

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

ALUCINACIONES AUDITIVAS EN PACIENTES
PSICÓTICOS: CARACTERÍSTICAS FENOMENOLÓGICAS Y
CORRELATOS BIOLÓGICOS

JOSÉ CARLOS GONZÁLEZ PIQUERAS

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2006

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 28 de Novembre de 2005 davant un tribunal format per:

- D^a. Carmen Leal Cercos
- D. Manuel Gómez Beneyto
- D. Miquel Roca Benassar
- D^a. Elena Ibáñez Guerra
- D. Manuel Cuesta Zorita

Va ser dirigida per:

D. Julio Sanjuán Arias

D. Rosa de Frutos Illán

©Copyright: Servei de Publicacions
José Carlos González Piqueras

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6475-9

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Artes Gráficas, 13 bajo

46010 València

Spain

Telèfon: 963864115

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIDAD DE PSIQUIATRIA

**ALUCINACIONES AUDITIVAS EN PACIENTES PSICÓTICOS:
CARACTERÍSTICAS FENOMENOLÓGICAS Y CORRELATOS
BIOLÓGICOS**

**Memoria presentada por Jose Carlos González Piqueras para acceder al
título de Doctor en Medicina**

**Directores de la tesis: Prof. Julio Sanjuán Arias
Prof. Rosa de Frutos Illán**

Don JULIO SANJUAN ARIAS, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular de Psiquiatría de la Universidad de Valencia y Doña Rosa de Frutos Illán, Doctora en Biología, Catedrática de Genética de la Universidad de Valencia,

DECLARAN:

Que el trabajo que contiene la memoria titulada “Alucinaciones auditivas en pacientes psicóticos: características fenomenológicas y correlatos biológicas” que presenta el Licenciado en Medicina y Cirugía, Sr. JOSE CARLOS GONZÁLEZ PIQUERAS, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia, ha estado realizado bajo nuestra dirección.

En nuestra opinión, esta memoria, en el campo de la fenomenología y dentro de la investigación en neurobiología de la psicosis, constituye una agrupación coherente de trabajos científicos publicados en una misma línea de búsqueda, cumpliendo los requisitos solicitados en el formato nuevo de realización de Tesis Doctoral y con un factor de impacto de

Por los motivos anteriormente descritos, consideramos que el Sr. Jose Carlos González Piqueras puede presentar esta memoria y defenderla delante del tribunal correspondiente con la finalidad de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Valencia a 9 de Junio de 2005.

Fdo:

Dr. Julio Sanjuán Arias

Dra. Rosa de Frutos Illán.

*A Maite, mi mujer, y a mis padres,
ellos siempre están.*

AGRADECIMIENTOS

A mis hermanos, porque de ellos he recibido el apoyo afectivo que es imprescindible para desarrollar este trabajo con plenitud

A todos pacientes que voluntaria y desinteresadamente aceptaron participar en el estudio. Sin su colaboración habría sido imposible la presentación de esta tesis doctoral

A todo el equipo del Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico por su inestimable ayuda en el reclutamiento de pacientes y por la dedicación prestada para la correcta realización del estudio.

Al personal del Departamento de Genética de la Facultad de Biológicas y de la Unidad de Resonancia Magnética del Hospital Dr. Peset que han colaborado en la realización de este proyecto. Ellos han contribuido decisivamente a unificar la psicopatología con el laboratorio y la neuroimagen, y por tanto, a darle sentido a este trabajo.

A Eduardo Aguilar y a Concha Esteban, amigos y colaboradores. Sin su apoyo y constante saber hacer, hubiera sido imposible la realización de esta memoria.

A la Profesora Rosa de Frutos, que con sus oportunas y expertas sugerencias ha impulsado en todo momento el desarrollo de esta investigación.

