ACTUALIZACION POR TEMAS

La investigación psicofisiológica de los trastornos depresivos

Dr. Fernando Lolas S*

En este trabajo nos proponemos presentar una revisión selectiva de estudios electrofisiológicos relacionados con la clasificación y el diagnóstico de las enfermedades depresivas.

Aún cuando hay razones de peso que objetan la idea misma del diagnóstico en psicopatología e insisten en que cada paciente debe ser tratado en base a sus características únicas (25), el estudio científico de las diferencias individuales y la elección racional de recursos terapéuticos dependen del establecimiento de patrones válidos y confiables. Los términos diagnósticos cumplen el propósito de resumir un conjunto de manifestaciones en forma breve y permitir la comunicación entre observadores. Posibilitan, además, estudios longitudinales sobre prevalencia y distribución de trastornos. Ello no implica adherirse rígidamente a cualquier esquema nosográfico sin antes examinar sus bases. Zubin (1967) ha señalado que pueden emplearse no menos de seis clases de modelos al diseñar una clasificación psicopatológica: socioculturales, genéticos, neurofisiológicos, evolutivos o basados en procesos de cambio conductual. Ellos darán lugar a diferentes esquemas clasificatorios según el propósito: precisar etiología, predecir evolución o seleccionar terapéutica. Según la finalidad, el esquema clasificatorio puede variar aún cuando el marco conceptual se mantenga constante. Sin embargo, en general, aceptaremos que una clasificación cumple su propósito si permite precisar la intensidad del trastorno y distinguir los subgrupos homogéneos desde el punto de vista de la etiología, el pronóstico o el tratamiento.

Clasificación de las enfermedades depresivas

Vale la pena detenerse en algunos sistemas nosológicos que han gozado de popularidad. Después de Mobius, que en 1893 introdujo la distinción entre trastornos endógenos y reactivos, Kraepelin distinguió entre depresiones psicogénicas y endógenas en base a la reactividad emocional durante la enfermedad. Las psicosis endógenas, en su clasificación, son menos reactivas al ambiente, menos modificables y permiten suponer una etiología orgánica. Sin prejuizar etiología, sólo en base a los síntomas de presentación, Gillespie (1929) (18) distinguió los desórdenes *autónomos*, de los desórdenes *reactivos*, observando

que la personalidad premórbida de los primeros era a menudo más equilibrada y "normal" que la de los segundos. Mapother (1926), anticipando un debate que dura hasta hoy, señaló que la distinción endógeno-neurótica sólo refleja diferencias en la severidad de los síntomas. Así, puede distinguirse entre posiciones dualistas, que han sugerido la existencia de dos tipos de desórdenes depresivos, y monistas, que suponen que se trata de un solo padecimiento que difiere, según el caso, en intensidad. El término "endógeno" se ha teñido también de connotaciones pronósticas, conteniendo casi implícita la idea de mayor severidad. Rosenthal y Klerman (1966) presentaron una lista de nueve atributos sintomáticos que caracterizarían a la depresión endógena entre los cuales se destaca el despertar precoz, la pérdida de apetito, el retardo psicomotor, la pérdida de peso, los síntomas viscerales y el ritmo diurno con mayor intensidad matutina.

La distinción endógeno-reactivo que en muchos casos se equipara a la distinción psicótico-neurótico (27) ha sido extensamente estudiada por medio de análisis factoriales. Algunos estudios se han basado en la cuantificación de síntomas por parte de observadores (36), en tanto que otros (42) han considerado la autoevaluación de los pacientes. Tales estudios han permitido identificar un factor coincidente con las descripciones de la depresión endógena. En este factor no participa de manera concordante el síntoma de agitación, que algunos autores (23) han adscrito al cuadro de la depresión reactiva. El conjunto de estudios factoriales, revisado por Eysenck (1970) le llevó a adherirse al punto de vista dualista. Un factor estaría representado por la severidad; otro, bipolar, por la pertenencia al grupo endógeno o neurótico. Kendell (1976), quien propugna por una posición semejante, ha señalado las dificultades para considerar severidad y tipo de depresión en forma simultánea.

Si bien existe cierto apoyo a la idea de distinguir subtipos de depresión en base a un eje neurótico-endógeno o reactivo-endógeno, el uso laxo de tales términos en la mayoría de los sistemas nosológicos y la ausencia de una adecuada validación de los subgrupos que éstos distinguen hacen dudosa la validez heurística de tal distinción (17).

Una distinción aplicable a los problemas de investigación separa los desórdenes afectivos *primarios* de los desórdenes *secundarios* (45).

Para esto, se incluye como criterio la historia individual del paciente y la presencia o ausencia de síntomas psiquiátricos previos.

* Profesor Asociado y Jefe de la Unidad de Psicofisiología. Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Otros autores (21) se han mantenido en una posición estrictamente descriptiva. Distinguir entre variedades tales como agitada y retardada o entre ansiosa y vacía, puede ser un buen punto de partida para una clasificación de conductas fenotípicas, y tales sistemas atóricos de nosografía encuentran, ocasionalmente, aplicación. Sin embargo, pocos poseen validez predictiva y si incorporan pocas dimensiones de descripción resultan de limitado valor. Ello ha llevado a proponer sistemas multiaxiales de clasificación. Strauss (1975) sugiere considerar: 1) síntomas, 2) circunstancias asociadas con los síntomas, 3) evolución previa y duración de los síntomas, 4) calidad de las relaciones interpersonales y 5) calidad de la capacidad de trabajo. Tales esquemas multiaxiales se encuentran ampliamente extendidos (DSM-III), sin embargo, no resuelven por sí mismos la disyuntiva esencial, que es basar la nosología en tipos rígidos o en dimensiones cuantitativas (contínuos). Como es sabido, siempre hay casos anómalos que un sistema estricto de categorías difícilmente puede tomar en consideración.

