



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

Marcadores biológicos en psicopatología

Alumno: Miriam Moreno Guerrero

Tutor: Prof. D. Gustavo Reyes del Paso

Dpto: Personalidad, Evaluación y Tratamiento
psicológico.

Julio, 2015

ÍNDICE

RESUMEN.....	Pág.4
1.- MARCADORES Y MEDIDAS PARA OBTENERLOS.....	Pág.4
1.1 Concepto de marcador y tipos.....	Pág.4
1.2 Pruebas neuroendocrinas.....	Pág.5
- Función eje tiroideo.....	pág.5
- Función eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.....	pág.6
- Funcion hormona del crecimiento.....	pág.6
1.3 Técnicas psicofisiológicas.....	Pág.6
1.4 Pruebas de neuroimagen.....	Pág.7
2.- ESQUIZOFRENIA.....	Pág.7
2.1 Concepto de esquizofrenia.....	Pág.7
2.2 Aspectos bioquímicos.....	Pág.7
- Hipótesis dopaminérgica.....	pág.7
- Hipótesis noradrenérgica.....	pág.9
- Hipótesis serotoninérgica.....	pág.9
- Hipótesis gabaérgica.....	pág.9
2.3 Neurofisiología.....	Pág.9
- Potenciales Evocados.....	pág.9
• P300.....	pág.10
• P50.....	pág.11
• Potencial de disparidad.....	pág.11
- Movimientos oculares.....	pág.12

- Actividad electrodermal.....	pág.14
3.- DEPRESIÓN.....	Pág.15
3.1 Concepto de depresión.....	Pág.15
3.2 Aspectos bioquímicos.....	Pág.16
- Hipótesis noradrenérgica.....	pág.16
- Hipótesis serotoninérgica.....	pág.16
- Hipótesis dopaminérgica.....	pág.17
3.3 Neuroendocrinología.....	Pág.17
- Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.....	pág.17
- Eje tiroideo.....	pág.18
- Hormona del crecimiento.....	pág.18
3.4 Neurofisiología.....	Pág.18
- Sueño alterado en depresión.....	pág.18
4-. TRASTORNO DE PERSONALIDAD ANTISOCIAL.....	Pág.19
4.1 Concepto de personalidad antisocial.....	Pág.19
4.2 Neuroimagen.....	Pág.19
4.3 Aspectos hormonales.....	Pág.20
4.4 Aspectos bioquímicos.....	Pág.21
5-.TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD...Pág.21	
5.1 Concepto de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.....	Pág.21
5.2 Neurofisiología.....	Pág.22
- P300.....	pág.22
5.3 Neuroimagen.....	Pág.23

- Estructural.....	pág.23
- Funcional.....	pág.23
5.4 Trastornos del sueño en TDAH.....	Pág.23
- Arquitectura del sueño.....	pág.23
- Parasomnias.....	pág.24
CONCLUSIONES.....	Pág.24
BIBLIOGRAFÍA.....	Pág.26

RESUMEN

La identificación de marcadores objetivos se utiliza actualmente para la mejora del diagnóstico, para detectar poblaciones de riesgo, para poder adelantar los pronósticos y para averiguar los mecanismos de transmisión genética que hay tras los diferentes trastornos que se presentan. En el presente trabajo se recopilarán una serie de marcadores que se han obtenidos a través de pruebas neuroendocrinas (función tiroidea, función del eje hipotálamo-hipofisario adrenal o función de la hormona del crecimiento), pruebas psicofisiológicas (potenciales evocados, actividad electrodermal o movimientos oculares) y técnicas de neuroimagen, tanto estructurales como funcionales, en esquizofrenia, depresión, trastorno de personalidad antisocial y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Palabras clave: marcadores, esquizofrenia, depresión, trastorno de personalidad antisocial y trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

1. MARCADORES Y TÉCNICAS PARA OBTENERLOS

El presente trabajo tiene como objetivo la recopilación de marcadores objetivos útiles para el diagnóstico de la esquizofrenia, depresión, trastorno de personalidad antisocial y trastorno por déficit de atención e hiperactividad. A continuación se explica detalladamente los tipos de marcadores que pueden ayudar en la diagnosis de estos trastornos y las técnicas utilizadas para obtenerlos.

1.1 Concepto y tipo de marcadores

Cuando hablamos de marcador, nos referimos a un indicador objetivo de trastornos psicopatológicos que se presenta a través de alteraciones en diferentes medidas estructurales y/o funcionales del organismo.

Dentro de los marcadores podemos encontrar tres tipos distintos:

- Episódicos: se manifiestan cuando se está produciendo un episodio o recaída del trastorno, pudiendo indicar el principio y el final de éste (ej. aumento de frecuencia cardíaca ante un ataque de ansiedad).
- Vulnerabilidad: indican la existencia de mayor riesgo de que se desarrolle un trastorno pudiendo ser o no de origen genético.
- Genéticos: son un conjunto de genes patogénicos o un gen aislado que pueden provocar la expresión del trastorno.

Para que un marcador sea válido científicamente debe cumplir los criterios de sensibilidad y especificidad. El primero se refiere a la capacidad para detectar el trastorno; un marcador es más sensible cuanto más presente esté en personas que padecen el trastorno. El segundo se refiere a la probabilidad de identificar la ausencia del trastorno; es decir, un marcador es más específico cuanto más ausente esté en personas que no sufren el trastorno.

El proceso de identificación y validación de un marcador comienza con la comparación de un grupo de personas que padezcan el trastorno y un grupo de personas sanas para encontrar variables que diferencien entre ambos grupos, las cuales se pueden considerar como posibles marcadores. Una vez identificadas las variables en cuestión hay que saber si los marcadores son de episodio o si por el contrario son de vulnerabilidad o genéticos. Como ya se ha dicho anteriormente, un marcador episódico sólo se manifiesta cuando se está dando el episodio patológico, por lo que si el marcador desaparece una vez finalice el episodio descartamos la opción de que sea de vulnerabilidad o genético. A partir de este momento debemos saber si el marcador es genético o de vulnerabilidad. Los marcadores genéticos deben cumplir los siguientes criterios para poder tomarlos como tal: deben distribuirse diferencialmente en paciente y sujetos sanos, deben permanecer estables en el tiempo, deben ser heredables, se debe observar mayor prevalencia del trastorno en familiares que en la población en general y deben ser específicos respecto a la categoría diagnóstica. En el caso de que no se cumplan alguno de estos criterios se puede considerar que el marcador sea de vulnerabilidad que sigue los siguientes criterios: debe tener valor predictivo, es decir, ha de identificarse antes del primer episodio, debe continuar tras la aparición de los primeros síntomas y permanecer en el tiempo y, por último, debe tener mayor probabilidad de aparición en familiares del paciente que en sujetos sanos (Zubin y Steinhaven, 1981).

1.2 Pruebas neuroendocrinas

Existe diversidad de trastornos psicológicos en cuya etiología se ven involucradas alteraciones endocrinas u hormonales tales como la depresión, ansiedad, estrés, etc. Se pueden realizar diferentes pruebas neuroendocrinas, a modo de ejemplo:

Pruebas de la función tiroidea: medidas en el eje tiroideo se hacen necesarias ya que se ha observado que hasta un 10% de pacientes con trastornos ingresados presentaban alteraciones en este eje (García, 2000). Entre las pruebas realizadas se encuentran las

medidas de los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas como la T3 (triyodotironina), la T4 libre y la TSH (tirotropina).

