. defienden la importancia de condiciones de “más ceguera” mediante la inclusión de placebos activos o de drogas de comparación, y encontraron que a medida que la ceguera aumenta, los antidepresivos demuestran menos efecto en comparación con los placebos. También, Lima y Moncrieff (2000) encontraron evidencia que sugiere que a medida que los efectos secundarios del fármaco aumentan en el grupo del medicamento, la respuesta al placebo disminuye en el grupo del placebo. Esto puede ser debido a un efecto inadvertido de conocimiento de las condiciones experimentales por parte de los experimentadores o los participantes y debería ser estudiado prospectivamente.

Quitkin (1999) afirma que los estudios que demuestran que los placebos activos llevan a una mayor respuesta clínica están cargados de problemas

metodológicos endémicos a tales estudios en los primeros años 60: las dosis de antidepresivos era inadecuadas, y la duración de los estudios eran a veces excesivamente cortas (4 semanas o menos). Quitkin et al. (2000) proponen que la razón por la cual los clínicos pueden a menudo conjeturar correctamente qué participantes recibieron el fármaco activo es la mayor respuesta clínica de esos participantes, no que los efectos secundarios del fármaco hayan alterado las condiciones de ceguera del diseño. Esta hipótesis no se confirmó en un estudio reciente del placebo del Hypericum Depression Trial Study Group (2002). Este estudio duró 8 semanas, las tasas de abandono entre los grupos de droga y placebo fueron equivalentes a las 8 semanas y en el seguimiento a 26 semanas y se permitieron dosificaciones flexibles de la sertralina, basadas en la respuesta clínica del grupo moderadamente deprimido. La sertralina tuvo índices substancial y notablemente más altos de efectos secundarios que el placebo. Como en estudios anteriores, la proporción de conjeturas acertadas de los clínicos sobre cuál de los participantes recibió el medicamento (un 66%) excedió significativamente la proporción esperable por azar (aproximadamente un 33%), y no así en el caso del hypericum (29%) o el placebo (36%). Sin embargo, el cambio clínico medido por la HAM-D no diferenció a través de grupos; y los participantes sobre los que se conjeturaba correctamente no demostraron una respuesta clínica diferente en el HAM-D de aquellos sobre los que se conjeturaba incorrectamente. Los efectos secundarios, y no la respuesta clínica, parecían ser los responsables de las conjeturas correctas sobre el fármaco o el placebo por parte de los clínicos y los participantes.

Los estudios recientes que demuestran los importantes efectos del placebo en los trastornos mentales indican que la administración del placebo es eficaz y a veces equivalente a las medicaciones establecidas. Una de las posibles razones del potente efecto del placebo es que los efectos secundarios de las medicaciones nuevas son a menudo menos notables que los de medicaciones más antiguas. Al tener pocas pistas sobre a qué grupo han asignado un participante los efectos del placebo pueden aumentar. Sin embargo, tanto los experimentadores como los participantes pueden ser del todo ciegos sin el uso de placebos activos: pueden distinguir cuáles son los participantes del grupo de tratamiento con niveles de acierto superior al azar. Con un diseño experimental más ciego, la mayor respuesta al placebo puede hacer necesarios procedimientos más rigurosos de filtro de los pacientes que responden a él con tal de eliminar este efecto. Aún así, la respuesta al placebo, lejos de obstaculizar nuestra comprensión de los trastornos mentales, los tratamientos y sus mecanismos de acción, indica que los cambios clínicos que resultan de la acción de una droga pueden también ser producidos por otras formas de acción que afectan indirectamente a la bioquímica y la fisiología cerebral mediante procesos psicosociales.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN *PACIENTES CON DIAGNÓSTICOS DE TRASTORNO MENTAL*

Los estudios que comparan la fisiología cerebral antes y después del tratamiento demuestran que las intervenciones químicas y psicosociales conducen a cambios bioquímicos similares. El constructo TTMB asume una relación causal unidireccional entre la función bioquímica y la conducta, es decir, que los procesos biológicos son el fundamento de los trastornos mentales. La investigación actual no apoya esta visión. Por una parte, los estudios sobre el placebo sugieren que en muchos casos las drogas puedan ejercer efectos sobre la conducta mediante procesos psicosociales (expectativas) más que bioquímicos. Por otra, los estudios con neuroimagen indican que las intervenciones psicosociales afectan a la bioquímica. Estos estudios en particular demuestran que la biología de los trastornos mentales es un nivel de su expresión, no su base. La biología funcional del cerebro se puede tratar “directamente” a través de agentes farmacológicos, pero también con otros medios.

