
La toxicidad conductual de los psicofármacos: concepto e instrumentos de medida

J. L. González de Rivera y Revuelta

Resumen

El autor define "Toxicidad Conductual", como "las modificaciones farmacológicas de la percepción, del procesamiento e integración mental de la información y de la actividad psicomotriz que alteran el bienestar del paciente y/o interfieren con su capacidad de adaptar su conducta a los acontecimientos, necesidades y ambiente de su entorno físico y humano", y describe las principales medidas de función cognitiva útiles para la determinación del índice de toxicidad conductual, que son: El umbral crítico de fusión de centelleo, el Tiempo de Reacción Electiva, el test de seguimiento compensatorio, la concordancia color-forma y el test de memoria por ordenador.

Abstract

The author defines "Behavioural Toxicity" as "Pharmacological changes of perception, of information processing and integration, and of psychomotor activity which disturb the subjective wellbeing of the patient and/or interfere with his ability to adapt his/her behavior to the events, needs and ambiance of his/her physical and human environment." The following main measurement techniques useful to determine behavioural toxicity are described: The critical flicker fusion threshold, the Choice reaction time, the compensatory tracking test, the Stroop test and the Computer memory test.

Catedrático de Psiquiatría, Universidad de La Laguna. Tenerife, Canarias.

Introducción

Tras varios siglos de progreso perezoso, el desarrollo de la psicofarmacología se volvió continuo y espectacular desde que, en los años 50, Delay (1952) introdujo los neurolépticos y Khun (1957) los antidepresivos. Casi desde un primer momento, el esfuerzo por mejorar la eficacia clínica de los psicofármacos se acompañó de un obvio interés por detectar y prevenir indeseables efectos tóxicos. De la detección de alteraciones puramente biológicas, Lehman y Ban (1967) ampliaron el campo al estudio de efectos secundarios cognitivos y psicomotores, describiendo algunos de los primeros instrumentos de medida destinados a este fin.

En el momento actual, se han logrado tantos y tan buenos psicofármacos que una nueva frontera ha sido trazada para la competitiva investigación farmacológica: El descubrimiento de nuevos antidepresivos,, ansiolíticos y antipsicóticos "específicos", es decir, que produzcan sólo el efecto terapéutico que pretenden, sin otras manifestaciones subjetivas desagradables o inconvenientes para el paciente. De ahí nace el concepto de la "Toxicidad Conductual", que podemos definir como "modificaciones farmacológicas de la percepción, del procesamiento e integración mental de la información y de la actividad psicomotriz que alteran el bienestar del paciente e interfieren con su capacidad de adaptar su conducta a los acontecimientos, necesidades y ambiente de su entorno físico y humano".

Aparte de la obvia solución de preguntar al paciente y observar su conducta, diversos procedimientos indirectos han sido diseñados para la

valoración de la toxicidad conductual, todos ellos destinados a medir variaciones en algunas de las funciones psíquicas más directamente afectadas, que son la vigilancia, la integración interhemisférica, el rendimiento cognitivo, la habilidad sensomotriz y las funciones mnémicas. La aplicación sistemática de estas pruebas permite elaborar un perfil o índice de toxicidad conductual para cada psicofármaco, lo cual, a similares niveles de eficacia clínica, puede facilitar al clínico la no siempre fácil elección del tratamiento apropiado.

En noviembre de 1992 Eurosciences Communication organizó en el Robens Institute de Surrey, Inglaterra, una reunión internacional sobre la medición de la toxicidad conductual de los psicofármacos, con participación de científicos de los distintos países europeos. El presente artículo describe las principales medidas de función cognitiva útiles para este fin: El umbral crítico de fusión de centelleo, el Tiempo de Reacción Electiva, el test de seguimiento compensatorio, la concordancia color-forma y el test de memoria por ordenador.

1. Umbral crítico de fusión de centelleo (CFF).

El método seguido para determinar esta variable constituye una ingeniosa aplicación del principio de fusión perceptual de imágenes discontinuas, que podemos enunciar de la siguiente manera: "La percepción visual de imágenes intermitentes tiende hacia la ilusión de continuidad cuando la duración de los intervalos entre ellas se reduce por debajo de cierto valor umbral determinado". El umbral crítico de fusión de imágenes en los humanos fue calculado por primera vez por Newton en el siglo XVII, y su media se encuentra alrededor de las 8 imágenes por segundo. Sin embargo, cuando la fuente perceptual está compuesta por luz pura en lugar de por imágenes, la sensación de continuidad no se obtiene hasta frecuencias de intermitencia muy superiores. El efecto perceptual de una fuente luminosa intermitente se denomina centelleo, y la frecuencia de intermitencia mínima, a partir de la cual esa fuente discontinua se percibe como una luz continua, constituye el umbral crítico de fusión de centelleo. El primero en estudiar este fenómeno fue Helmholtz, quien estableció el umbral crítico medio en unos 50 encendidos por segundo. Estas diferencias tienen una clara base neurofisiológica, puesto que, mientras que los procesos responsables de la fusión de imágenes tienen lugar en el ojo, y la frecuencia crítica se corresponde con el tiempo medio de persistencia de imágenes en la retina, que es de 1/8 de segundo, la fusión de centelleo tiene lugar a niveles superiores de integra-