Pruebas de función hipotálamo-hipófiso-adrenal: entre éstas se realizan pruebas de niveles de cortisol plasmático. Se han relacionado altos niveles de este glucocorticoide (hipercortisolemia) con aparición de trastornos afectivos, especialmente depresión mayor (Dinan, 2001). También se realizan pruebas de supresión con dexametasona, que se emplea como marcador para el diagnóstico de depresión. La prueba consiste en la administración de 1mg de dexametasona y medir los niveles de cortisol a lo largo del día. En el caso de pacientes sanos, la dexametasona inhibe la secreción de cortisol, por lo que se presentarán niveles bajos. Por el contrario en pacientes con depresión esta inhibición no se produce y los niveles de cortisol se mantienen altos (Vallejo, 2011).

Pruebas de función de hormona del crecimiento: se miden los niveles de ésta hormona ya que en pacientes depresivos se ha observado una alteración de éste ritmo circadiano, produciéndose hipersecreción de hormona del crecimiento durante el día (Belloch, Sandín y Ramos, 2008).

1.3 Técnicas psicofisiológicas

En psicofisiología se utilizan una serie de técnicas que tienen como objetivo registrar la actividad fisiológica de un organismo de manera no intrusiva mientras se manipula el ambiente. Estas técnicas se clasifican en función de la parte del sistema nervioso que registran:

– SN Central: actividad eléctrica cerebral (electroencefalografía (EGG), potenciales evocados, cartografía, localización de fuentes), actividad magnética (magnetoencefalografía, estimulación magnética transcraneal) y neuroimagen funcional (tomografía por emisión de positrones, tomografía por emisión de fotones simples y resonancia magnética funcional)

– SN Autónomo: actividad electrodérmica, actividad cardiovascular, actividad pupilar, actividad salivar, actividad gastrointestinal y actividad sexual.

SN Somático: actividad muscular, actividad respiratoria y actividad ocular.

1.4 Pruebas de neuroimagen

Las pruebas de neuroimagen se dividen en estructurales, las cuales muestran una imagen anatómica del cerebro, y en funcionales, que muestran la actividad que se producen en el cerebro. En las primeras podemos encontrarnos principalmente la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) y en las pruebas de neuroimagen funcional se encuentran la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía de emisión de fotón único (SPECT) y la resonancia magnética funcional (RMf).

2-. ESQUIZOFRENIA

2.1 Concepto esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno mental grave cuyos síntomas provocan la distorsión de la conducta, el pensamiento, las percepciones, las emociones, el lenguaje y la conciencia de sí mismo. Este trastorno afecta a más de 21 millones de personas en el mundo, las cuales tienen entre un 2 y un 2,5 más de posibilidad de morir a edad temprana.

La esquizofrenia es un trastorno complejo, es por esto que se encuentran dificultades para poder establecer un diagnóstico claro. Estas dificultades han incrementado la necesidad de buscar marcadores que señalen la presencia del trastorno y que así pueda ser más fácilmente diagnosticado. En varios estudios se ha encontrado que en la esquizofrenia existen alteraciones bioquímicas, pudiendo relacionarse el trastorno con un mal funcionamiento en los sistemas dopaminérgicos. También se han encontrado alteraciones neurofisiológicas como un patrón diferenciado en la onda p300.

Estos y otros aspectos serán explicados de manera más extensa a continuación.

2.2 Aspectos bioquímicos

- Hipótesis dopaminérgica

La hipótesis dopaminérgica sugiere la existencia de un exceso de actividad dopaminérgica en el SNC. Esta hipótesis se plantea tras la observación de que tanto la administración de antipsicóticos que bloquean los receptores dopaminérgicos como la administración, por otro lado, de agonistas dopaminérgicos provocan la aparición de síntomas psicóticos (Snyder, Banergee y Yamamura, 1974). Pero a pesar de esta

formulación tan reveladora, no existía consenso sobre la relación entre la dopamina y la etiología de la esquizofrenia. Las principales limitaciones de ésta hipótesis inicial eran:

- a) No había evidencia directa de que existiera un incremento de dopamina en el cerebro de pacientes esquizofrénicos.
- b) Esta hipótesis no podía dar evidencia de que la dopamina fuera la única causante de los síntomas esquizofrénicos debido a la heterogeneidad del trastorno.

Estas limitaciones llevaron a la formulación de la hipótesis dopaminérgica revisada (Davis y Kahn, 1991) en la que se propone la existencia de una disregularización de la dopamina en diferentes regiones del SNC. En concreto, se presenta hipofunción en las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales a la corteza prefrontal, lo que provoca una hipoestimulación de receptores D1 y la consecuente aparición de síntomas negativos. También se presenta hiperfunción subcortical que origina una sobreestimulación de receptores D2 y la aparición de síntomas positivos. En cuanto a las otras dos vías dopaminérgicas, la nigroestriada y la tuberoinfundibular, la actividad dopaminérgica se mantiene. Según la teoría de Winberger (1986), la disregularización de la dopamina puede deberse a una lesión en la corteza prefrontal que destruye las aferencias dopaminérgicas que van hacia la corteza y subcorteza prefrontal. Las investigaciones posteriores a la formulación de esta hipótesis se centraron en buscar las causas del aumento de la transmisión dopaminérgica en pacientes con esquizofrenia.

Una de las causas propuestas fue que se producía un aumento de la liberación de dopamina en el cerebro. Se realizaron exploraciones con TEP, una técnica de imagen no invasiva que consiste en medir la actividad metabólica del cuerpo analizando la distribución de una sustancia radioactiva o marcador que se inyecta al paciente, (Laurelle y cols., 1996) para poder observar si la liberación realmente era mayor en pacientes esquizofrénicos. Para ello se les inyectó por vía intravenosa amfetamina, la cual provoca un incremento de dopamina ya que se inhibe la recaptación de ésta. Los resultados mostraron que se producía un aumento de la liberación de dopamina en el núcleo estriado y que este exceso de dopamina provoca los síntomas positivos característicos de la esquizofrenia.

- Hipótesis noradrenérgica

Debido a que se han encontrado relaciones entre los sistemas de neurotransmisión de dopamina y noradrenalina, varios investigadores postularon que la noradrenalina era importante en la etiología de la esquizofrenia. A pesar de esto, la única relación clara que se ha encontrado ha sido la de un aumento de noradrenalina y su metabolito en el líquido cefalorraquídeo asociada a recaídas tras la retirada de neurolépticos y con el aumento de síntomas tanto positivos como negativos (Van Kammen y cols., 1989a).

- Hipótesis serotoninérgica

Se ha encontrado que la serotonina ejerce un efecto inhibitorio en la transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal lo cual, como se ha visto anteriormente, se ha relacionado con los síntomas negativos de la esquizofrenia. Este efecto inhibitorio se ve reducido con la utilización de fármacos inhibidores de la serotonina que provocan un aumento de la transmisión dopaminérgica hacia la corteza prefrontal, por lo que se produce una mejora de la sintomatología negativa (Kapur y Remington, 1996).

- Hipótesis gabaérgica

Las primeras hipótesis en relación con el GABA planteaban que cuando disminuyen las concentraciones de éste se produce una desinhibición en el SNC, alterándose la modulación de los sistemas dopaminérgicos y provocando los síntomas psicóticos del trastorno (Roberts, 1972). En investigaciones más recientes, tras análisis post mortem se ha encontrado una reducción de la actividad GABA en la corteza prefrontal (Lewis, Hasimoto y Volk, 2005) y que hay mayor número de receptores GABA, tanto a nivel cortical como subcortical (Jarskog, Miyamoto y Lieberman, 2007).