Finalmente, mi sincero y profundo agradecimiento al Profesor Julio Sanjuán, de cuya amistad me siento especialmente orgulloso. El ha sabido estimularme y orientarme en la realización de éste y otros muchos trabajos. Me considero afortunado por haber compartido con él muchas horas de esfuerzo, en la seguridad de que todos quienes le conocemos bien, sabemos que es una persona excepcional.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Preámbulo.....	6
1.2. El concepto de alucinación.....	7
1.3. Clasificación de las alucinaciones.....	9
1.4. Las alucinaciones auditivas.....	16
1.4.1. Evaluación de las alucinaciones auditivas. Escalas.....	16
1.4.2. Dimensiones de las alucinaciones auditivas.....	19
1.5. Modelos explicativos de las alucinaciones auditivas.....	23
1.5.1. Modelos sociales.....	23
1.5.2. Modelos psicológicos.....	24
1.5.2.1 Modelos psicoanalíticos.....	24
1.5.2.2 Modelos cognitivos.....	24
1.5.2.2.1. Modelo de las representaciones mentales en imágenes...25	
1.5.2.2.2. Modelo de la subvocalización o habla interna.....25	
1.5.2.2.3. Modelo de autocontrol verbal.....26	
1.5.2.2.4. Modelo del procesamiento de memoria episódica.....27	
1.5.3. Modelos biológicos.....	27
1.5.3.1. Modelos neuropsicológicos.....	27
1.5.3.1.1. Modelo de pacientes con enfermedad cerebral.....27	
1.5.3.1.2. Modelos según técnicas de neuroimagen.....28	
1.5.3.1.3. Modelos cibernéticos.....29	
1.5.3.2. Modelos bioquímicos.....	30
1.5.3.2.1. Modelos basados en drogas alucinógenas.....30	
1.5.3.2.2. Modelos basados en fármacos antipsicóticos.....31	
1.6. Genética de las alucinaciones.....	33

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- 2.1. Hipótesis.....
- 2.2. Objetivos.....

3. RESULTADOS-PUBLICACIONES.....

- 3.1. La Evaluación de las alucinaciones auditivas: la escala PSYRATS.....
- 3.2. Dimensiones clínicas de las alucinaciones auditivas.....
- 3.3. Pleasurable auditory hallucinations.....
- 3.4. Persistent auditory hallucinations.....
- 3.5. A possible association between the CCK-AR gene and persistent auditory hallucinations in schizophrenia.....
- 3.6. FOXP2 polymorphisms in patients with schizophrenia.....
- 3.7. Serotonin Transporter Gene Polymorphism (5-HTTLPR) and emotional response to auditory hallucinations in schizophrenia.....

4. DISCUSIÓN.....

- 4.1. Validación y adaptación de la escala PSYRATS.....
- 4.2. Clasificación de los pacientes psicóticos según las características de las alucinaciones auditivas.....
- 4.3. Valoración clínica de los pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas según sean crónicos o episódicos.....

5. LIMITACIONES.....

6. CONCLUSIONES.....

7. APÉNDICE: PROTOCOLO.....

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....

1. INTRODUCCIÓN

1.1 PREÁMBULO

Las alucinaciones constituyen, los trastornos más característicos de la psicopatología de la percepción y de la imaginación, y uno de los síntomas del trastorno mental por excelencia: el prototipo del loco es el de aquella persona que dice ver, escuchar o sentir cosas que nadie más que él puede experimentar. Sin embargo, pese a su indudable valor diagnóstico, no siempre indican la presencia de un trastorno mental, o dicho en otros términos, su aparición no está reservada en exclusiva a personas con trastornos mentales: algunas personas sanas mentalmente pueden experimentarlas en ciertas situaciones, pueden ser provocadas bajo condiciones estimulares especiales y, por último, históricamente han constituido incluso un objeto de deseo para muchas personas de muy diferentes ámbitos culturales.

1.2. EL CONCEPTO DE ALUCINACIÓN

La primera definición sobre este trastorno se atribuye a Esquirol (1832) quién habló de la alucinación en los siguientes términos: “en las alucinaciones todo sucede en el cerebro. La actividad del cerebro es tan intensa que el visionario, la persona que alucina, otorga cuerpo y realidad a las imágenes que la memoria recuerda sin la intervención de los sentidos”.

Unos años más tarde, Ball (1890) psiquiatra de la escuela francesa, ofrecería una definición mucho más concreta de los fenómenos alucinatorios, ya que simplemente los conceptualizó como “percepciones sin objeto”. Este tipo de definiciones se han englobado bajo el rótulo de “postura perceptualista”.

Frente a este tipo de planteamientos que, sin duda, son los más extendidos dentro de la historia de la psicopatología, se encuentra un segundo grupo de definiciones que subraya, en cambio, la importancia de la “convicción íntima” frente a los componentes sensoriales. En este contexto la alucinación sería fundamentalmente un fenómeno de creencia, de juicio, y por tanto debería ser considerada como un trastorno de naturaleza intelectual. Este grupo de definiciones se ha denominado “postura intelectualista”. Aquí la alucinación ya no se considera un trastorno perceptivo sino un trastorno de juicio y creencia encuadrable, por tanto, en el amplio capítulo de los trastornos del pensamiento, lo que las haría difícilmente distinguibles de los delirios. Además se enfatizan dos aspectos de la creencia alucinatoria: por un lado, la creencia de que se percibe algo (juicio psicológico) y por otra,

la creencia de que lo que se percibe es real (juicio de realidad) (Ey, 1973).