ción nerviosa, y sus umbrales críticos dependen del estado general de activación del sistema nervioso central (Hindmarch, 1982).

Ian Hindmarch (1982), pionero en el estudio de las aplicaciones clínicas del CFF, considera que esta variable guarda una estrecha correlación con el estado de alerta, la "viveza" mental y el potencial de rendimiento cognitivo del sujeto. Para su determinación, el mismo Hindmarch ha desarrollado un ingenioso aparato computarizado, el Test Psicomotor de Leeds (Leeds Psychomotor Tester), cuyas dos aplicaciones principales son la valoración del umbral crítico de fusión de centello (Critical Flicker Fusion, CFF) y la del Tiempo de Reacción Electiva (Choice Reaction Time, CRT). El aparato consta de una superficie o pantalla vertical, en la que se disponen cuatro pequeños diodos, formando las esquinas de un cuadrado de dos cm. de lado. El sujeto se sitúa sentado a un metro de distancia, con el cuadrado centrado a la altura de los ojos y un pulsador junto a la mano dominante. El sujeto es instruido a observar fijamente el cuadrado, y a oprimir el pulsador cuando la luz deje de pulsar y se convierta en continua. Los diodos empiezan entonces a encenderse y apagarse, con un ritmo creciente de frecuencia, hasta que el sujeto oprime el pulsador. La frecuencia exacta a la que se produce la interrupción queda registrada en el aparato, repitiéndose la prueba tres veces para establecer la frecuencia media. Este método de determinar el CFF se denomina ascendente, por que el centelleo empieza a una frecuencia baja y va ascendiendo, hasta que el sujeto lo detiene. A continuación se determina el umbral descendente, iniciando la prueba con los diodos encendiéndose y apagándose a una frecuencia tan alta que el sujeto lo percibe como luz fija, e instruyéndole a oprimir el pulsador tan pronto como perciba el primer centelleo. Idealmente, los umbrales ascendente y descendente deben coincidir o estar muy próximos, e importantes diferencias pueden indicar, entre otras cosas, una cuestionable cooperación por parte del sujeto.

2. Tiempo de Reacción Electiva CRT

El tiempo de reacción es una variable clásica en psicofisiología, que se define como "El tiempo transcurrido desde que el sujeto recibe una señal hasta que realiza una tarea convenida con respecto a esa señal". El Tiempo de Reacción Simple puede descomponerse en Tiempo de Reconocimiento, que es el tiempo que el sujeto tarda en reconocer la señal, y Tiempo de realización o Tiempo Motor, que es el tiempo que el sujeto necesita para realizar la tarea convenida. Si se desea mayor precisión, o si la tarea es particularmente compleja, este último tiempo pue-

de también dividirse en un Tiempo de Inicio y un Tiempo de Terminación de la tarea. Cuando la tarea puede ser diferente según las maneras de presentar la señal, el tiempo de reacción se denomina Tiempo de Reacción Electiva, (Choice Reaction Time, CRT), porque introduce un parámetro de elección por parte del sujeto entre varias posibles tareas. Este tipo de respuesta sensomotriz frente a un estímulo crítico es una habilidad básica inherente a toda actividad manifiesta, y su valoración mediante el CRT permite estimar de manera precisa el rendimiento potencial del sujeto (Hindmarch, 1981).

La determinación del CRT mediante el detector psicomotor de Leeds se realiza según la siguiente técnica: Se presenta al sujeto una placa horizontal sobre la que se dispone un gran botón central y otros seis botones en semicírculo, en un radio de veinte centímetros. Junto a cada uno de los botones hay una luz, verde para el central y rojo para los del semicírculo. Cuando la luz verde se enciende, el sujeto apoya el dedo sobre el botón central, y espera a que se encienda una de las luces del semicírculo, momento en el que debe pulsar el botón correspondiente. El programa registra los tiempos transcurridos, y continua encendiendo las luces de manera aleatoria, estimando el tiempo de reacción electiva como promedio después de diez ensayos.