2.3 Neurofisiología

- Potenciales evocados

Los potenciales evocados, o potenciales relacionados con eventos, reflejan cambios que se producen en la actividad eléctrica del cerebro debidos a que se está percibiendo un estímulo o a que se está ejecutando algún proceso cognitivo en concreto. Se registran mediante electrodos que se colocan en la superficie del cuero cabelludo, por lo que es una técnica no invasiva (Grillon, Courchesne, Ameli, Geyer y Braff, 1990).

P300

El potencial evocado más estudiado en la esquizofrenia es la onda P300 que fue descubierta por Sutton (1965). Es un potencial que se genera mayormente en el surco temporal superior y en la corteza parietal superior 300 ms después de la aparición de un estímulo anormal o diferente al resto. El P300 puede relacionarse con la atención, ya que el sujeto debe seleccionar un estímulo diferente entre otros irrelevantes, y también se relaciona con la memoria de trabajo ya que el sujeto debe almacenar las características de los estímulos presentados para poder compararlos y así poder seleccionar el estímulo anormal (Luck, 2005).

La técnica más utilizada para provocar este potencial es el paradigma *oddball* que consiste en exponer al sujeto a un estímulo auditivo continuo y éste debe responder pulsando un botón cuando se presenta un estímulo auditivo anormal.

Tras varios estudios de esta onda en esquizofrénicos se ha encontrado que presenta una amplitud reducida y retrasos en su latencia (Wright y cols., 2000). Cuando hablamos de amplitud nos referimos a la distancia que hay entre el punto más alto de la onda y el punto medio o de equilibrio y con latencia nos referimos al tiempo en que tarda en aparecer la onda. Indirectamente, la amplitud nos muestra la cantidad de neuronas que están implicadas en el procesamiento del estímulo y la latencia, nos muestra el tiempo que duran las operaciones cognitivas que se producen antes de la percepción del estímulo (Linden, 2005). Tras varios estudios de neuroimagen se ha encontrado una posible explicación a las anomalías que presenta la P300 en pacientes esquizofrénicos, concretamente se ha observado que existe reducción de materia gris en zonas parietotemporales y frontales de la corteza que podría explicar el mal funcionamiento de la P300 y relacionarse con los síntomas negativos del trastorno (Wright, 2000). El comportamiento anómalo de este potencial puede verse afectado por la medicación, ya que se ha comprobado que en pacientes que se medican con antipsicóticos atípicos se produce una mejora de las disfunciones de la onda en cuestión (Molina y cols., 2004). También se ha visto que éstas anomalías tienen un porcentaje de heredabilidad en torno al 70-80%, por lo que puede considerarse como un marcador genético y de vulnerabilidad (Bramon, Rabe-Hesketh, Sham, Murray y Frangou, 2005).

Por último, decir que los déficits en la onda P300 no son específicos de la esquizofrenia, ya que se han constatado en dependencia al alcohol, depresión, Alzheimer y trastorno bipolar entre otros.

P50

Otro potencial evocado que se encuentra afectado en pacientes esquizofrénicos es la onda P50. Esta onda está relacionada con la corteza auditiva primaria y se registra 50 mseg después de que se presenten dos o más estímulos auditivos repetitivos que acaban inhibiéndose al ser procesados como información (Bramon y cols., 2004; Campanella y Guerit, 2009). En pacientes con esquizofrenia se ha comprobado que esta supresión de información no se produce, por lo que se genera una sobrecarga de información que podría ser la causante de las alucinaciones auditivas que se dan en algunos casos de este trastorno (García y Arango, 2010).

Al igual que la onda P300, se ha comprobado que los déficits en la onda P50 no son exclusivos de la esquizofrenia, ya que también aparecen en casos de manía (Adler y cols., 1990) y abuso de drogas (Boutros, Zouridakis, Rustin, Peabody y Wamer, 1993).

Potencial de disparidad (Mismatch negativity, MMN)

El potencial de disparidad o Mismatch negativity (MMN) es un potencial negativo que aparece en áreas frontales y en la corteza supratemporal (corteza auditiva) entre los 50 y 200 ms tras la aparición de un estímulo auditivo desigual entre varios estímulos estándar (Digiacomo y cols., 2006; Baldeweg y cols., 2004). En pacientes esquizofrénicos la MMN se presenta con menor amplitud (Bramon y cols., 2004), lo que según Michie (2001) puede ser reflejo de que no se produce una correcta integración de la información auditiva en las fases tempranas de su procesamiento.

Se cree que existe relación entre los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y el potencial de disparidad, ya que tras varios experimentos con primates y humanos sanos (Javitt, Schroeder, Steinschneider, Arezzo y Vaughan, 1992; Umbricht y cols., 2000) en los que se administraron antagonistas del NMDA como la fenciclidina, se observó que la amplitud de la MMN se reducía, lo que podría ser un indicador de que estos receptores se encuentran relacionados con la generación de este potencial y, por lo tanto, con la sintomatología de la esquizofrenia.

- Movimientos oculares

Las primeras investigaciones sobre los movimientos oculares en esquizofrenia fueron de la mano de Diefendorf y Dodge (1908), que realizaron un informe con las alteraciones en movimientos oculares observadas en pacientes esquizofrénicos. Éstas consistían en un exceso de movimientos sacádicos y alteraciones en el movimiento lento de persecución. Debido a la difícil metodología requerida para estas investigaciones, no se volvieron a hacer estudios hasta varias décadas después cuando el grupo de Holzman (1973) comenzó a estudiar el movimiento lento de seguimiento en pacientes esquizofrénicos con el electrooculograma (EOG). Esta prueba consiste en colocar una serie de electrodos en la cara del sujeto para registrar los movimientos oculares. Para captar los movimientos horizontales se coloca un electrodo al lado de cada ojo (electrodos D y E), para obtener el movimiento vertical se sitúa un electrodo encima de un ojo y otro debajo del mismo ojo (electrodos B y C), y por último, se coloca un electrodo (A) de referencia en la frente o en la cara externa del lóbulo de la oreja. El EOG registra la variación de potencial eléctrico que se genera entre la córnea y la retina a causa del movimiento del globo ocular, pudiéndose así estudiar los movimientos oculares (Pinzón-Amado, León-Martínez y Blanco-Díaz, 2007).

En los últimos 35 años se han desarrollado varias líneas de estudio de los movimientos de seguimiento (O'Driscoll, y Callahan., 2008):

- 1) Establecer la presencia de éste déficit en pacientes esquizofrénicos y en poblaciones de riesgo.
- 2) Obtener medidas cuantitativas del déficit.
- 3) Identificación de los correlatos neurológicos subyacentes al movimiento de persecución.
- 4) Examinar las características clínicas y neuropsicológicas de la alteración.

Existen dos tipos de movimientos oculares y cada uno se encuentra afectado de alguna manera en esquizofrénicos y que podrían ser considerados como marcadores de la enfermedad ya que no son provocados por la enfermedad, son independientes de

cambios en el estado clínico y aparecen en familiares de los pacientes, con una prevalencia entre el 50 y el 85% (Holzman, 1987).