Toda una serie de estudios con Tomografía por Emisión de Positrones (PET) convergen en demostrar el determinismo mutuo entre fisiología cerebral y experiencia psicosocial. En un estudio de la depresión, Mayberg et al. (2002) demostraron que en el metabolismo cerebral de los pacientes que respondían al tratamiento con fluoxetina se producían cambios equivalentes a los que se producían en los que respondían al placebo. Cuando la depresión de los pacientes mejoró, sus patrones de activación cerebral cambiaron de forma similar tanto si habían recibido una píldora inerte o un compuesto activo.

En otro estudio con PET, Brody et al. (2001) demostraron en el metabolismo cerebral de los participantes con trastorno depresivo mayor que recibieron paroxetina la producción de cambios equivalentes a los que se produjeron en los que habían recibido psicoterapia interpersonal. Goldapple et al. (2002) también encontraron cambios cerebrales que parecían mediar en la respuesta clínica a la terapia cognitivo conductual con pacientes deprimidos que no recibían medicación. Postularon que el tratamiento producía una normalización de las anomalías previas en áreas prefrontales, parietales y límbicas acercándolos a los niveles comprobados en controles normales.

En un estudio de seis semanas con Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único (SPECT), Martin et al. (2001) señalaron que esa duración podría no haber sido suficiente para que el tratamiento interpersonal de la psicoterapia alcanzase una dosis efectiva. Sin embargo, los participantes tratados con psicoterapia interpersonal demostraron cambios metabólicos cerebrales equivalentes a los participantes tratados con clorhidrato del venlafaxina.

Dos estudios con PET antes y después del tratamiento exitoso del trastorno obsesivo compulsivo confirman que las intervenciones psicosociales pueden modificar igual que las químicas el funcionamiento del cerebro cuando son eficaces, apoyando así la hipótesis de que el cambio clínico predice cambios

comparables en la fisiología cerebral independientemente del tipo de tratamiento.

Baxter et al. (1992) encontraron que después de 10 semanas de tratamiento el metabolismo de la glucosa en el núcleo caudado de pacientes con trastorno obsesivo compulsivo que respondían a la terapia de conducta cambió en la misma medida que el de los que respondían a la fluoxetina. Los que no respondieron no demostraron dicho cambio en la tasa metabólica —ni los de los grupos de la terapia con fluoxetina ni los de terapia de conducta. En una réplica del estudio de Baxter et al., Schwartz et al. (1996) encontraron que después de entre 8 y 12 semanas de terapia de conducta (sin medicación) en los participantes que respondieron favorablemente se observaba una reducción bilateral significativa en el metabolismo de la glucosa en el núcleo caudado y que este era menor para los pacientes que no respondían al tratamiento. Estos estudios con neuroimagen aportan evidencia convergente a los del placebo y apoyan la visión de que aunque un trastorno mental se exprese fisiológicamente eso no implica que se deba utilizar una intervención farmacológica para cambiar dicha expresión fisiológica. Es más, los cambios en la fisiología cerebral que se derivan de la administración de una droga pueden ser más una función del cambio clínico concomitante que de las características farmacológicas del fármaco que se está investigando: son quienes responden favorablemente al fármaco más que los que lo reciben quienes muestran cambios en la fisiología cerebral comparables a los de quienes responden a las intervenciones psicosociales tales como la psicoterapia o el placebo.