Una distinción ampliamente utilizada reconoce trastornos depresivos *unipolares* y *bipolares*. La idea puede rastrearse por lo menos hasta Leonhard (1957), quien sugirió que los sujetos con historia de manía y depresión deberían separarse de aquellos que sólo presentan depresiones recurrentes (melancolía). Esta dimensión anamnésica se ha estudiado desde el punto de vista conductual, genético, clínico y de respuesta al tratamiento (12). Algunos investigadores han adoptado una taxonomía genética de los trastornos bipolares y unipolares. Junto con la conducta fenotípica del individuo, se toma en cuenta la historia familiar.

Al agregar una estimación de severidad, es posible definir varios subgrupos bipolares y unipolares. Se definen así los subgrupos bipolares I, II y III, la manía unipolar y el grupo bipolar "otros". El grupo unipolar es más heterogéneo; los subgrupos unipolar I y unipolar "otros" han sido modificados por numerosos autores en base a la distinción neurótico-psicótica. La sintomatología neurótica se añade así como criterio diferenciador dentro de este grupo. Si bien los casos más severos (psicóticos) de desorden unipolar son menos heterogéneos que el subgrupo neurótico (y conforman la mayoría de los casos en los estudios publicados) no existen claras distinciones; se ha informado de hasta un 15% de superposición (1, 17, 18).

En el grupo unipolar con trastornos más severos, Winokur y cols. (1971, 1975) sugirieron refinar la clasificación utilizando la edad en que se inició el problema. Se distingue así entre *enfermedad depresiva pura* (hombres mayores de 40 años con parientes de primer grado de ambos sexos que tengan una historia familiar positiva) y *enfermedad del espectro depresivo* (mujeres menores de 40 años, con parientes femeninos de primer grado que tengan depresión y parientes masculinos de primer grado con alcoholismo o sociopatía). A fin de reducir la heterogeneidad de las muestras unipolares, Perris (1973) propone como criterio para diagnosticar el desorden unipolar, la presencia de por lo menos tres episodios depresivos

sin manía o hipomanía. En una gran muestra de pacientes bipolares de tipo I, Dunner y cols. (1976) encontraron que el 80% desarrollaba manía. Tomando en cuenta a los pacientes bipolares de tipo II, la probabilidad de una muestra unipolar contaminada por sujetos bipolares sería de 0.05 ó menor, lo que no excluye la posibilidad de que ella pudiera contener pacientes bipolares tipo III (el individuo no presenta manía, pero sí sus familiares). Algunos estudios clínicos señalan que los pacientes bipolares I tienden a mostrar un patrón de actividad psicomotora retardada; los unipolares tenderían a la agitación y a una mayor actividad, caracteres que se mantienen en periodos de observación de dos semanas (2, 3). Como el patrón de retardo psicomotor se ha asociado a una reducida tasa de recambio en el sistema dopaminérgico nigroestriatal y el agitado, a hiperactividad dopaminérgica en esta vía extrapiramidal, la distinción podría sustentarse sobre bases neuroquímicas (10, 11).

Los pacientes bipolares I exhiben hipersomnía (más de 8 horas en la noche) en tanto que los unipolares muestran hiposomnía (menos de 6 horas de sueño) en la fase depresiva (13,28).

Se ha señalado también que los pacientes bipolares se quejan menos de trastornos somáticos que los unipolares, son más pasivos y muestran menos enojo contra sí mismos y contra otros (2). Son también interesantes las posibles diferencias en la transmisión genética de ambos tipos de trastorno (12).

Otros sistemas de clasificación, como los *Research Diagnostic Criteria* (RDC) (54) o el propuesto por Schildkraut y cols. utilizan criterios semejantes a los señalados. Ambos toman en consideración tanto los signos y síntomas de presentación como los datos históricos y longitudinales. Schildkraut y cols. (1978) distinguen cinco grupos de desórdenes: depresiones relacionadas con esquizofrenia (*schizophrenia-related-depressions*), depresiones esquizoafectivas, depresiones bipolares maniacodepresivas, depresiones unipolares endógenas y no endógenas y, finalmente, depresiones diagnósticamente no clasificables. La mayor diferencia con los RDC es el reconocimiento de la depresión relacionada con la esquizofrenia.

La sumaria presentación de algunos esquemas nosológicos de los trastornos depresivos frecuentes en la clínica permite señalar algunas características comunes. Se trata de clasificaciones sintomáticas y anamnésicas, esencialmente descriptivas, que no recortan grupos homogéneos desde el punto de vista de los mecanismos causantes del trastorno. Aunque en ocasiones se implica hipotéticamente un mecanismo (por ejemplo, en el eje endógeno-reactivo) su poder explicativo es muy limitado. Las clasificaciones mencionadas no están basadas en una consideración etiológica, lo cual comparten con clasificaciones en otros terrenos de la psicopatología. Se trata, preferentemente, de definir entidades clínicas como categorías excluyentes, con criterio tipológico y no dimensional, lo que plantea el problema de los casos limítrofes y los no clasificables. Aun los estudios que se han servido del análisis factorial y que llegan a definir

grupos comparables a los de la depresión endógena no siempre reconocen que un factor no equivale a un grupo nosológico y que significa sólo la posibilidad de ubicar a un individuo en un espacio de mediciones. No validan las categorías clínicas, tanto más cuanto que, como señalan Pilowski y cols. (1969), a menudo el análisis devuelve lo que puso el observador en él. No necesitamos extendernos sobre el carácter arbitrario de las pautas de evaluación clínica, expuestas a las desviaciones sistemáticas de sus diseñadores; frecuentemente confirman las expectativas de éstos tras una serie de manipulaciones estadísticas. Aún cuando hay precisión en el análisis genético de algunas condiciones —por ejemplo, en los trastornos bipolares— y en la predicción a tratamientos somáticos, las clasificaciones mencionadas están lejos de generar grupos estrictamente homogéneos en estos sentidos.

Los estudios fisiológicos y bioquímicos han jugado un papel triple en la investigación de los desórdenes depresivos. Por una parte, se ha intentado objetivar mediante ellos los procesos que subyacen a la sintomatología manifiesta. En otros casos, se ha tratado de obtener información respecto de los mecanismos que explican la aparición de la dolencia; mientras que en otros, se trata simplemente de contar con indicadores que permitan seguir la evolución del trastorno o controlar la respuesta al tratamiento. Estos distintos usos de los datos fisiológicos y bioquímicos deben separarse conceptualmente.