Los movimientos sacádicos son movimientos oculares que consisten en saltos o sacadas muy rápidas que desplazan la mirada de un punto de fijación a otro distinto con el fin de redirigir la mirada. Los parámetros que caracterizan los movimientos sacádicos son:

- Latencia: es el tiempo que transcurre entre la aparición del estímulo visual y el inicio de la sacada.
- Velocidad pico: la máxima velocidad a la que se realiza la sacada.
- Amplitud: es el tamaño de la saca y se mide en grados.
- Ganancia: cociente entre la velocidad del movimiento de los ojos y la velocidad del movimiento de rotación de la cabeza. Su puntuación varía de 0 a 1 siendo 1 la puntuación ideal.
- Duración: es el tiempo que dura la sacada.

En varios estudios se ha observado que no existen diferencias en los movimientos sacádicos de pacientes esquizofrénicos y grupos control (Kaorumi y cols., 2001; Fukushima y cols., 1990), excepto en el estudio de Pinzón-Amado (2007) donde se encuentran diferencias en la latencia de la sacada si la amplitud de ésta es mayor de 45°.

Otro tipo de movimiento ocular son los movimientos antisacádicos que consisten en mirar al lado contrario al que se presenta el estímulo visual. En esquizofrénicos se ha visto que se presenta una latencia aumentada en este tipo de movimiento y que en el paradigma de movimientos antisacádicos se producen más errores que pueden ser debidos a una dificultad para inhibir el movimiento sacádico hacia el estímulo visual presentado y dificultad para mirar voluntariamente hacia el lado opuesto al requerido (Serenio y Holzman, 1995; Nieman y cols., 2000; Boudet y cols., 2005). Estas alteraciones en los movimientos sacádicos se han observado en algunos estudios con familiares de primer grado por lo que se podría considerar un marcador de riesgo de la esquizofrenia (Levy y cols., 2008).

Por último, también se han encontrado dificultades en el movimiento de seguimiento lento. Este movimiento consiste en seguir un objeto con la mirada con el fin de mantener su imagen en el interior de la fovea. Las alteraciones que se han encontrado en este movimiento ocular son mayor latencia, pérdida de velocidad en el movimiento e intrusión de sacadas (Ross, Glinicy, Harris, Sullivan y Radant, 2000; Pinzón-Amado y cols., 2007) que causan un problema de procesamiento de la información que entra por vía visual, por lo que las alteraciones en los movimientos de persecución lenta podrían estar relacionadas con interpretaciones erróneas de la realidad (Lencer y Trillenber, 2008).

- Actividad electrodermal

La actividad electrodermal se refiere a la resistencia o facilitación que presenta la piel para el paso de corriente eléctrica. Se puede registrar con dos métodos distintos. Uno de ellos es el método monopolar que consiste en poner electrodos en dos puntos de la piel (uno activo que son lugares con mayor concentración de glándulas sudoríparas, como la mano y otro neutro como el codo) para captar su actividad eléctrica natural. El otro método de registro es el bipolar que consiste en aplicar corriente en la piel a través de dos electrodos situados en puntos activos. Este método sirve para registrar la resistencia de la piel.

A través del registro de la actividad electrodermal se pueden obtener dos tipos de medidas:

- Medidas tónicas:

- Nivel de conductancia de la piel (SCL) que mide la conductancia en un momento determinado.
- Respuestas inespecíficas (NSR): son cambios en la actividad electrodérmica producidos por un estímulo desconocido.

- Medidas fásicas:

- Respuesta de conductancia de la piel (SCR): son respuesta que provocan estímulos provocados por el experimentador.

A lo largo de los años, diferentes expertos se dedicaron al estudio de la actividad electrodérmica en pacientes con esquizofrenia obteniendo conclusiones contradictorias tales como las de Jordan (1974), que observó un nivel de activación menor en esquizofrénicos o las de Depue y Fowles (1973) que observaron totalmente lo contrario. A partir de estas contradicciones se siguió investigando hasta que se postuló la existencia de una bimodalidad de respuesta de conductancia de la piel (Gruzelier y Venables, 1974). Con esta bimodalidad se referían a que había sujetos respondientes que correspondían con un nivel de activación más alto que la población sana y sujetos no respondientes que correspondían con un nivel de activación más bajo que la población normal.

En este punto las investigaciones han continuado y la mayoría han coincidido en lo siguiente:

- 1) En medidas tónicas los niveles basales de conductancia en esquizofrénicos respondientes son más altos que en no respondientes, y que los niveles de conductancia de los grupos control se encuentra en medio de ambos grupos (Gruzelier y Venables, 1972; Rubens y Lapidus, 1978). Asimismo, la frecuencia de respuestas inespecíficas es mayor en sujetos no respondientes (Dawson y Nuechterlein, 1984).
- 2) En medidas fásicas aparece mayor respuesta de conductancia de la piel en sujetos respondientes.

Tras el establecimiento general de estos patrones de actividad electrodermal en pacientes esquizofrénicos, los investigadores comenzaron a estudiar si existía relación entre estos patrones y los síntomas de sujetos. Varios de ellos encontraron que una intensificación de la actividad electrodérmica se relacionaba con un empeoramiento a corto plazo de los síntomas y con una recaída psicótica próxima (Dawson y cols., 1992). Dawson (1994) encontró un aumento de niveles tónicos únicamente en pacientes que se encontraban en un periodo psicótico, pero no encontraba esta intensificación en pacientes en remisión. Es a partir de este momento cuando Dawson plantea que el nivel electrodermal tónico pueda ser un marcador de episodio-estado ya que se encuentra intensificado cuando los pacientes se encuentran en estado psicótico, aparece anunciando una recaída inminente y desaparece cuando los pacientes se encuentran en estado de remisión.

3-. DEPRESIÓN

3.1 Concepto de depresión

La depresión es una enfermedad mental que se caracteriza por bajo estado de ánimo, pérdida de interés por cosas que antes si interesaban, faltas de energía, alteraciones del sueño y del apetito y baja autoestima. Según la OMS (2012), la depresión es una enfermedad que afecta a más de 350 millones de personas en el mundo, lo que la convierte en la primera causa mundial de discapacidad.

Las causas de la depresión pueden ser innumerables, desde factores externos como la pérdida de un familiar o factores internos como problemas relacionados con neurotransmisores como la serotonina o la noradrenalina entre otros. En las últimas décadas se han realizado muchos estudios fisiopatológicos con el fin de descubrir las causas que provocan este trastorno y encontrar marcadores que lo identifiquen para poder mejorar de esta manera la prevención, diagnóstico y tratamiento de ésta. El marcador que más atención está recibiendo actualmente son los problemas de sueño que se presentan en la mayoría de los pacientes depresivos. Estos y otros marcadores eran explicados de manera más amplia a continuación.

3.2 Aspectos bioquímicos

- Hipótesis noradrenérgica

La hipótesis noradrenérgica fue propuesta por Schildkraut (1965) cuando postularon que existe un déficit de noradrenalina en las sinapsis centrales. Este hecho fue apoyado por los efectos que producen los inhibidores de la MAO (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ATC) los cuales inhiben la recaptación de noradrenalina (entre otros) permitiendo así que permanezca mayor tiempo en el espacio sináptico (Tellez, 2000). Además se han encontrado más pruebas que evidencian el déficit de noradrenalina como son: niveles bajos de NA en la orina de pacientes depresivos y recaídas en pacientes a los que se les retira la medicación que interviene en la inhibición de la recaptación de la NA (Nemeroff, 2009).