En tercer y último lugar se encuentra un grupo de autores que, en cierto sentido, siguen la línea enunciada por Esquirol (1832) ya que consideran que la alucinación sería una alteración tanto de pensamiento como de percepción, lo que se ha venido a denominar como “postura mixta” y que tendría en cuenta las dos notas definitorias de este fenómeno patológico (Marchais, 1970).

Todos estos planteamientos se encuadran dentro de la psicopatología de corte psiquiátrico tradicional. Horowitz (1975) fue uno de los primeros en ofrecer una visión diferente a la tradicional de la patología psiquiátrica al plantear una definición de las alucinaciones que, adoptando un esquema típico del modelo de procesamiento de información, intenta estructurar los diversos aspectos involucrados en el fenómeno alucinatorio sobre la base de anomalías en tres procesos de conocimiento: codificación, evaluación y transformación de la información.

Mucho más recientemente y también como en el caso anterior, desde una perspectiva cognitiva, Slade y Bentall (1988) han propuesto una conceptualización comprensiva de las alucinaciones definiéndolas como: a) cualquier experiencia similar a la percepción que ocurre en ausencia de un estímulo apropiado, b) tiene toda la fuerza e impacto de la correspondiente percepción real y c) no es susceptible de ser dirigida ni controlada voluntariamente por quien la experimenta.

Estos tres criterios permiten, según sus autores, establecer diferencias entre las alucinaciones y otras experiencias similares. El primer criterio es útil para diferenciar entre ilusión y alucinación. En la ilusión existen influencias internas y externas y se produce una malinterpretación de un estímulo real, mientras que en la alucinación se produce la percepción en la ausencia total de un estímulo apropiado.

El segundo criterio (fuerza e impacto de la experiencia) suele ser tenido en cuenta para diferenciar alucinación y pseudoalucinación. Se trata de un criterio bastante complejo, ya que indica que el sujeto que experimenta una alucinación otorga a ésta todas las características de una percepción real (objetividad, existencia, concomitantes comportamentales, etc.) y en este sentido, es el elemento que sustenta el *sine qua non* de toda la experiencia alucinatoria: la convicción de que lo que se experimenta tiene su origen fuera de la persona, esto es, se produce en el mundo real, objetivo.

El tercer criterio (la ausencia de control por parte del individuo) intenta distinguir entre alucinación y otras clases de imágenes vívidas (incluidos los recuerdos) y se refiere a la

imposibilidad de alterar o disminuir la experiencia por el simple deseo o voluntad de la persona. Esta incapacidad para modificar o terminar con la experiencia es una de las cosas que hace que el sujeto vivencie casi siempre sus alucinaciones con miedo y angustia.

David (2004) modifica ligeramente los criterios de Slade y Bentall. Este autor la define como una experiencia sensorial que ocurre en ausencia de una correspondiente estimulación externa de un órgano sensorial relevante, que tiene un significado suficiente de realidad como para parecerse a una percepción verdadera, sobre la que el sujeto siente que no tiene control voluntario directo y que ocurre en un estado de consciencia. Matiza el primer criterio, ya que no tiene por qué existir ausencia total de estímulos del órgano sensorial (por ejemplo el paciente puede oír voces mientras escucha la televisión). Especifica también el segundo debido a que si la experiencia es sobrenatural como la voz de Dios, ¿con qué comparamos la experiencia para decidir si es real?. Por último, muchos pacientes alucinadores, mediante distintas estrategias de afrontamiento, son capaces de controlar estos síntomas.

Desde otro punto de vista, existen desde hace años estudios epidemiológicos en psicosis (Posey y Losch, 1983; Barret y Etheridge, 1992) que entienden la alucinación como un fenómeno dimensional que puede aparecer en individuos normales. Debido a esta necesidad de diferenciar las alucinaciones en individuos sin enfermedad de las patológicas, Liester (1998), propone la siguiente matización: “se considera que la alucinación está relacionada etiológicamente con un trastorno mental o físico y que no es experimentada o aceptada de forma habitual por otros miembros del grupo cultural”.

En cualquier caso, una definición completamente satisfactoria de alucinación es difícil y sigue procurando intensos debates. Probablemente el tipo de definición dependerá también del tipo de estudio que queremos realizar.