Estudios electrofisiológicos

Una breve revisión de los estudios electrofisiológicos permitirá poner de relieve algunas de las ventajas y limitaciones de incorporar el dato fisiológico al estudio clínico. En base a ello discutiremos las formas en que éste puede verificarse.

Los datos recogidos pueden ordenarse en dos grandes categorías: estudio de la actividad eléctrica del sistema nervioso en condiciones basales o estudios de sus modificaciones (desafíos funcionales, influencias farmacológicas). Desde otro punto de vista, puede distinguirse entre estudios periféricos —esto es, las manifestaciones electrofisiológicas del sistema nervioso periférico— y estudios centrales que exploran el sistema nervioso central.

Para ejemplificar el uso de estos datos en la clasificación, hemos seleccionado estudios basados en indicadores del sistema nervioso central. Ellos son esencialmente de dos variedades: la actividad espontánea —el electroencefalograma— y la actividad provocada —potenciales ligados a eventos (PLE) (potencial evocado sensorial, potencial motor y potenciales de contingencia). La primera informa sobre “estados” del sistema nervioso y la segunda da cuenta de los procesos “activos”, de la recepción y el procesamiento de la información sensorial. En los libros de Reagan (1972), Shagass (1972) y Callaway (1975), se encuentran algunas revisiones útiles sobre los puntos aquí aludidos. En Lolas (1979) puede encontrarse una breve orientación.

Todos los potenciales eléctricos del SNC son gra-

foelementos de voltaje-tiempo, en los que esencialmente se estudia amplitud, relación temporal (frecuencia en el EEG, latencia en los potenciales ligados a evento) y topografía. Esta información básica puede complementarse con otras que demandan un instrumental algo más complejo: coherencia, relaciones de fase, integración y composición espectral.

El estudio cualitativo del electroencefalograma de reposo ha tenido escasa o ninguna aplicación al problema de la clasificación de las enfermedades depresivas. La intención original de su descubridor, Hans Berger, había sido brindar una base objetiva al diagnóstico psiquiátrico mediante el estudio de la actividad del cerebro. Los trabajos en este sentido son contradictorios y muchos no han podido repetirse. Ni la presencia de ritmos de fondo más rápidos (20) ni de “ocasionales ondas lentas” (9) es característica de depresión y no contribuye a precisar la especificidad psicológica de los distintos tipos de trastorno. En alguna ocasión se informó sobre la posibilidad de distinguir electrográficamente la depresión de la manía (24), lo cual, naturalmente, no añade nada a la impresión clínica. Los estudios realizados se resienten: a) de una insuficiente precisión respecto de las muestras de los pacientes estudiados; b) de una escasa atención a los trastornos concomitantes y c) de la nula fundamentación teórica del estudio. Ello no invalida el estudio electroencefalográfico *per se*, pero señalemos que el estudio cualitativo del trazado, en ausencia de un diseño experimental adecuado, no contribuye a aclarar un trastorno que clínicamente puede aparecer como depresión. Naturalmente, al informar sobre el estado del sistema nervioso, podría permitir descartar que los síntomas pudieran estar causados por alteraciones lesionales o irritativas.

El electroencefalograma sí ha contribuido a describir más exactamente los trastornos del sueño que acompañan a algunos síndromes depresivos caracterizados por ausencia de una etapa (la cuarta) o diferente latencia en la aparición del sueño REM (59). Aquí se trata simplemente de la objetivación de un hecho, sin un rol patogénico o esclarecedor sobre la etiología del dato electrofisiológico.

Un mayor refinamiento instrumental —por ejemplo, el estudio del EEG en el ámbito de la frecuencia— y, particularmente, el estudio de las relaciones topográficas del trazado de base, han proporcionado algunos datos interesantes, desde el punto de vista del efecto de algunos fármacos, de una posible perturbación en el balance hemisférico durante la depresión y de la relación entre el EEG y otros indicadores.

La “activación” del EEG (o respuesta de *arousal*) —el bloqueo del ritmo basal por estímulos fóticos o auditivos— ha sido empleado por varios investigadores. Paulson y Gottlieb (1961), al igual que Wilson y Wilson (1961), encontraron que la respuesta de bloqueo duraba más en los pacientes depresivos durante la fase depresiva que durante la recuperación. Este hallazgo, que podría interpretarse en términos de una hiperexcitabilidad inestable del SNC durante la depresión, contribuye poco al problema de la clasificación, si bien plantea una hipótesis digna de explo-

rarse en el laboratorio.

Más orientado al problema de la nosología, el "umbral de sedación", introducido por Shagass y colaboradores, consistía en estudiar conductual y electrográficamente el efecto de la inyección intravenosa de amital sódico. Aunque se esperaba que este procedimiento permitiría distinguir entre depresión endógena y neurótica, los resultados han sido difíciles de repetir. Del estudio de Pérez-Reyes (1972) se desprende la idea de clasificar los síndromes depresivos en base a la susceptibilidad a la sedación, considerada como una medición indirecta del estado de excitabilidad del sistema nervioso.

No son sólo cambios de excitabilidad los que exploran los potenciales ligados a eventos (PLE). En los últimos años se ha acumulado evidencia sobre la posibilidad de interpretar muchas de sus características (morfología, amplitud, topografía) en términos funcionalmente relevantes. Está demostrado que los potenciales provocados por la estimulación sensorial son respuestas "activas" del sistema ante la demanda de procesamiento. Algunos caracteres de esta respuesta se relacionan con los atributos físicos del estímulo sensorial (componentes "exógenos") en tanto otros proceden de una interacción entre estos atributos y experiencias previamente almacenadas en el sistema, interpretables en términos "psicológicos" (expectación, memoria, ambiente, etc...). Estos potenciales --dependientes de asociaciones significativas de estímulos o configuraciones estímulo-respuesta-- podrían contribuir a delinear los procesos y mecanismos que pueden relacionarse en el sistema nervioso con la conducta manifiesta.