3. La prueba de seguimiento condensatorio

(Compensatory Tracking Test, CTT). Desarrollada por Hindmarch (1986), esta prueba forma parte de toda una batería de ejercicios simulados de conducción de vehículos, y puede realizarse en un ordenador personal operando directamente desde el teclado, o con la ayuda de un joystick. El procedimiento es el siguiente: dos triángulos superpuestos, el superior más grande que el inferior, se presentan en el centro de la pantalla. El triángulo superior se desplaza horizontalmente a derecha e izquierda, variando el programa de manera aleatoria la velocidad y longitud de cada desplazamiento. El triángulo inferior es controlado por el sujeto, cuyas instrucciones son seguir al superior en sus desplazamientos, manteniendo entre los dos triángulos la misma relación que tenían en la posición de reposo.

La tarea puede complicarse, haciendo aparecer de manera intermitente destellos blancos en la periferia de la pantalla, a los que el sujeto debe responder pulsando una tecla convenida en el teclado o el botón de fuego con el joystick, sin abandonar por ello la tarea de seguimiento. De esta manera, se introduce un parámetro de "atención dividida", que permite valorar la habi-

lidad de seguimiento compensatorio en condiciones más próximas a las que pueden presentarse en la vida real, por ejemplo, en la conducción de automóviles.

El rendimiento en esta prueba se determina estableciendo la diferencia entre la distancia mínima que idealmente deberían guardar los triángulos entre sí, y la que realmente el sujeto consigue mantener en promedio a lo largo del procedimiento. Esta medida constituye el Valor de la Respuesta Principal o Response Main Score, RMS, que puede establecerse en la condición normal o simple y bajo condiciones de atención dividida. Las diferencias de rendimiento entre las dos condiciones dan una estimación de la capacidad atencional del sujeto y de su vulnerabilidad a interferencias sensomotrices. Otras variables secundarias obtenidas mediante esta prueba son, el Índice de Aciertos en la respuesta a los estímulos periféricos y el Tiempo de Reacción ante esos estímulos.

4. Grado de concordancia color-forma,

o test de Stroop (Stroop, 1935). Consiste en presentar al sujeto el nombre de un color escrito en letras que pueden tener el mismo color que enuncian u otro diferente. En su versión original, esta prueba se efectuaba mediante la presentación de cartulinas, pero actualmente el ordenador permite mayor comodidad y, sobre todo, mayor exactitud y rapidez en la tabulación de las respuestas. Sentado frente a la pantalla, el sujeto debe apretar una tecla preconvenida en el teclado normal, o en uno especialmente preparado al efecto, cuando color y palabra coinciden y otra tecla cuando no lo hacen. El programa informático presenta la serie de palabras concordantes y no concordantes intercaladas de manera aleatoria, registra los aciertos, tanto en respecto a las palabras concordantes (Índice de Aciertos Concordante, IAC), como con respecto a las No Concordantes (Índice de Aciertos No concordante, IAN) y determina 4 tiempos de reacción (TR): 1) TR en Aciertos en palabras concordantes, 2) TR en Aciertos en palabras No concordantes, 3) TR en errores en palabras concordantes y 4) TR en errores en palabras No concordantes.

En esencia, el test pone a prueba el grado de integración funcional entre los dos hemisferios cerebrales, puesto que la respuesta correcta requiere una decisión sobre la coherencia o no de informaciones del mismo tipo, transmitidas como colores (hemisferio derecho) o como letras (hemisferio izquierdo). Como todas las pruebas en que se utiliza el ordenador, no sólo se mide más cómodamente la variable índice de Aciertos, sino, sobre todo, se logra una determinación muy exacta de los tiempos de reacción. Es-

te último parámetro es particularmente interesante para el estudio de la concordancia color-forma, porque pequeñas alteraciones en el grado de integración interhemisférica raramente producen diferencias importantes en el índice de aciertos, pero sí son susceptibles de alargar de manera muy significativa el tiempo de reacción de las respuestas correctas.