1.3. CLASIFICACION DE LAS ALUCINACIONES

Los fenómenos alucinatorios no se limitan al terreno de la psicosis, sino que ocurren también en otras muchas situaciones (trastornos disociativos, duelo, deprivación sensorial, daños neurológicos, etc.). Así, su valor como indicador diagnóstico específico es muy limitado, ya que cualquier tipo de alucinación, *a priori*, puede aparecer en varios síndromes psiquiátricos. Sin embargo, ciertos tipos de alucinaciones tienen connotaciones

importantes para el diagnóstico. En la tabla 1 (Sanjuan y cols., 2002) se muestra un resumen de las distintas modalidades de alucinación que, con más o menos probabilidad, aparecen en distintos trastornos:

Tabla 1. Relación de la frecuencia de alucinaciones según la modalidad sensorial y el diagnóstico psiquiátrico.

	AUDITIVA	VISUAL	TÁCTIL	GUSTATIVA	OLFATIVA	VISCERAL	CINESTÉSICA
Atribución diagnóstica	Esquizofrenia Trastornos afectivos	Esquizofrenia Trastornos disociativos	Esquizofrenia Trastorno Delirante Hipocondríaco	Esquizofrenia Depresiones Trastornos Delirantes	Esquizofrenia Trastornos delirantes	Esquizofrenia Depresiones severas	Esquizofrenia
Frecuencia en clínica psiquiátrica	+++	++	++	++	+	+	+

+++ : frecuente

++ : ocasional

+ : raro

Las alucinaciones permiten hacer distintas clasificaciones según el criterio con el que deseemos operar (complejidad, temas o contenidos sobre los que versan y modalidad sensorial son los más usuales). Habitualmente, se ha escogido la esfera sensorial como el criterio de clasificación de los fenómenos alucinatorios que ocurren en las enfermedades psiquiátricas.

Las dos modalidades sensoriales en la que con más frecuencia se experimentan fenómenos alucinatorios son la auditiva y la visual. Pero también se pueden dar en las restantes modalidades y, en este aspecto, podemos encontrarnos con alucinaciones táctiles o hápticas, cenestésicas (somáticas o viscerales), cinestésicas o de movimiento, gustativas y olfativas.

ALUCINACIONES AUDITIVAS

Estas son las alucinaciones más frecuentes en sujetos psicóticos y adquieren normalmente dos formas: verbales y/o no verbales (ambas pueden darse en un mismo individuo). Wernicke en 1900 denominó a las primeras fonemas (citado en Hamilton, 1986) y suelen presentar un tono amenazante o imperativo en las psicosis esquizofrénicas. Por ejemplo, el paciente puede percibir voces que hacen comentarios a una tercera persona sobre los actos del enfermo.

Las psicosis afectivas graves de tipo depresivo también pueden acompañarse de alucinaciones verbales que suelen tener contenido imperativo o culpable (en especial, las alucinaciones en segunda persona) para el sujeto que las experimenta, siendo congruentes con su estado de ánimo. Por el contrario, los episodios maníacos se acompañan en alguna ocasión de alucinaciones verbales de contenido agradable o de grandiosidad propias del estado expansivo del enfermo que los padece.

Es importante anotar que el contenido de las alucinaciones puede influir directamente en el comportamiento del paciente y provocar conductas bizarras, destructivas, o suicidas. Pese a que en la mayoría de ocasiones las alucinaciones provocan malestar y angustia, algunas veces resultan tranquilizadoras y no molestan al paciente.

Las alucinaciones no verbales tienen un amplio espectro de presentación y los pacientes se quejan de escuchar ruidos, sonidos poco estructurados, cuchicheos, campanas, motores, etc. Han sido denominadas acoasmas. Algunas veces, es necesario precisar la calidad de la

alucinación auditiva pudiendo variar entre oírse dentro o fuera de la cabeza, escucharse con nitidez o vagamente, ser pobre en detalles, prolijo o convertirse en un auténtico discurso.

Baillarger (1846) describió el eco del pensamiento (*Gedankenlautwerden*), el eco de la lectura y la sonoridad del pensamiento como formas especiales de alucinaciones auditivas. En éstas el paciente oye sus propios pensamientos a medida que los piensa o escucha la repetición de lo que se está leyendo, acompañándose comúnmente de angustia y perplejidad.