- Hipótesis serotoninérgica

Otra hipótesis que podría explicar los síntomas de la depresión pueden ser niveles bajos de serotonina en pacientes depresivos. Varios estudios apoyan esta hipótesis en los que

se han observado niveles bajos del metabolito de la 5-HT (ácido 5-hidroxi-indol-acético) en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes depresivos (Gastó, 1996). También se han realizado estudios post-mortem en los que se ha constatado una disminución de los receptores de la 5-HT, lo que también se ha relacionado con el suicidio (Cuenca, Coullaut-Jauregui y Alamo, 1996).

Vallejo (2011) dice que los bajos niveles de serotonina podría ser un marcador de estado, ya que éstos se recuperan cuando el paciente ha superado el episodio depresivo, aunque en pacientes en los que estos niveles no se recuperan, podríamos hablar de marcador de vulnerabilidad ya que tienen mayor riesgo de recaídas.

- Hipótesis dopaminérgica

Una tercera hipótesis, aunque de la que menos datos se tienen, es la hipótesis dopaminérgica, según la cual existe un déficit de dopamina central, de su metabolito (ácido homovanílico) y de transportadores de la dopamina. Este déficit se podría asociar a la pérdida del placer y del interés que presentan los pacientes con depresión (Pitchot, Hansenne y Ansseau, 2001).

3.3 Neuroendocrinología

El estudio del sistema endocrino en la depresión viene dado por la gran cantidad de pacientes con enfermedades endocrinas, como el hipotiroidismo, que tienden a tener depresión.

- Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal

En depresión se encuentran altos niveles de cortisol (hipercortisolemia) que es secretado durante las 24 horas del día, viéndose alterado el ciclo circadiano de secreción de cortisol. Este exceso de secreción es debida a la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal que funciona de la siguiente manera: el cortisol es secretado por las glándulas suprarrenales, la cual a su vez es estimulada por la hormona corticotropa hipofisiaria (ACTH) la que, en última instancia, es estimulada por la hormona liberadora de la corticotropa (CRF) (Dinan, 2001).

Además esta disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal se ve afectada por los bajos niveles de noradrenalina que se presentan en los pacientes con depresión, ya que la

noradrenalina inhibe la producción de CRF y por lo tanto la producción de cortisol (Belloch, 2009)

Una prueba de la hipercortisolemia son los resultados que se obtienen tras la realización del Test de supresión por dexametasona que fue primeramente aplicado para el diagnóstico de la enfermedad de Cushing. Esta prueba consiste en administrar 1mg de dexametasona y medir los niveles de cortisol al día siguiente. La dexametasona debería inhibir la secreción de cortisol, por lo que en pacientes sanos se ve inhibida la secreción en las 24 horas siguientes, pero en pacientes depresivos esta inhibición apenas se aprecia con el paso de las horas. Aunque este test no sea específico de la depresión, sí que se puede utilizar para constatar el riesgo de recaídas o la recuperación clínica de los pacientes, por lo que estaríamos hablando de un marcador de estado de la depresión (Vallejo, 2011).

- Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo

El eje tiroideo ha pasado a ser centro de investigación para la depresión a partir de que se observara que varios pacientes con disfunciones tiroideas (hipotiroidismo) presentaran síntomas característicos de la depresión (Belloch, Sandín y Ramos 2009). Tras varios estudios se ha visto que el ciclo circadiano encargado de controlar la secreción de hormonas tiroideas se encuentra alterado, presentándose aplanamiento y desapareciendo el pico de secreción nocturno (Weeke y Weeke, 1980).

- Hormona del crecimiento

En pacientes con depresión, también se ha visto alterado el ritmo circadiano de secreción de la hormona del crecimiento. En sujetos sanos se produce un pico de secreción nocturna y en pacientes se ha demostrado que se produce una hipersecreción de hormona del crecimiento durante el día (Belloch, Sandín y Ramos 2009) lo que podría servirnos como marcador de estado del trastorno.

3.4 Neurofisiología

- Sueño alterado en depresión

Los ritmos circadianos son una serie de sistemas que se encargan de sincronizar el organismo con el medio ambiente controlando los ciclos de ingesta, sueño-vigilia o la memoria de trabajo entre otros. Estos ciclos tienen una duración de 24 horas

aproximadamente, pero en algunas ocasiones se desajustan alargándose o acortándose, lo que provoca una desincronización del organismo con el medio.

El ciclo que se encuentra mayormente afectado y cuyas alteraciones son características de la depresión, es el ciclo sueño-vigilia, habiendo hasta un 80% de pacientes que se quejan de presentar insomnio en cualquiera de sus tres formas: dificultad para dormirse, sueño discontinuo y despertar temprano (Monteleone y Maj, 2009)

El patrón de sueño encontrado en la mayoría de pacientes con depresión se caracteriza por una disminución del sueño profundo durante los tres primeros ciclos del sueño, menor latencia del sueño REM y acumulación del REM en la primera mitad de la noche (Vallejo, 2011). Según Vallejo (2011), este patrón de sueño además de ser un marcador de estado, podría ser un marcador de vulnerabilidad debido a que estas anomalías en los patrones de sueño pueden preceder a un episodio depresivo, además de que aparecen en familiares de pacientes con depresión, pudiendo ser personas con riesgo de padecer este trastorno.

4.- TRASTORNO DE PERSONALIDAD ANTISOCIAL

4.1 Concepto de trastorno de personalidad antisocial

El trastorno de la personalidad antisocial es un trastorno que se caracteriza según el DSM-V, por un “patrón general de desprecio y violación de los derechos de los demás que se presenta desde la edad de 15 años”. Aunque no se diagnostica hasta la mayoría de edad, ya se vislumbran comportamientos desadaptados en la niñez, aumentando éstos en la adolescencia hasta el diagnóstico del trastorno.

Los individuos con personalidad antisocial son personas que emiten conductas socialmente incorrectas debido a que son incapaces de adaptarse a las normas sociales. Son personas impulsivas, irritables y agresivas, propensas a mentir constantemente con el objetivo de obtener satisfacción personal y sin remordimientos o preocupación por los demás.

En este apartado se expondrán algunos factores relacionados con la aparición de este trastorno, que por lo tanto podría tomarse como marcadores del mismo.

4.2 Neuroimagen

En la mayoría de trabajos o estudios realizados con personas que padecen este trastorno se observa que las principales estructuras que aparecen implicadas en este tipo de personalidad son el hipocampo, la amígdala y el lóbulo frontal.

El hipocampo es una estructura localizada en el lóbulo temporal medial formando parte del sistema límbico. Está implicado en la memoria verbal, encargándose por tanto, entre otras cosas, del procesamiento del lenguaje interno. Según Isaza y Pineda (2000), las alteraciones en esta estructura provocan que el procesamiento del lenguaje interno no se realice de manera adecuada, por lo que el sujeto no puede controlar su conducta.

La amígdala es una estructura situada al igual que el hipocampo en el lóbulo temporal medial y es la encargada de interpretar las señales emocionales y crear a partir de su interpretación respuestas emocionales. La destrucción de esta estructura implica la carencia de miedo (Mata, 1999) característica de los sujetos con personalidad antisocial que los lleva a realizar actos de manera impulsiva sin importarles las consecuencias.