Una estrategia para determinar si el tratamiento farmacológico temprano es responsable de una respuesta clínica posterior consiste en medir los cambios en la fisiología cerebral después de iniciar el tratamiento farmacológico. Cook et al. (2002), tras una semana de la administración del placebo o del fármaco, encontraron evidencia de un funcionamiento cerebral equivalente para los participantes que respondieron favorablemente a cualquiera de ambas condiciones después de 8 semanas. Mayberg et al. (2000) no encontraron ninguna diferencia en los patrones de activación cerebral después de una semana de tratamiento con fluoxetina entre los pacientes que respondían favorablemente al fármaco al final del estudio y los que no. Después de 6 semanas de tratamiento con el fármaco, sin embargo, emergieron diferencias clínicas en la conducta y en la fisiología cerebral. Los resultados de estos dos estudios sugieren que los cambios en la fisiología cerebral corresponden a la respuesta al tratamiento, no a la acción farmacológica. La comparación de Mayberg (2002) entre quienes responden favorablemente al fármaco o al placebo y quienes no, apoya aún más esta hipótesis. El grupo del placebo y el del fármaco demostraron cambios similares en su fisiología cerebral después de 6 semanas de tratamiento. Además, Mayberg et al. (2000, 2002), Baxter et al. (1992) y Schwartz et al. (1996) encontraron que solamente los participantes del grupo del fármaco que demostraron un cambio psicológico demostraron también cambios en su fisiología cerebral. La mejoría clínica en los pacientes diagnosticados con TMBB correlaciona con

cambios en su fisiología cerebral, sin que se de una evidencia clara del rol y la temporalización de los efectos farmacológicos en el proceso de cambio. Puesto que las intervenciones no bioquímicas tales como el placebo y la psicoterapia conducen de forma similar a cambios fisiológicos cerebrales cuando son eficaces, parece igual de probable (o más) que los cambios fisiológicos en el caso de los trastornos mentales sean consecuencia de cambios conductuales o vivenciales que de cambios bioquímicos.

INDUCCIÓN DE ESTADOS DE ÁNIMO EN VOLUNTARIOS SIN TRASTORNO MENTAL

Los estudios de neuroimagen con voluntarios normales proporcionan más evidencia aún de la no discriminabilidad del constructo TMBB. En un estudio de la fisiología cerebral durante cambios transitorios del estado de ánimo llevado a cabo con PET, Pardo et al. (1993) manipularon cambios cerebrales consistentes en voluntarios normales. A los participantes se les pidió que evocasen sentimientos de tristeza (con un grado promedio de 8 en una escala de 0 a 10) pensando en pérdidas personales. Los autores resumen que “los datos sugieren que la activación inferior y orbitofrontal está relacionada con la vivencia de la disforia autoinducida” (p. 716). Pardo et al. destacaron que los estudios de neuroimagen que constatan diferencias entre pacientes psiquiátricos y controles normales no demuestran necesariamente la presencia de una fisiología patológica, sino la fisiología de los procesos vivenciales del aquí-y-ahora. La implicación de este estudio es que los marcadores fisiológicos pueden ser un efecto, y no necesariamente una causa, de las experiencias psicológicas.

Liotti et al. (2000) confirmaron el resultado de Pardo et al. (1993) evocando tristeza y ansiedad en dos grupos de voluntarios normales. Si bien encontraron patrones dispares de activación entre estos dos estados psicológicos, también encontraron que había “un trazado de circuito compartido por las formas normales y patológicas de los estados de ánimo triste y ansioso que puede ser vulnerable en un estado trastornado” (p. 40). Mayberg et al. (1999) concluyeron que la tristeza transitoria inducida en voluntarios normales en un grupo y pacientes que se recuperaban de una depresión (tanto si respondían favorablemente al placebo como a la fluoxetina) se caracterizó por “cambios recíprocos que implican regiones límbicas, paralímbicas y neocorticales casi idénticas y con cambios agudos y crónicos en el estado de ánimo negativo” (pp. 678-679). Si bien tales solapamientos en la fisiología cerebral de los estados de ánimo inducidos en voluntarios normales y estados clínicos más duraderos o más severos no son siempre exactos (e.g., Krüger et al., 2002), hay evidencia clara de que síndromes clínicos tales como la depresión y el trastorno de ansiedad (que se consideran TMBBs) implican circuitos y mecanismos similares, y posiblemente idénticos, a los de los estados afectivos negativos normales.