No es posible presentar aquí una revisión exhaustiva de los estudios que han explorado los PLE en relación a las enfermedades depresivas. Buchsbaum (1979) los resume indicando que la mayoría señala una mayor amplitud de la respuesta en pacientes diagnosticados clínicamente como depresivos, en oposición a pacientes esquizofrénicos, en los que el hallazgo, por lo general, es una disminución de la amplitud. Esta generalización, sin embargo, no cubre todos los estudios. La mayor amplitud de los componentes 1 a 4 del potencial somatosensorial, que Shagass y Schwartz describieron en depresivos en 1963, no fue confirmada en estudios en los que se controló por sexo y edad (52). Junto con ello, otros autores han encontrado amplitudes de los potenciales auditivos y visuales y claramente menores, en los depresivos (30). Lo mismo se ha informado en relación a la variación contingente negativa (CNV), en la cual ha sido frecuentemente descrita una disminución de amplitud durante la depresión (44, 53). Rizzo y cols. (1979) indican que durante la fase maniaca, la reducción de amplitud fue aún más pronunciada y apareció la *post imperative negative variation* (PINV).

Existen algunas manipulaciones experimentales, aplicables al estudio de los PE, que se han utilizado en este terreno. Se comentarán dos de las más importantes: la función de recuperación y la función intensidad-amplitud de respuesta, que pueden considerarse como métodos para explorar la excitabilidad del SNC.

Para obtener la función de recuperación se dan estímulos pareados a intervalos variables de tiempo de tal modo que la alteración de la capacidad de respuesta del SNC, producida por el primer estímulo, se refleja en la amplitud del PE al segundo estímulo.

La función se representa como el cociente entre la amplitud de la segunda y la amplitud de la primera respuesta (R_2/R_1) vs. el intervalo interestímulo. Usando este método, Satterfield (1972) distinguió a los depresivos con hiperactividad excitatoria de los depresivos con hiperactividad inhibitoria. Shagass (1973), empleando un método alternativo en que manipulaba la *intensidad* de los estímulos a intervalos constantes, pudo hacer distinción entre enfermos y normales, en la que los primeros mostraron una menor capacidad para variar la respuesta a diferentes intensidades de estimulación. Según Shagass, la normalidad se asociaría a niveles intermedios de activación cortical que se reflejaría en una mayor flexibilidad del sistema. *Función intensidad-amplitud*: hay sujetos que al aumentar la intensidad de estimulación tienden a aumentar la amplitud del PE (aumentadores) y otros que tienden a reducirla (reductores). Buchsbaum (1973) demostró la existencia de una tendencia aumentadora en los depresivos bipolares y reductora en hombres depresivos unipolares. Esto es independiente del estado mental del sujeto en el momento del registro, sugiriendo la utilización de este indicador como marcador genético de la enfermedad depresiva (19). Von Knorring (1978), en cambio, afirma que esta estrategia de procesamiento de la estimulación será también dependiente del estado del sujeto, lo que relaciona con los cambios en el balance de ciertos neurotransmisores.

Los potenciales lentos corticales son cambios de la línea base del EEG. Durante el intervalo entre un estímulo de aviso y un estímulo imperativo que demanda una tarea al sujeto, se produce una deflexión electronegativa (variación contingente negativa = CNV) que sería reflejo de fenómenos de expectación, atención y activación involucrados en la tarea de tiempo de reacción (TR). A pesar de los trabajos de Small y Small, que mostraban una menor reactividad de la CNV ante la condición de TR en pacientes depresivos, en nuestro laboratorio no encontramos diferencias en los parámetros de esta onda al comparar controles depresivos "endógenos" y "neuróticos". Los endógenos mostraron una tendencia a mayores amplitudes (35).

Críticas y comentarios a los estudios electrofisiológicos: La estrategia correlativa

Los estudios reseñados han empleado algunas estrategias comunes: a) comparaciones entre poblaciones definidas clínicamente por síntomas o diagnósticos; b) estudios longitudinales del mismo paciente en diferentes fases clínicas que ocurren debido a la terapia o espontáneamente; c) intentos de vincular variaciones a corto plazo en los potenciales cerebrales con fluctuaciones de la conducta (estados).

A diferencia de los estudios bioquímicos, no se ha propuesto una nosología de los estados depresivos sobre la base de variables electrofisiológicas del tipo descrito. Ello se debe, entre otras causas, a algunas limitaciones de tales métodos: 1) las señales registradas representan una resultante estadística de numerosos procesos no enteramente identificados, que tienen lugar en poblaciones neuronales; la relación entre tales potenciales y las descargas de neuronas aisladas no ha sido enteramente dilucidada; 2) el registro se verifica a distancia de las fuentes generadoras y está distorsionado en grado variable por la conducción desde sitios alejados; 3) los registros, aún cuando contienen potencialmente una gran cantidad de información, sólo pueden interpretarse adecuadamente a través de técnicas analíticas y estadísticas cuya implementación supone aceptar modelos matemáticos no completamente desarrollados o de aplicabilidad discutible al funcionamiento de grupos neuronales.

Tales limitaciones no invalidan enteramente las conclusiones. Desde luego, no son necesariamente de mayor trascendencia que las que podrían invocarse en el caso de algunos estudios bioquímicos.

La medición de la excreción urinaria o de las concentraciones plasmáticas de metabolitos, por ejemplo, no siempre refleja lo que ocurre en el SNC. La total inocuidad de los métodos electrofisiológicos se combina, además, con la ventaja de que los procesos estudiados son sincrónicos con los procesos conductuales, lo cual no siempre es el caso en los estudios bioquímicos. La formulación de un modelo experimental sobre mecanismos fisiológicos puede realizarse a un nivel más general y abstracto con indicadores electrofisiológicos menos afectados por diferencias interespecíficas que las variables bioquímicas. Tales modelos no se proponen con énfasis causal, sino descriptivo.