Por último, la corteza prefrontal tiene entre otras funciones, la responsabilidad de regular la conducta emocional y su deterioro se relaciona con aumento de la impulsividad, comportamiento violento y dificultades en el control de impulsos (Raine, Yang, Narr y Toga, 2011). Se relaciona con la amígdala y el hipocampo y organiza los impulsos que llegan de éstos para regular la conducta. Se divide en tres partes que son el área dorsolateral, el área medial y el área orbitofrontal. Ésta última es la encargada de regular las emociones y de la conducta social, es decir, escoge las acciones que se van a realizar y de inhibir las que no se deben hacer. Se ha relacionado el área orbitofrontal con la personalidad antisocial ya que se ha observado que tras su lesión aparecen cambios en el comportamiento tales como aumento de la agresividad, la impulsividad y conductas inadecuadas (Junqué y Barroso, 2009).

En estudios de neuroimagen estructural se observan diferencias volumétricas en la materia gris prefrontal (Del-Ben, 2005) que correlacionan con falta de respuesta autónoma ante situaciones de estrés. También se han observado disminuciones en el volumen del hipocampo y la amígdala (Laasko y cols., 2001) que se relacionan con un empeoramiento de la conducta y con mayores puntuaciones en la PCL-R (Escala de evaluación de psicopatía revisada de Hare).

Por último, en estudios de neuroimagen funcional con PET y SPECT, se observa reducción del metabolismo tanto en regiones frontales, como en la amígdala y el hipocampo (Raine, Buchsbaum y LaCasse, 1997).

4.3 Aspectos hormonales

En la prevalencia del trastorno de personalidad antisocial se encuentran diferencias de género, presentándose en mayor proporción casos de hombres que de mujeres con conductas antisociales en proporción de 4:1 (Garzón y Sánchez, 2007). Esta diferencia de género es debida a las hormonas gonadales, concretamente a la testosterona. Altos niveles de ésta hormona se relacionan con dominancia social, búsqueda de sensaciones, desinhibición de la conducta, delincuencia, abuso de sustancias y crímenes violentos (Dabbs y cols., 1995). En estudios con varias especies (Demas, Moffat, Drazen y Nelson, 1999) se ha comprobado que la castración reduce la agresividad, lo que corrobora la idea de que esta hormona influye en la aparición de conducta antisocial.

4.4 Aspectos bioquímicos

- Hipótesis serotoninérgica

En cuanto a la relación entre la serotonina y la conducta antisocial, se ha encontrado tras varios estudios (Best, Williams y Cocaro, 2002) que el funcionamiento del sistema serotoninérgico se encuentra alterado en personas que presentan este tipo de personalidad. Más concretamente se han encontrado niveles altos de triptófano (precursor de la serotonina) en personas con conducta antisocial que se relacionan con conductas agresivas (Mann y cols., 1989), lo cual se podría deber a dificultades en su metabolización. También se han encontrado bajos niveles del metabolito de la serotonina en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes (Mann y cols., 2002).

5. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

5.1 Concepto de trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Según el DSM-V, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad se caracteriza por un patrón persistente de falta de atención y/o hiperactividad impulsiva que interfiere en el desarrollo y desempeño del niño que lo padece.

En cuanto a la falta de atención, los niños con este trastorno tienen problemas en el desempeño en el colegio ya que les cuesta organizar las tareas y concentrarse en su realización. Estos niños suelen ser niños que se distraen con facilidad y bastante olvidadizos.

Refiriéndonos a los síntomas hiperactivos, los niños se están moviendo continuamente, levantándose más veces de las normales en un niño, en situaciones en las que debe permanecer sentado, hablan mucho e interrumpen cuando se les habla y no puede realizar actividades que requieran tranquilidad por su parte.

Todos estos síntomas suelen presentarse en la niñez, antes de los 12 años, en diferentes entornos del niño (colegio, casa...) y según si se presentan síntomas de falta de atención y/o síntomas de hiperactividad impulsiva, nos podemos encontrar con 3 clases distintas de TDAH:

- Combinado: aparecen tanto síntomas de falta de atención como de hiperactividad impulsiva.
- Predominantemente inatento: aparecen síntomas de falta de atención.
- Predominantemente hiperactivo: aparecen síntomas de hiperactividad impulsiva.

En los siguientes apartados se desarrollarán una serie de aspectos que aparecen en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y que por lo tanto pueden ser tomados como marcadores de la enfermedad.

5.2 Neurofisiología

- P300

La onda P300 es una respuesta cerebral que se presenta 300 ms después de la presentación de un estímulo novedoso, ya sea en la modalidad auditiva o visual. Los niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad muestran un aumento en la latencia de la onda, lo cual se relaciona con un mayor tiempo para procesar la información, y una reducción de la amplitud que correlaciona con los síntomas de inatención (Mulas y cols., 2004; Soria-Claros y cols., 2015). Además se presenta una mayor distribución espacial cortical de la onda, con actividad en áreas temporales, frontales, parietales y occipitales derechas ante los estímulos. Esta mayor distribución indica que estos niños tienen falta de recursos a la hora de procesar la información, por

lo que deben activarse más áreas, lo cual afecta negativamente a los procesos de atención produciéndose más errores y tardando más en la realización de tareas de atención (Soria-Claros y cols., 2015).

La onda p300 se puede utilizar además como marcador para medir la respuesta al tratamiento, siendo buenos responsivos aquellos pacientes en los que tras la administración de la medicación (p.ej., metilfenidato) muestren valores disminuidos en la latencia y valores aumentados en la amplitud (Mulas y cols., 2004).

5.3 Neuroimagen

- Estructural

En estudios de neuroimagen estructural con sujetos con TDAH se ha encontrado disminuciones volumétricas en varias áreas del cerebro. En 2011, Nakao y cols. realizan un meta-análisis donde se incluyen estudios sobre las diferencias estructurales entre pacientes con TDAH y sujetos sanos. Encontraron disminución del volumen total cerebral en sujetos con TDAH, así como disminución del volumen de los ganglios basales y del núcleo caudado. Se ha observado que el volumen del núcleo caudado aumenta con la medicación estimulante. Un año más tarde se realiza otro meta-análisis (Frodl y Skokauskas, 2012) donde también se encuentran disminuciones de volumen en los ganglios basales, concretamente en el putamen y el globo pálido. Además se reporta una disminución del volumen del cíngulo anterior que va aumentando con el tiempo bajo medicación..

- Funcional

En 2011 Cortese y cols. compararon 55 estudios de neuroimagen con resonancia magnética funcional en TDAH con el objetivo de encontrar las áreas alteradas en el trastorno a partir de la medida de su actividad. Dividieron sus resultados en alteraciones encontradas en niños y alteraciones encontradas en adultos. En los primeros se encontró hipoactivación en áreas frontales, parietales y temporales, además de en los ganglios basales. Por otro lado, se encontró hiperactivación en el giro angular, en la corteza occipital medial y en el cíngulo medial y posterior. En cuanto a las alteraciones en la

actividad cerebral en adultos, se encuentra hipoactivación en la corteza frontal media y áreas precentrales e hiperactivación en el giro angular y en la corteza occipital medial.

5.4 Trastornos del sueño en TDAH

- Arquitectura del sueño

Las principales alteraciones encontradas en la arquitectura del sueño en varios estudios (Valdizán, 2005; Fajardo, 2008) han sido insomnio tanto para iniciar como para mantener el sueño, menor eficiencia del sueño y menor porcentaje de sueño REM. La menor proporción del sueño REM puede ser debido a diversos factores (Fajardo, 2008):

- Inexistencia de noches de adaptación antes de realizar los estudios polisomnográficos.
- Presencia de otros trastorno como depresión.
- Efecto de la medicación.