La evidencia convergente de la investigación con voluntarios normales y con poblaciones clínicas con toda una gama de síndromes demuestra que las experiencias conducen a cambios bioquímicos predecibles y consistentes en la fisiología cerebral —tanto si estas experiencias están inducidas por intervenciones químicas directas (fármaco) como si se trata de intervenciones psicosociales (placebo, inducción experimental o psicoterapia). La tecnología de la neuroimagen ha proporcionado los medios para examinar la direccionalidad de la relación entre fisiología cerebral y estado clínico. La evidencia empírica, hasta la fecha, apoya el constructo “expresión biológica de los fenómenos mentales”, no el fundamento biológico de trastornos mentales concretos.

DIRECCIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA DESDE LA COMPLEMENTARIEDAD ENTRE LO BIOQUÍMICO Y LO PSICOSOCIAL

La investigación llevada a cabo en las últimas dos décadas aporta cada vez más una solución al problema mente-cuerpo que nos devuelve a una posición clásica. Parece que la historia de Foucault (1988) del pensamiento europeo del Siglo XVIII en cuanto a la relación mente-cerebro está recibiendo cierto apoyo:

Alma y cuerpo mantienen una relación metafórica perpetua en la cual sus cualidades no tienen ninguna necesidad de ser comunicadas porque son comunes a ambos y en la que los fenómenos de la expresión no son las causas, simplemente porque alma y cuerpo son siempre expresión inmediata la una del otro... Si es verdad que existe un ámbito en las relaciones entre alma y cuerpo en el que la causa y el efecto, el determinismo y la expresión, todavía se entretrejan en una red tan densa que formen en realidad solamente uno y el mismo movimiento que no puede ser disociado excepto a posteriori; si es verdad que hay clases cualitativas de *a priori*, hasta ahora no compartidas, que imponen subsecuentemente los mismos valores ante lo orgánico y ante lo espiritual, entonces vemos que puede haber enfermedades tales como la locura que son desde el primer momento enfermedades del cuerpo y del alma, enfermedades en las cuales la afectación del cerebro es de la misma calidad, del mismo origen, de la misma naturaleza en fin que la afectación del alma. (p. 88)

Este cambio en la conceptualización de los trastornos mentales conlleva una serie de dificultades. Dada la unidad entre cerebro y mente (es decir, dado que los cambios en uno de estos canales de expresión cambian al otro), la diferenciación entre los trastornos mentales con y sin base biológica no se sostiene. Es más, la idea de que lo que separa a las personas mentalmente enfermas de las que no lo están es un “desequilibrio químico” o un problema biológico del cerebro se reduce a una estrategia para el tratamiento más que constituir un argumento ontológico con apoyo empírico.

Las actuales discusiones corporativistas sobre política sanitaria demuestran a menudo una tensión entre las visiones biologists del trastorno mental (tratable con

medicación y apoyo psicológico) por una parte, y la responsabilidad existencial sobre la capacidad de cambio (tratable con psicoterapia y otros métodos vivenciales) por otra. Muchos clínicos han hecho llamadas a una superación de la fractura entre los dos enfoques del tratamiento —medicación y psicoterapia— combinándolos; con todo, este desarrollo puede provenir menos de un enfoque empírico o teórico coherente del trastorno mental que de una interpretación selectiva de la literatura o de una cesión pragmática a las presiones económicas. Es imprescindible que psicólogos y psiquiatras entiendan la mutualidad entre procesos psicosociales y bioquímicos para no dejar las decisiones y las estrategias del tratamiento de los TMBB exclusivamente en manos de quienes aplican tratamientos de base biológica. Sin esta comprensión, es probable que continúe la erosión de los tratamientos psicosociales de los trastornos emocionales a medida que se caracterizan más y más de ellos en términos de los procesos bioquímicos que los median.