Independientemente de que se escojan variables electrofisiológicas o bioquímicas en los estudios sobre la depresión, la mayor limitación deriva de otra fuente. No de la exactitud de los datos ni de la validez de los métodos, sino del marco conceptual empleado en la investigación. Se trata, en la mayoría de los casos, de estudios "correlativos": la estrategia básica es buscar indicadores somáticos que contribuyan a validar distinciones nosográficas clínicas. Se supone que los indicadores empleados arrojarán un cuadro básicamente isomórfico con tales distinciones. Basta considerar cómo se han originado éstas para descartar la noción de que coincidirán plenamente con cualquier indicador fisiológico. La dificultad recuerda el problema de la localización cerebral, que ocupó un lugar prominente en el estudio de las relaciones sistema nervioso-conducta. A ello debe agregarse el carácter impreciso, complejo y variable de los diferentes conceptos de depresión, influidos por distintas tradiciones clínicas y a menudo formulados en lenguajes difícilmente conciliables.

Los estudios electrofisiológicos han demostrado la dificultad para abordar correlativamente el estudio de un patrón sintomático complejo sobre la base de indicadores funcionales simples. El éxito parcial obtenido

se ha debido generalmente a que se ha abandonado la conceptualización clínica, reemplazándola por una más simple (centrada, por ejemplo, en síntomas puntuales), o bien, a que se ha considerado que los indicadores electrofisiológicos no son relevantes para el diagnóstico sindromático preciso (cualitativo), sino más bien para una clasificación sobre un eje de intensidad. Así, por ejemplo, los trabajos de Satterfield (1972) sugieren que hay pacientes depresivos con predominio de mecanismos inhibitorios, y otros con predominio de mecanismos excitatorios. (En estudios sobre esquizofrenia se ha visto que la presencia del desorden del pensar se relaciona con alteraciones electrofisiológicas. La situación, si no enteramente análoga, demuestra lo ilusorio de creer en "el" indicador diagnóstico patognomónico de una determinada afección clínicamente definida). Shagass y su grupo han presentado argumentos sobre la posibilidad de distinguir electrofisiológicamente (ciclo de recuperación) a los sanos de los enfermos a lo largo de un *continuum* de psicopatología, pero sin separar fisiológicamente entidades clínicas.

Las presentes observaciones críticas dejan sin considerar otros aspectos adicionales, por ejemplo, la confiabilidad de las mediciones electrocorticales o su validez, en términos de aquello que se supone que reflejan. Tanto si se sostiene una simple covariación conducta-actividad electrocortical (desmentida experimentalmente) como si se supone un rol funcional a ésta en la *determinación* de aquella (una hipótesis ya adelantada por Wolfgang Kohler y discutida en Vaughan, 1979) existen aquí dificultades no resueltas.

Tales dificultades no son todavía cruciales en nuestra discusión. Aún si ellas fueran resueltas, el modelo de pensamiento empleado en la investigación fisiológica de los desórdenes depresivos continuaría siendo el mismo y mostrando limitaciones básicas.

Toda teoría de la conducta que no considera el dato fisiológico es parcial y, en último análisis, de escasa aplicabilidad diagnóstica y terapéutica. La forma de incorporar el dato fisiológico en la usual estrategia correlativa no sólo es incongruente, sino también paralizadora de una práctica adecuada.

La estrategia iterativa

Importantes consecuencias derivarían de una concordancia perfecta entre una anomalía anatómica o fisiológica y las manifestaciones psicopatológicas de las enfermedades depresivas; entre otras, la posibilidad de establecer nexos causales entre fisiopatología y psicopatología.

Tal concordancia no es aparente en los estudios electrofisiológicos revisados. Tampoco lo es en numerosos estudios bioquímicos. La suposición de una relación unívoca entre conducta y fisiología no puede sostenerse sino para aspectos muy simples de aquélla, para síntomas aislados o para peculiares constelaciones situacionales. Lo que está "detrás del síntoma" en las así llamadas psicosis funcionales ha probado ser huidizo y eludir la estrategia simple de la

correlación anatómico-clínica, que en su época fundó sobre nuevas bases toda la patología médica.

La acumulación de datos que apoyan, modifican o refutan una clasificación determinada es interminable. De lo que se trata es de enriquecer las clasificaciones existentes con nuevos puntos de vista en forma armónica y con incremento de su validez predictiva, de modo tal que los subgrupos sean realmente homogéneos desde el punto de vista descriptivo, etiológico o terapéutico. Al fin de cuentas, la investigación se ha resentido por carecer de una adecuada psicobiología de la anormalidad, la que, a su vez, no puede sino basarse en una psicobiología de lo normal. En tanto ello no se logre, es conveniente, al menos, modificar el esquema tradicional de la investigación clínica y hacerlo más flexible. La finalidad es introducir aquí, como principio metodológico, la corrección permanente de los esquemas nosológicos derivados de distintos cuerpos de conocimiento. Como expresa Sutton (1973), esto puede lograrse si se alterna sucesivamente la especificación de cuál es la variable independiente y cuál la dependiente. A esta estrategia se le llama método iterativo.

La estrategia iterativa difiere de la correlativa en dos importantes aspectos. En más de algún sentido, el estudio correlativo implica una estrecha conexión causal entre las variables independientes y dependientes, las que se organizan jerárquicamente. El investigador que desea estudiar los "correlatos" fisiológicos de la depresión endógena acepta la existencia de ésta, definida por cualquier criterio. Su papel consiste en reducir la varianza entre grupos de sujetos en base a un criterio de clasificación y luego estudiar en qué medida la medición A o B se distribuye en forma concordante con la clasificación, cualitativa o cuantitativamente. Si el proceso es exitoso, termina con un nuevo "dato" sobre diferencias entre grupos. Si no, se discute la relevancia de la medición practicada al estudio de las diferencias entre grupos. A menudo, sin embargo, se encontrará alguna diferencia digna de ser destacada o discutida, de manera que el proceso correlativo concluye con la adición de datos que no refutan, pero tampoco apoyan directamente, la validez de la clasificación original. La estrategia correlativa, especialmente si no está guiada por predicciones teóricas razonables, no puede contestar la pregunta de si una falta de diferencias significativas entre grupos se debe a una medición irrelevante o mal escogida, o bien, a una imprecisión del esquema nosológico.