- Parasomnias

Además de alteraciones en la estructura propia del sueño, los pacientes con TDAH presentan mayor prevalencia de diferentes parasomnias (Valdizán, 2005; Fajardo, 2008) como sonambulismo, bruxismo, pesadillas o somniloquios.

CONCLUSIONES

- El estudio de marcadores es esencial para mejorar el diagnóstico de trastornos psicopatológicos, identificar grupos de alto riesgo, predicción del pronóstico y para ayudar a la comprensión de la etiología de los trastornos.

- En esquizofrenia se toman como marcadores bioquímicos un exceso de actividad dopaminérgica y noradrenérgica y una disminución de actividad del sistema gabanérgico. En cuanto a marcadores neurofisiológicos, se han observado variaciones en las ondas P300, P50 y Potencial de disparidad lo cual se relaciona con la sintomatología del trastorno. También se han reportado alteraciones en los movimientos sacádicos, movimientos antisacádicos y movimiento de seguimiento ocular lento. Para finalizar con los marcadores neurofisiológicos, los estudios de actividad electrodermal reportan un aumento de la actividad electrodérmica que se relaciona con un empeoramiento de los síntomas y recaídas a corto plazo.

- En depresión se han tomado en cuenta los siguientes marcadores bioquímicos: déficit de actividad noradrenérgica, niveles bajos de serotonina y déficit de actividad dopaminérgica. Por otro lado, los estudios del sistema endocrino en pacientes depresivos aportan datos sobre disfunciones en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, en el eje tiroideo y alteraciones en el ciclo circadiano de secreción de la hormona del crecimiento. Un factor interesante que aparece en pacientes depresivos es un patrón alterado del sueño caracterizado por menor latencia del sueño REM, disminución del sueño profundo y acumulación del REM en la primera mitad de la noche.

- En el trastorno de personalidad antisocial se han observado, a través de estudios de neuroimagen, que las estructuras mayormente implicadas en la conducta antisocial son el hipocampo, la amígdala y el lóbulo frontal. También se ha relacionado el trastorno con la testosterona y con disfunciones en el sistema serotoninérgico.

- Por último, en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad se han observado variaciones en los valores de amplitud y latencia de la onda P300 que se relacionan con los síntomas de falta de atención e hiperactividad, lo que se puede considerar como un marcador neurofisiológico del trastorno. En estudios de neuroimagen estructural se han observado disminuciones del volumen total del cerebro y de estructuras pertenecientes a la materia gris. Por otro lado, en neuroimagen funcional se observa hiperactivación en el giro angular, corteza occipital media y cíngulo medial y posterior. También se ha observado hipoactivación en áreas frontales, parietales, temporales y ganglios basales. Por último, se ha observado un patrón disfuncional de sueño caracterizado por insomnio, mayor porcentaje de sueño lento, menor eficiencia del sueño, disminución del sueño REM y aparición de parasomnias.

BIBLIOGRAFÍA

- Adler, L. E., Gerhardt, G. A., Franks, R., Baker, N., Nagamoto, H., Drebing, C., & Freedman, R. (1990). Sensory physiology and catecholamines in schizophrenia and mania. *Psychiatry Research*, 31(3), 297-309.
- Baldeweg, T., Klugman, A., Gruzelier, J., & Hirsch, S. R. (2004). Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 69(2), 203-217.
- Belloch, A., Sandín, B., & Ramos, F. (2008). *Manual de psicopatología (8ª Ed.)*. Madrid: McGrawHill.
- Best, M., Williams, J. M., & Coccaro, E. F. (2002). Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(12), 8448-8453.
- Boudet, C., Bocca, M. L., Chabot, B., Delamillieure, P., Brazo, P., Denise, P., & Dollfus, S. (2005). Are eye movement abnormalities indicators of genetic vulnerability to schizophrenia?. *European Psychiatry*, 20(4), 339-345.
- Boutros, N., Zouridakis, G., Rustin, T., Peabody, C., & Warner, D. (1993). The P50 component of the auditory evoked potential and subtypes of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 47(3), 243-254.
- Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R. M., & Frangou, S. (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70(2), 315-329.
- Campanella, S., & Guerit, J. M. (2009). How clinical neurophysiology may contribute to the understanding of a psychiatric disease such as schizophrenia. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 39(1), 31-39.
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M. P., & Castellanos, F. X. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Perspectives*, 169(10), 1038-1055
- Cuenca, E., Coullaut-Jauregui, L.M.F., & Alamo, C. (1996). Serotonina y depresión. *Psiquiatría Biológica*, 3(2), 53-70.
- Dabbs, J. M., Carr, T. S., Frady, R. L., & Riad, J. K. (1995). Testosterone, crime, and misbehavior among 692 male prison inmates. *Personality and Individual Differences*, 18(5), 627-633.

- Davis, K. L., & Kahn, R. S. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American Journal of Psychiatry*, 148(11), 1474.
- Dawson, M.E., & Nuechterlein, K.H. (1984). Psychophysiological dysfunctions in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 10, 204-232.
- Del-Ben, C. M. (2005). Neurobiología do transtorno de personalidade anti-social. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32(1), 27-36.
- Demas, G. E., Moffatt, C. A., Drazen, D. L., & Nelson, R. J. (1999). Castration does not inhibit aggressive behavior in adult male prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Physiology & behavior*, 66(1), 59-62.
- Depue, R.A., & Venables, P.H. (1973). Electrodermal activity as an index of arousal in schizophrenics. *Psychological Bulletin*, 79, 233-238.
- Diefendorf, A. R., & Dodge, R. (1908). An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain*, 31(3), 451-489.
- Digiacomo, M. R., Gómez, C. M., Gómez, J., & Camacho, M. (2006). Contribuciones desde el EEG para la comprensión de la esquizofrenia. *Psiquiatría Biológica*, 13(4), 136-144.
- Dinan, T. (2001). Novel approaches to the treatment of depression by modulating the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 16(1), 89-93.
- Fajardo, A. (2008). Trastorno deficitario de atención e hiperactividad y sueño. *Acta Neurológica Colombiana*, 24(1, supl. 1), 64-72.
- Frodl, T., & Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(2), 114-126.
- Fukushima, J., Morita, N., Fukushima, K., Chiba, T., Tanaka, S., & Yamashita, I. (1990). Voluntary control of saccadic eye movements in patients with schizophrenic and affective disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 24(1), 9-24.
- García, D. (2000). *Tratado de Psiquiatría*. Barcelona: Aran Ediciones.
- Garzón, A. M., & Sánchez, J. A. (2007). Factores neurobiológicos del trastorno de personalidad antisocial. *Revista Psicología Científica. com. Recuperado de <http://www>*.

psicologiacientifica. com/bv/psicologia-251-1-factores-neurobiologicos-deltrastorno-de-personalidad-antis. html.