Se necesita más investigación para estudiar y clarificar prospectivamente la bidireccionalidad de los cambios en el funcionamiento mental y la fisiología cerebral en la gente diagnosticada con una amplia gama de trastornos mentales así como en voluntarios normales. Las direcciones para la investigación futura en este terreno incluyen: determinar bajo qué condiciones y en qué medida quienes responden favorablemente a los tratamientos bioquímicos y psicosociales exhiben cambios similares en la fisiología cerebral a través de modos diferentes de tratamiento; confirmar si es el tipo del tratamiento o la respuesta al tratamiento lo que mejor predice los cambios en la fisiología cerebral y estudiar experiencias psicológicas inducidas en voluntarios normales para determinar en qué medida tales estados “normales” son distinguibles de estados clínicos relevantes.

Los ensayos clínicos placebo vs. control de fármacos han demostrado que el uso de las condiciones placebo es ético: en muchos casos de trastornos mentales significativos los placebos ejercen un efecto de tratamiento entre moderado y fuerte en comparación con los fármacos activos. El número creciente de trabajos que demuestran tales resultados pone en evidencia que los estudios placebo vs. control son necesarios y que el desarrollo y uso de placebos activos con perfiles de efecto secundario que reflejen sus contrapartidas activas resulta indicado. Investigar estas áreas aclarará más la relación de interdependencia entre las experiencias y los procesos mentales del cerebro, lo cual —si bien difumina la distinción entre patología y salud— puede aportar mayores conocimientos sobre hasta qué punto oscilamos entre estos dos estados del ser.

Todos los problemas psicológicos se expresan bioquímicamente porque el cerebro media en nuestra experiencia. Cualquier tratamiento, si es eficaz en cambiar la experiencia, debe también expresarse bioquímicamente. La evidencia actual indica que el constructo TMBB carece de validez discriminante y que los tratamientos bioquímicos no tienen el privilegio único de cambiar la expresión bioquímica de los trastornos psicológicos. La investigación adicional en esta área puede

mejorar el servicio que prestamos a los pacientes proporcionando equilibrio epistemológico, una opción de modalidad del tratamiento pagadera por las aseguradoras y un grado razonable de complejidad causal apropiado a los temas de la psicología clínica y de la psiquiatría.

La evidencia empírica pone en cuestión la validez discriminante del constructo “trastorno mental con base biológica” (TMBB). Los datos indican que intervenciones tales como la psicoterapia, el placebo o la medicación producen, cuando resultan eficaces, cambios similares en la fisiología cerebral. Los estudios sobre fármacos y con técnicas de neuroimagen demuestran que los fenómenos psicológicos y bioquímicos se influyen mutuamente. Los datos sugieren que los trastornos mentales se expresan biológicamente, no que sean epifenómenos de un proceso biológico. En este trabajo se aportan sugerencias de investigación futura y conceptualizaciones alternativas que pueden conducir a cambios en la política sanitaria.

Palabras clave: psicoterapia, placebo, trastornos mentales, medicación, política sanitaria.

Nota Editorial

El presente artículo apareció por primera vez en Seidel, J. (2005). Experience is a biochemical intervention: Reconceptualizing the “biologically based mental illness.” *Bulletin of the Menninger Clinic*, 69(2), 157-171. Reprinted and translated into Spanish with permission. © 2005 The Menninger Foundation.