El procedimiento iterativo es, simplemente, un modo sistemático de refinar clasificaciones. Consiste, como se ha indicado, en invertir el carácter de las variables de modo que las dependientes pasen a ser independientes. Si la clasificación generada, por ejemplo, al agrupar a los sujetos en base a sus índices fisiológicos, es idéntica a la clasificación clínica (lo que *a priori* raramente ocurrirá), quiere decir que ambas se validan mutuamente. Satterfield (1969) subdividió una muestra de pacientes depresivos en tres grupos en base al ciclo de recuperación del potencial evocado auditivo. Los grupos extremos (hiper o hiporrecu-

peración) difirieron también en otros aspectos fisiológicos, lo que sugiere una "diferencia neurofisiológica básica" entre ellos. Extendiendo tales observaciones al efecto de la medicación, Satterfield propone que ellas permiten esperar que el grupo con recuperación aumentada responderá mejor a los "energizadores psíquicos", en tanto que cabría esperar una buena respuesta de los sujetos con hiporrecuperación a los tranquilizantes. Aún si esta predicción probara no ser correcta, permitiría refinar notablemente cualquier esquema clínico que sólo considerara, por ejemplo, depresiones endógenas y reactivas, o brindar un mayor apoyo a las diferencias entre cuadros bipolares y unipolares.

Particular interés reviste esta estrategia como una forma de dilucidar la vieja controversia sobre la continuidad o discontinuidad entre las categorías diagnósticas de la enfermedad depresiva. Los estudios discutidos por Gurland (1973) en este sentido revelan la interacción entre el concepto, la observación clínica, la medición fisiológica o bioquímica y la evaluación de la terapia que caracteriza al método iterativo.

En opinión de Sutton (1973) el método iterativo no es más que un caso especial de validación de "constructos". En la enfermedad depresiva hay una variable de difícil especificación (diagnóstico) en tanto que la variable que puede definirse precisamente (la medición objetiva) depende, en lo que respecta a su relevancia, de su asociación con la variable imprecisamente definida. Observemos que la "imprecisión" del diagnóstico clínico no significa que no sea acuciosa sino que depende del marco teórico usado por el observador y de su destreza o experiencia diagnóstica.

Los trabajos de Schildkraut y cols. (1978 a y b) representan un ejemplo adicional. Estos investigadores, partiendo de una categorización clínica tentativa y estudiando variables bioquímicas, observaron que la excreción de MHPG permite diferenciar entre pacientes manícodepresivos bipolares y unipolares no endógenos. No se observaron diferencias en otros metabolitos, los que, sin embargo, se usaron para generar una función discriminante. Respecto a los datos del ácido vanililmandélico, epinefrina, norepinefrina, metanefrina y normetanefrina y otros índices de las tasas urinarias, éstos derivaron una función discriminante que luego se empleó para reclasificar a los sujetos en base a los indicadores bioquímicos. Esta nueva clasificación arrojó tres grupos en lugar de los cinco originales y sugirió hipótesis acerca del "parentesco bioquímico" entre diversos cuadros clínicos (por ejemplo, entre la psicosis esquizoafectiva, la manícodepresiva bipolar y algunas unipolares endógenas).

Como hemos indicado, tal estrategia es relativamente infrecuente en estudios electrofisiológicos. Son aún más raras las investigaciones en las que la estrategia iterativa se aplica simultáneamente a datos electrofisiológicos, bioquímicos y conductuales.

En nuestro laboratorio hemos conducido estudios sobre la psicofisiología cerebral de las enfermedades depresivas. Llamamos así a una línea de investigación que deriva indicadores funcionalmente relevantes de

la actividad eléctrica del cerebro bajo condiciones adecuadas de demanda "significativa" para el sujeto. Ni la variación contingente negativa (CNV) ni el potencial evocado auditivo (PEA) arrojaron una clasificación isomórfica con distinciones en el eje neurótico-endógeno realizadas por un clínico experimentado (8, 35), si bien se abrió de esta forma una vía de acceso al estudio de la distinción rasgo-estado (34). Antes de decidir si los indicadores que se usaron son o no relevantes al estudio de las enfermedades depresivas (una pregunta tan básica como la que interroga sobre la validez de la nosología clínica), hemos procedido a conjeturar que una clasificación "útil" y más natural sólo puede obtenerse mediante la integración de datos fisiológicos, psicométricos y conductuales. Un primer paso ha consistido en el análisis factorial de datos de muy distinta índole, que ha arrojado cinco factores denominados "activación", "inhibición", "resistencia al cambio", "depresividad-neuroticismo" y "extraversión". Los primeros dos factores dan cuenta de cerca del 80% de la varianza de las mediciones

en una muestra mixta de 25 sujetos (normales, depresivos "neuróticos" y depresivos "endógenos"), considerando 23 variables por sujeto. La mayoría de estas variables provino del registro de potenciales lentos contingentes (CNV) en una situación de tiempo de reacción (32). Un segundo paso debería consistir en reclasificar estos y otros sujetos sobre la base de los puntajes en las nuevas dimensiones (o "supervariables") evidenciadas por el análisis factorial y por el estudio de las concordancias entre la categorización así generada y el diagnóstico clínico.

Si bien la fenomenología clínica continúa siendo la fuente de inspiración y el crisol de prueba de toda clasificación, el estudio de las enfermedades afectivas es también una empresa que debe perfeccionar continuamente sus estrategias, mejorar sus logros y generar una auténtica teoría psicobiológica del comportamiento. Sólo a partir de una tal teoría puede esperarse una clasificación válida en cuanto a etiología, pronóstico y tratamiento.