- Gastó, C. (1996). Marcadores biológicos en la melancolía. *Monografías de Psiquiatría*, 8 (4), 21-30.
- Grillon, C., Courchesne, E., Ameli, R., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1990). Increased distractibility in schizophrenic patients: electrophysiologic and behavioral evidence. *Archives of General Psychiatry*, 47(2), 171-179.
- Gruzelier, J.H., & Venables, P.H. (1974). Bimodality and lateral asymmetry of skin conductance orienting activity in schizophrenics. *Biological Psychiatry*, 8, 55-73.
- Holzman, P. S. (1987). Recent studies of psychophysiology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(1), 49-75.
- Holzman, P. S., Proctor, L. R., & Hughes, D. W. (1973). Eye-tracking patterns in schizophrenia. *Science*, 181(4095), 179-181.
- Isaza, A y Pineda, D. (2000). Características neuropsicológicas, neurológicas y comportamentales en menores infractores del área metropolitana del Valle de Aburrá. Tesis.
- Jarskog, L. F., Miyamoto, S., & Lieberman, J. A. (2007). Schizophrenia: new pathological insights and therapies. *Annual Review of Medicine.*, 58, 49-61.
- Javitt, D. C., Schroeder, C. E., Steinschneider, M., Arezzo, J. C., & Vaughan Jr, H. G. (1992). Demonstration of mismatch negativity in the monkey. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 83(1), 87-90.
- Junqué, C., & Barroso, J. (2009). Manual de neuropsicología. Madrid: Síntesis.
- Jordan, L.S. (1974). Electrodermal activity in schizophrenics: further considerations. *Psychological Bulletin*, 81, 85-91.
- Kapur, S., & Remington, G. (1996). Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153(4), 466-476.
- Karoumi, B., Saoud, M., d'Amato, T., Rosenfeld, F., Denise, P., Gutknecht, C., ... & Rochet, T. (2001). Poor performance in smooth pursuit and antisaccadic eye-movement tasks in healthy siblings of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 101(3), 209-219.

- Laakso, M. P., Vaurio, O., Koivisto, E., Savolainen, L., Eronen, M., Aronen, H. J., ... & Tiihonen, J. (2001). Psychopathy and the posterior hippocampus. *Behavioural Brain Research, 118*(2), 187-193.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, C. D., Erdos, J., ... & Innis, R. B. (1996). Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 93*(17), 9235-9240.
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience, 6*(4), 312-324.
- Lencer, R., & Trillenber, P. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit in humans. *Brain and Cognition, 68*(3), 219-228.
- Levy, D. L., Bowman, E. A., Abel, L., Krastoshevsky, O., Krause, V., & Mendell, N. R. (2008). Does performance on the standard antisaccade task meet the co-familiality criterion for an endophenotype?. *Brain and Cognition, 68*(3), 462-475.
- Linden, D. E. (2005). The P300: where in the brain is it produced and what does it tell us?. *The Neuroscientist, 11*(6), 563-576.
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*. MIT press.
- Mata, E. (1999). Neurobiología del psicópata. *ALCMEON, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, 3*(8).
- Michie, P. T., Budd, T. W., Todd, J., Rock, D., Wichmann, H., Box, J., & Jablensky, A. V. (2000). Duration and frequency mismatch negativity in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology, 111*(6), 1054-1065.
- Molina, V., Muñoz, F., Martín-Loeches, M., Casado, P., Hinojosa, J. E. A., & Iglesias, A. (2004). Long-term olanzapine treatment and p300 parameters in schizophrenia. *Neuropsychobiology, 50*(2), 182-188.
- Monteleone, P., Martiadis, V., & Maj, M. (2009). Management of schizophrenia with obesity, metabolic, and endocrinological disorders. *Psychiatric Clinics of North America, 32*(4), 775-794.
- Mulas, F., Téllez de Meneses, M., Hernández-Muela, S., Mattos, L., & Pitarch, I. (2004). Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y epilepsia. *Revista Neurológica, 39*, 7-12.

- Nakao, T., Radua, J., Rubia, K., & Mataix-Cols, D. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Perspectives*, 168(11).

- Nemeroff, C. B. (2009). Hallazgos recientes en la fisiopatología de la depresión. *Revista científica PSIMONAR. Instituto colombiano del sistema nervioso [revista en la Internet]*, 25-48.

- Nieman, D. H., Bour, L. J., Linszen, D. H., Goede, J., Koelman, J. H. T. M., Gersons, B. P. R., & De Visser, B. O. (2000). Neuropsychological and clinical correlates of antisaccade task performance in schizophrenia. *Neurology*, 54(4), 866-871.

- O'Driscoll, G. A., & Callahan, B. L. (2008). Smooth pursuit in schizophrenia: a meta-analytic review of research since 1993. *Brain and Cognition*, 68(3), 359-370.

- Pinzón-Amado, A., León-Martínez, N. E., & Blanco-Díaz, M. J. (2007). Asociación entre la alteración de los movimientos oculares sacádicos y la esquizofrenia: un estudio de casos y controles. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 36(4), 628-642.

- Pitchot, W., Hansenne, M., & Ansseau, M. (2001). Role of dopamine in non-depressed patients with a history of suicide attempts. *European Psychiatry*, 16(7), 424-427.

- Raine, A., Buchsbaum, M., & LaCasse, L. (1997). Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography. *Biological Psychiatry*, 42(6), 495-508.

- Raine, A., Yang, Y., Narr, K. L., & Toga, A. W. (2011). Sex differences in orbitofrontal gray as a partial explanation for sex differences in antisocial personality. *Molecular Psychiatry*, 16(2), 227-236.

- Roberts, E. (1972). An hypothesis suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia. *Neuroscience Research Program Bulletin*, 10, 468-482.

- Ross, R. G., Olincy, A., Harris, J. G., Sullivan, B., & Radant, A. (2000). Smooth pursuit eye movements in schizophrenia and attentional dysfunction: adults with schizophrenia, ADHD, and a normal comparison group. *Biological Psychiatry*, 48(3), 197-203.

- Rubens, R., & Lapidus, L. (1978). Schizophrenics patterns of arousal and stimulus barrier functioning. *Journal of Abnormal Psychology*, 87, 199-211.

- Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122(5), 509-522.
- Sereno, A. B., & Holzman, P. S. (1995). Antisaccades and smooth pursuit eye movements in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 37(6), 394-401.
- Snyder, S. H., Banerjee, S. P., Yamamura, H. I., & Greenberg, D. (1974). Drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Science*, 184(4143), 1243-1253.
- Soria-Claros, A. M., Serrano, I., Serra, A., Félix, M., Quintero, J., & Ortiz, T. (2015). Diferencias neurofuncionales de la onda P300 ante estimulación multisensorial en niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*, 60(01), 75-80.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., John, E.R. (1965). Evoked potencial correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150(700), 1187-1194.
- Tellez, J. (2000). La noreadrenalina: su rol en la depresión. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 29(1), 59-73.
- Valdizán, J. (2005). Trastornos generalizados del desarrollo y sueño. *Revista de Neurología*, 41, 135-138.
- Vallejo, J. (2011). *Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría (7ª Ed)*. Barcelona: Elsevier Masson.
- Van Kammen, D. P., Peters, J., Van Kammen, W. B., Nugent, A., Goetz, K. L., Yao, J., & Linnoila, M. (1989). CSF norepinephrine in schizophrenia is elevated prior to relapse after haloperidol withdrawal. *Biological psychiatry*, 26(2), 176-188.
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16-25.
- Winberger, D.R. (1986). The pathogenesis of schizophrenia: A neurodevelopmental theory. *The neurology of schizophrenia*. Amsterdam: Elsevier Masson.
- Zubin, J., & Steinhauer, S. (1981). How to Break the Logjam in Schizophrenia: A Look Beyond Genetics. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 169(8), 477-492.