Agradecemos el permiso para su publicación

Referencias bibliográficas

- ACKERMAN, D. L. & GREENLAND, S. (2002). Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(3), 309-317.
- ADDINGTON, D., ADDINGTON, J., PATTEN, S., REMINGTON, G., MOAMAI, J., LABELLE, A. & BEAUCLAIR, L. (2002). Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 20-25.
- BAXTER, L. R., JR., SCHWARTZ, J. M., BERGMAN, K. S., SZUBA, M. P., GUZE, B. H., MAZZIOTTA, J. C., ALAZRAKI, A., SELIN, C. E., FERNG, H.-K., MUNFORD, P. & PHELPS, M. E. (1992). Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49, 681-689.
- BRODY, A. L., SAXENA, S., STOESEL, P., GILLIES, L. A., FAIRBANKS, L. A., ALBORZIAN, S., PHELPS, M. E., HUANG, S.-C., WU, H.-M., HO, M. L., JO, M. K., AU, S. C., MAIDMENT, K. & BAXTER, L. R. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: Preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, 58, 631-640.
- COOK, I. A., LEUCHTER, A. F., MORGAN, M., WITTE, E., STUBBEMAN, W. F., ABRAMS, M., ROSENBERG, S. & UIJTDEHAAGE, S. H. J. (2002). Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders

- to antidepressants. *Neuropsychopharmacology*, 27(1), 120–131.
- FARIES, D. E., HEILIGENSTEIN, J. H., TOLLEFSON, G. D. & POTTER, W. Z. (2001). The double-blind variable placebo lead-in period: Results from two antidepressant clinical trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21(6), 561–568.
- FISHER, R. L. & FISHER, S. (1996). Antidepressants for children: Is scientific support necessary? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(2), 99–102.
- FOUCAULT, M. (1988). *Madness and civilization*. New York: Vintage.
- FREUD, S. (1957). On narcissism: An introduction. In J. Strachey (Ed. And Trans.), *The standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud* (Vol. 14, pp. 73–102). London: Hogarth Press. (Original work published 1914)
- GOLDAPPLE, K., SEGAL, Z., GARSON, C., BIELING, P., LAU, M. & MAYBERG, H. (2002, May). *Effects of cognitive behavioral therapy on brain glucose metabolism in patients with major depression*. Poster session presented at the annual meeting of the Society of Biological Psychiatry, Philadelphia, PA.
- GORENSTEIN, C., GENTIL, V., MELO, M., LOTUFO-NETO, F. & LAURIANO, V. (1998). Mood improvement in “normal” volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 12(3), 246–251.
- GREENBERG, R. P., BORNSTEIN, R. F., ZBOROWSKI, M. J., FISHER, S. & GREENBERG, M. D. (1994). A meta-analysis of fluoxetine outcome in the treatment of depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 182, 547–551.
- GREENBERG, R. P., FISHER, S. & RITER, J. A. (1995). Placebo washout is not a meaningful part of antidepressant drug trials. *Perceptual and Motor Skills*, 81, 688–690.
- HYPERICUM DEPRESSION TRIAL STUDY GROUP. (2002). Effect of *Hypericum perforatum* (St. John’s Wort) in major depressive disorder. *Journal of the American Medical Association*, 287(14), 1807–1814.
- KHAN, A., LEVENTHAL, R. M., KHAN, S. R. & BROWN, W. A. (2002). Severity of depression and response to antidepressants and placebo: An analysis of the Food and Drug Administration database. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(1), 40–45.
- KOBAK, K. A., GREIST, J. H., JEFFERSON, J. W. & KATZELNICK, D. J. (2002). Fluoxetine in social phobia: A double-blind, placebo-controlled pilot study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22(3), 257–262.
- KRAMER, P. D. (1993). *Listening to Prozac*. New York: Viking.
- KRÜGER, S., GOLDAPPLE, K., KENNEDY, D. & MAYBERG, H. S. (2002). Cerebral blood flow in bipolar disorder measured with PET: Trait effects at rest and after mood induction. *European Psychiatry*, 17(Suppl. 1), 113.
- KUPFER, D. J. & FRANK, E. (2002). Placebo in clinical trials for depression: Complexity and necessity. *Journal of the American Medical Association*, 287(14), 1853–1854.
- LIMA, M. S. & MONCRIEFF, J. (2000). Drugs vs. placebo for dysthymia. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 4, CD001130.
- LIOTTI, M., MAYBERG, H. S., BRANNAN, S. K., MCGINNIS, S., JERABEK, P. & FOX, P. (2000). Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: Implications for affective disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 30–42.
- LUBORSKY, L., SINGER, B. & LUBORSKY, L. (1975). Comparative studies of psychotherapies. *Archives of General Psychiatry*, 32, 995–1008.
- MARTIN, S. D., MARTIN, E., RAI, S. S., RICHARDSON, M. A. & ROYALL, R. (2001). Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride. *Archives of General Psychiatry*, 58, 641–648.
- MAYBERG, H. S., BRANNAN, S. K., TEKELL, J. L., SILVA, A., MAHURIN, R. K., MCGINNIS, S. & JERABEK, P. A. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: Serial changes and relationship to clinical response. *Biological Psychiatry*, 48, 830–843.
- MAYBERG, H. S., LIOTTI, M., BRANNAN, S. K., MCGINNIS, S., MAHURIN, R. K., JERABEK, P. A., SILVA, J. A., TEKELL, J. L., MARTIN, C. C., LANCASTER, J. L. & FOX, P. T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*, 156(5), 675–682.
- MAYBERG, H. S., SILVA, J. A., BRANNAN, S. K., TEKELL, J. L., MAHURIN, R. K., MCGINNIS, S. & JERABEK, P. A. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry*, 159(5), 728–737.
- MEEHL, P. E. (1991). *Selected philosophical and methodological papers*. C.A. Anderson and K. Gunderson (Eds.). Minneapolis, MN: University of Minnesota Press.
- MONCRIEFF, J., WESSELY, S. & HARDY, R. (2004). Active placebos vs. antidepressants for depression. The