REFERENCIAS

1. AKISKAL H S, McKINNEY W T: Overview of recent research in depression: Integration of ten conceptual models into a comprehensive clinical frame. *Arch Gen Psychiat* 32: 285-305, 1975.
2. BEIGEL A, MURPHY D L: Unipolar and bipolar affective illness: Differences in clinical characteristics accompanying depression. *Arch Gen Psychiat* 24: 215-220, 1971.
3. BUNNEY W E, MURPHY D L: The behavioral switch process and psychopathology. En: Mendels, J. (Ed.). *Biological Psychiatry*, Wiley-Interscience, Nueva York, 1973.
4. BUCHSBAUM M S: Neurophysiological reactivity, stimulus intensity modulation and the depressive disorders. En: Depue, R. A. (Ed.). *The Psychobiology of the Depressive Disorders, Implications for the Effects of Stress*, Academic Press, 221-242, Nueva York, 1979.
5. BUCHSBAUM M, LANDAU S, MURPHY D. GOODWIN F: Average evoked response in bipolar and unipolar affective disorders: Relationship to sex, age of onset, and monoaminoxidase. *Biol Psychiatry* 7: 199-212, 1973.
6. BUNNEY W E Jr, MURPHY D L: The behavioral switch process and psychopathology. En: J. Mendels (Ed.). *Biological Psychiatry*, Wiley-Interscience, Nueva York, 1973.
7. CALLAWAY E: *Brain electrical potentials and individual psychological differences*. Grune and Stratton, Nueva York, 1975.
8. COLLIN C, LOLAS F, DORR O: Potencial evocado auditivo (PEA) en la enfermedad depresiva. *Arch Biol Med Exper*, 12: 506, 1979.
9. DENBER N C: Electroencephalographic findings during chlorpromazine-diethazine treatment. *J Neur Ment Dis* 126: 392-398, 1958.
10. DEBUE R A, EVANS R: The psychobiology of the depressive disorders. En: Maher, B. A. (Ed.). *Progress in Experimental Personality Research* Vol. 9, Academic Press, Nueva York, 1979.
11. DEPUE R A, MONROE S M: The unipolar-bipolar distinction in the depressive disorders. *Psychol Bull*, 85: 1001-1029, 1978.
12. DEPUE R A, MONROE S M: The unipolar-bipolar distinction in the depressive disorders: implications for stress onset interaction. En: Depue, R. A. (Ed.). *The Psychobiology of the Depressive Disorders. Implications for the Effects of Stress*. Academic Press, 23-53 Nueva York, 1979.
13. DETRE T, HIMMELHOCH J, SWARTZBURG M, ANDERSON C M, BYCK R, KUPFER D J: Hypersomnia and manic-depressive disease. *Amer J Psychiat* 128: 1303-1305, 1972.
14. DUNNER D L, FLEISS J L, FIEVE R R: The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiat* 133: 905-908, 1976.
15. EYSENCK H J: The classification of depressive illnesses. *Brit J Psychiat* 117: 241-250, 1970.
16. FLORIS V, MOROCUTTI G, AMABILE G, BERNARDI G, RIZZO P A: Recovery cycle of visual evoked potentials in normal, schizophrenic and neurotic patients. En: Kline, N. S., Laska, E. (Eds.). *Computers and Electronic Devices in Psychiatry*. Grune and Stratton, 194-205, Nueva York y Londres, 1968.

17. FOWLES D C, GERSH F S: Neurotic depression: The endogenous-neurotic distinction. En: Depue, R.A. (Ed.). *The Psychobiology of the Depressive Disorders. Implications for the Effects of Stress*. Academic Press, 55-80, Nueva York, 1979.
18. GERSH F S, FOWLES D C: Neurotic depression: The concept of anxious depression. En: Depue, R. A. (Ed.). *The Psychology of the Depressive Disorders. Implications for the Effects of Stress*. Academic Press, 81-104, Nueva York, 1979.
19. GERSHON E S, BUCHSBAUM M S: A genetic study of average evoked response augmentation/reduction in affective disorders. En: Shagass, C., Gershon, Friedhoff, A. J. (Eds.). *Psychopathology and Brain Dysfunction*, Raven Press, Nueva York, 1977.
20. GREENBLATT M, HEALEY M, JONES G A: Age and electroencephalographic abnormality in psychiatric patients. A study of 1593 cases. *Am J Psychiatry* 101: 82-90, 1944.
21. GRINKER R R Sr, MILLER J, SABSHIN M, NUNN R J, NUNNALLY J C: *The Phenomena of Depressions*. Hoeber, Nueva York, 1961.
22. GURLAND B: A flexible approach to psychiatric classification. En: Hammer, M., Salzinger, K., Sutton, S. (Eds.). *Psychopathology. Contributions from the Social, Behavioral and Biological Sciences*. Wiley, 409-426, Nueva York, 1973.
23. HAMILTON M, WHITE J M: Clinical syndromes in depressive states. *J Ment Sci* 105: 985-998, 1959.
24. HES J P: Manic-depressive psychosis. A case report. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 12: 193-195, 1960.
25. KANFER F H, SASLOW G: Behavioral diagnosis. En: Franks, C. M. (Ed.). *Behavior Therapy: Appraisal and Status*. McGraw-Hill, 417-444, Nueva York, 1969.
26. KATZ M M, HIRSCHFELD R M A: The phenomenology and classification of depression. En: Lipton, M., DiMascio, A., Killami, K. (Eds.). *Psychopharmacology: A Generation of Progress* Raven Press, Nueva York, 1977.
27. KENDELL R E: The classification of depressions: A review of contemporary confusion. *Brit J Psychiat* 129: 15-28, 1976.
28. KUPFER D J, HIMMELHOCH J M, SWARTZBURG M, ANDERSON C, BYCK R, DETRE T P: Hypersomnia in manic depressive disease. *Dis Nerv Syst* 33: 720-724, 1972.
29. LEONHARD K: *Aufteilung der endogenen Psychosen* (1 ed). Akademieverlag, Berlin, 1957.
30. LEVIT A L, SUTTON S, ZUBIN J: Evoked potential correlates of information processing in psychiatric patients. *Psychol Med* 3: 487-494, 1973.
31. LOLAS F: Potenciales cerebrales ligados a evento. Clasificación y uso clínico. *Arq Neuropsiquiat* 37: 274-283, 1979.
32. LOLAS F: Psychophysiology of the reaction-time experiment. A factor analytic approach. *Psychiat Clin* 14: 88-95, 1981.
33. LOLAS F: Psicofisiología Clínica. En: *Psiquiatría*. M. Gomberoff y J. P. Jiménez (Eds.), Medcom, Santiago, 1982.
34. LOLAS F, DE LA PARRA G: Rasgo y estado en la investigación psicofisiológica. *Arch Biol Med Exper* 11: 194, 1978.
35. LOLAS F, DE LA PARRA G: Cerebral psychophysiology of depression: preliminary results. *Inv Clin* 20: 33-47, 1979.
36. MENDELS J, COCHRANE C: The nosology of depression: The endogenous reactive concept. *Amer J Psychiat* 124: 1-11, 1968.
37. MAPOTHER E: Discussion on manic-depressive psychosis. *Brit Med J* 2: 872-879, 1926.
38. MONAKHOV K, PERRIS C, BOTSKAREV V K, VON KNORRING L, NIKIFOROV A I: Functional interhemispheric differences in relation to various psychopathological components of the depressive syndromes. A pilot international study. *Neuropsychobiology* 5: 143-155, 1979.
39. PAULSON G W, GOTTLIEB G: A longitudinal study of the electroencephalographic arousal response in depressed patients. *J Nerv Ment Dis* 133: 524-528, 1961.
40. PEREZ-REYES M: Differences in sedative susceptibility between types of depression: Clinical and neurophysiological significance. En: *Recent Advances in the Psychobiology of the Depressive Illnesses*. T. A. Williams, M. M. Katz, J. A. Shields, U. S. Government Printing Office, 119-130, Washington, D. C., 1972.
41. PERRIS C: The genetics of affective disorders. En: Mendels, J. (Ed.), *Biological Psychiatry* Wiley-Interscience, Nueva York, 1973.
42. PILOWSKI I, LEVINE S, BOULTON D M: The classification of depression by numerical taxonomy. *Brit J Psychiat* 115: 937-945, 1969.
43. REAGAN D: *Evoked Potentials in Psychology, Sensory Physiology and Clinical Medicine*. Chapman and Hall, Londres, 1972.
44. RIZZO P A, AMABILE G, CAPORALI M, PIERELLI F, SPADARO M, ZANASI M, MOROCUTTI C: A longitudinal CNV study in a group of five bipolar cyclothymic patients. *Biol Psychiat* 14: 581-586, 1979.
45. ROBINS E, GUZE S B: Classification of affective disorders: The primary-secondary, the endogenous-reactive, and the neurotic-psychotic concepts. En: Williams, T. A., Katz, M. M., Shield, J. A. Jr (Eds.), *Recent Advances in the Psychobiology of the Depressive-Illnesses*. DHEW Publication No. (HSM) 70-9053 Washington, D.C., U.S. Government Printing Office 1972.
46. ROSENTHAL S H, KLERMAN G L: Content and consistency in the endogenous depressive pattern. *Brit J Psychiat* 112: 471-484, 1966.