5. El test de Memoria por Ordenador (TMO)

Con objeto de detectar mínimas diferencias en distintos aspectos del funcionamiento de la memoria inmediata, González de Rivera (1990) ha desarrollado el TMO o test de memoria por ordenador, destinado en su aplicación inicial a la detección precoz de trastornos cognoscitivos mínimos en la población general. El programa, escrito en lenguaje turbo-basic para ordenadores PC y compatibles, es de muy fácil utilización, requiriendo mínima familiarización y siendo accesible a sujetos sin preparación tecnológica. La prueba comienza con la presentación en la pantalla de un número de 1 a 9 dígitos, que permanece visible durante un periodo de tiempo variable entre 1 y 10 segs. Tras la desaparición del número de la pantalla, el sujeto es invitado a teclearlo de nuevo, después de un tiempo de espera variable entre 1 segundo y 12 segundos. La posibilidad de variar tanto el número de dígitos como la duración de su presentación permite graduar de manera muy fina el grado de dificultad del test, que puede complicarse aún más introduciendo un tiempo de espera. Este último parámetro, denominado "tiempo de retención" equivale al tiempo transcurrido desde la desaparición del número a recordar hasta que el programa permite la posibilidad de respuesta, forzando así al sujeto a mantener el recuerdo durante ese tiempo preestablecido.

El TMO se presenta en dos versiones: estática y dinámica. En ambas versiones cada set de parámetros es repetido un número predeterminado de veces, con objeto de minimizar los efectos del azar en las puntuaciones finales, calculando el programa, el rendimiento medio para cada set de parámetros. En la versión estática, también denominada "manual" el número de dígitos, el tiempo de presentación y el tiempo de retención son predeterminados ("preprogramados") por el investigador, lo cual permite estudiar a todos los sujetos exactamente en las mismas condiciones. Las variables de la respuesta medidas en esta versión son: 1) el índice TMO, equivalente al porcentaje de aciertos o frecuencia con que el número-estímulo es reproducido exactamente en la respuesta, 2) el tiempo de reacción, o tiempo transcurrido desde que se ofrece la posibilidad de respuesta hasta que ésta

tiene efectivamente lugar, 3) el tiempo de respuesta o tiempo transcurrido desde que el sujeto escribe el primer dígito de su respuesta hasta que la completa, y 4) la duración total del test. En la versión dinámica, también denominada "automática" el programa valora el rendimiento de la capacidad mnémica del sujeto, variando el número de dígitos y su tiempo de presentación, hasta hallar los parámetros en los que el sujeto presenta su mejor rendimiento. Las variables de respuesta medidas son: 1) la amplitud mnémica o máximo número de dígitos que el sujeto es capaz de retener, 2) el tiempo de presentación mínimo en el que el sujeto es capaz de seguir reteniendo ese máximo de dígitos, 3) el tiempo medio de reacción, o tiempo medio que el sujeto tarda en iniciar la respuesta, y 4) el tiempo medio de respuesta, o tiempo medio que el sujeto necesita para completar su respuesta.

Conclusión

La tecnología neuropsicológica actual dispone, con la ayuda del ordenador, de finos instrumentos de medida capaces de detectar variaciones mínimas en funciones cognitivas y psicomotoras susceptibles de alterar de manera importante la conducta del individuo, sobre todo en situaciones que requieren un claro estado de alerta, coordinación precisa o rápido procesamiento de la información. La aplicación de estos métodos permite describir el perfil de toxicidad conductual característico de cada psicofármaco, información más completa y precisa que la proporcionada por la mera enumeración de sus efectos secundarios.

Bibliografía

- DELAY, J.; DENIKER, P.: *Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénotiazine d'action centrale elective*. *Ann. Méd. Psychol.*, 1952; 110:112.
- GONZALEZ DE RIVERA, J. L.; GONZALEZ DE RIVERA, G.: *TMO. Test de memoria por ordenador*. Inteva, Madrid, 1990.
- HINDMARCH, I.: *Measuring the effect of psychoactive drugs on higher brain functions*. En: *Burrows, GD y Werry, JS (Eds.). Advances in Human Psychopharmacology*, JAI, Connecticut, 1981.
- HINDMARCH, I.: *Critical Flicker Fusion Frequency: The effects of Psychotropic compounds*. *Pharmacopsychiatry*, 1982; 15 (Suppl. 1):44-48.
- HINDMARCH, I.: *The effects of psychoactive drugs on car handling and related psychomotor abili-*

-
- ty, En: O'Hanlon, JF y deGier, JJ (Eds.). *Drugs and Driving*. Taylor& Francis, London, 1986.
- KUHN, R.: *Über die Behandlung depressive Zustände mit einer Iminodibenzylderivát*. Schweiz. Med. Wochenschr., 1987; 87:1135.
- LEHMAN, H.; BAN, T.: *Toxicity and adverse reaction studies with neuroleptics and antidepressants*. Quebec Psychopharmacological Research Association, Montreal, 1967.
- STROOP, J. R.: *Studies of Interference in serial verbal reactions*. J. Exp. Psychol., 1935; 18:643-662.