Cochrane Database of Systematic Reviews, 1, CD003012.

- PARDO, J. V., PARDO, P. J. & RAICHLE, M. E. (1993). Neural correlates of self-induced dysphoria. *American Journal of Psychiatry*, 150(5), 713–719.
- PEET, M. & HORROBIN, D. F. (2002). A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *Journal of Psychiatric Research*, 36(1), 7–18.
- PENADÉS, R., BOGET, T., LOMENÇA, F., MATEOS, J. J., CATALÁN, R., GASTÓ, C. & SALAMERO, M. (2002). Could the hypofrontality pattern in schizophrenia be modified through neuropsychological rehabilitation? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105, 202–208.
- POSTERNAK, M. A., ZIMMERMAN, M., KEITNER, G. I. & MILLER, I. W. (2002). A reevaluation of the exclusion criteria used in antidepressant efficacy trials. *American Journal of Psychiatry*, 159(2), 191–200.
- QUITKIN, F. M. (1999). Placebos, drug effects, and study design: A clinician's guide. *American Journal of Psychiatry*, 156, 829–836.
- QUITKIN, F. M., RABKIN, J. G., GERALD, J., DAVIS, J. M. & KLEIN, D. F. (2000). Validity of clinical trials of antidepressants. *American Journal of Psychiatry*, 157, 327–337.
- RALEIGH, M. J., MCGUIRE, M. T., BRAMMER, G. L. & YUWILER, A. (1984). Social and environmental influences on blood serotonin concentrations in monkeys. *Archives of General Psychiatry*, 41, 405–410.
- SCHWARTZ, J. M., STOESSEL, P. W., BAXTER, L. R., MARTIN, K. M. & PHELPS, M. E. (1996). Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 109–113.
- TAIMINEN, T., SYVÄLAHTI, E., SAARIJÄRVI, S., NIEMI, H., LEHTO, H., AHOLA, V. & SALOKANGAS, R. K. R. (1996). Prediction of positive placebo response among chronic schizophrenic outpatients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(2), 109–113.
- WALSH, B. T., SEIDMAN, S. N., SYSKO, R. & GOULD, M. (2002). Placebo response in studies of major depression: Variable, substantial, and growing. *Journal of the American Medical Association*, 287(14), 1840–1847.
- ZHANG, X. Y., ZHOU, D. F., ZHANG, P. Y., WU, G. Y., SU, J. M. & CAO, L. Y. (2001). A double-blind, placebo-controlled trial of extract of *Ginkgo biloba* added to haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(11), 878–883.