47. SATTERFIELD J H: Auditory evoked cortical response studies in depressed patients and normal control subjects. En: *Recent Advances in the Psychobiology of the Depressive Illnesses*, T. A. Williams, M. M. Kate, J. A. Shield, U.S. Government Printing Office, 87-98, Washington, D. C. 1972.
48. SCHILDKRAUT J J, ORSULAK P J, SCHATZBERG A F, GUDEMAN J E, COLE J O, ROHDE W A, LA BRIE R A: Toward a biochemical classification of depressive disorders. I Differences in urinary excretion of MHPG and other catecholamine metabolites in clinically defined subtypes of depression. *Arch Gen Psychiat* 35: 1427-1433, 1978.
49. SCHILDKRAUT J J, ORSULAK P J, LA BRIE R A, SCHATEBERG A F, GUDEMAN J E, COLE J O, ROHDE W A: Toward a biochemical classification of depressive disorders. II Applications of multivariate discriminant function analysis to data on urinary catecholamines and metabolites. *Arch Gen Psychiat*, 35: 1436-1439, 1978.
50. SHAGASS C: *Evoked Brain Potentials in Psychiatry*. Plenum Press, Nueva York, 1972.
51. SHAGASS C: Evoked potential studies in patients with mental disorders. En: Sabelli (Ed.). *Chemical Modulation of Brain Function*. Raven Press, 313-326, Nueva York 1973.
52. SHAGASS C, SCHWARTZ M: Somatosensory cerebral evoked responses in psychotic depression. *Brit J Psychiat*. 112: 799-807, 1966.
53. SMALL J G, SMALL J F: Contingent Negative Variation (CNV) correlations with psychiatric diagnosis. *Arch Gen Psychiatry* 25: 550-554, 1971.
54. SPITZER R L, ENDICOTT J, ROBINS E: *Research Diagnostic Criteria (RDC) for a Selected Group of Functional Disorders*. Nueva York State Psychiatric Institute, Nueva York, 1978.
55. STRAUSS J: A comprehensive approach to psychiatric diagnosis. *Amer J Psychiat* 132: 1193-1196, 1975.
56. SUTTON S: Fact and artifact in the psychology of schizophrenia. En: Hammer, M., Salzinger, K., Sutton, S. (Eds.). *Psychopathology. Contributions from the Social, Behavioral and Biological Science*. Wiley, 197-213, Nueva York, 1973.
57. VAUGHAN H: A neurophysiology of mind? En: Begleiter, H. *Evoked Brain Potentials and Behavior*. Plenum Press, Nueva York, 1979.
58. VON KNORRING L: Visual averaged evoked responses in patients with bipolar affective disorders. *Neuropsychobiology*, 4: 314-320, 1978.
59. WHYBROW P C, MENDELS J: Toward a biology of depression: some suggestions from neurophysiology. *Amer J Psychiat*, 125: 45-54, 1969.
60. WILSON W P, WILSON N J: Observations on the duration of the photically elicited arousal responses in depressive psychosis. *J Nerv Ment Dis*, 133: 438-440.
61. WINOKUR G, CADORET R, BAKER M, DORZAB J: Depression spectrum disease versus pure depressive disease: some further data. *Brit J Psychiat*, 127: 75-77, 1975.
62. WINOKUR G, CADORET R, DORZAB J, BAKER M: Depressive disease: a genetic study. *Arch Gen Psychiat* 24: 135-144, 1971.
63. ZUBIN J: Classification of the behavior disorders. *Ann Rev Psychol*. 18: 373-406, 1967.