Un tipo especial de alucinación auditiva es la alucinación musical. Son muy infrecuentes y se desconoce su función diagnóstica. Se encuentran en la encrucijada de la práctica otológica, neurológica y psiquiátrica (Berrios, 1990; Luque y Sarramea, 2000). Berrios (1990) señala que las causas más frecuentes de su aparición son la sordera y las lesiones cerebrales. Este mismo autor indica que predominan más en el sexo femenino. Dependiendo de la etiología la experiencia alucinatoria puede variar en algunos aspectos, tales como la forma de comienzo (aguda o insidiosa), la familiaridad de lo escuchado, el género musical, la localización de lo percibido (dentro o fuera de la cabeza), la vivencia, el grado de *insight*, etc. La forma más frecuente de las alucinaciones musicales son las canciones siendo muy comunes la música religiosa y los himnos patrióticos. Las alucinaciones musicales propias de los trastornos psiquiátricos se relacionan normalmente con depresiones y pueden acompañarse de otros tipos de alucinación. La capacidad de *insight* no existe o está muy disminuida.

ALUCINACIONES VISUALES

Son las más frecuentes en población general y también en los cuadros neurológicos. Se suelen dividir en elementales y complejas.

Las alucinaciones visuales elementales son visiones sencillas: un punto luminoso, recta, ángulo, y todas las demás formas geométricas bidimensionales o tridimensionales. Casi siempre son efímeras pero pueden repetirse con frecuencia.

Las alucinaciones visuales complejas son alucinaciones en las que lo visionado adquiere una forma parecida a algo conocido, normalmente determinado por la cultura del paciente. Estas formas poseen, en general, cierta perspectiva, lo que lleva a la persona a experimentarlas con mayor realismo.

Las alucinaciones visuales se asocian normalmente con trastorno orgánicos como tumores

cerebrales, crisis convulsivas, estados inducidos por drogas, enfermedades cerebrales y vasculares, infecciosas, inmunológicas y degenerativas (Luque y Villagrán, 2000).

Las alucinaciones visuales son habituales en la esquizofrenia apareciendo usualmente junto a las acústicas. En la esquizofrenia normalmente adquieren formas determinadas y son descritas por los pacientes como imágenes de personas, animales o incluso de acontecimientos que toman forma ante sus ojos. En algunas ocasiones pueden estar menos estructuradas y experimentarse como flases de luz. Estas visiones pueden ser indistintamente en color o en blanco y negro. En los trastornos psicóticos suelen aparecer repentinamente sin necesidad de pródromos afectivos o preocupación delirante. Contrariamente a lo que ocurre en las alucinaciones provocadas por psicotropos, las de tipo psicótico no cambian al cerrar los ojos.

Las alucinaciones visuales son características del síndrome de Charles Bonnet, que actualmente recoge cualquier alucinación visual en la vejez independientemente del cuadro acompañante.

ALUCINACIONES TÁCTILES (hápticas)

También este campo perceptivo puede volverse alucinatorio y, en el uso normal, a la alucinación táctil se la denomina alucinación háptica (que significa “tocar”).

Algunas de estas alucinaciones son elementales (calor, frío, presión, etc.) cuando el sujeto recibe impresiones en zonas bien delimitadas o difusas. Algunas otras resultan más estructuradas y, por ejemplo, el paciente puede describir el contacto de una mano extraña, de parásitos objetivados por escamas o de heridas superficiales producidas al rascarse. Estos fenómenos pueden aparecer aislados o formar parte de una organización delirante.

Pese a que la descripción clásica las asocian a intoxicación por cocaína o belladona no es extraño encontrarlas en la esquizofrenia o en el trastorno delirante de tipo hipocondríaco.

ALUCINACIONES CENESTÉSICAS (viscerales)

Por cenestesia se entiende la experiencia vivida del interior del cuerpo, es decir, la sensibilidad profunda, visceral, una vez separadas aquellas sensibilidades asociadas a la piel (tacto, temperatura, presión y localización).

Dejando de lado los síntomas propiamente neurológicos (asomatognosia, anosognosia,

Síndrome de Gertsmann, etc.) en los que se conoce la causa, se han descrito fenómenos cenestésicos en el Síndrome de Cotard en los que el paciente niega la existencia de algunos de sus órganos o, incluso, de su propia existencia . En la esquizofrenia también se han observado sensaciones cenestésicas (estar vacío, hueco, de sentirse el cuerpo o determinadas partes de él) que suelen acompañarse de delirios muy extraños. El escaso conocimiento neurobiológico que todavía tenemos de la conexión mente-cuerpo facilita que existan muchas controversias entre los fenomenólogos donde situar los síndromes en que aparecen estos síntomas.

ALUCINACIONES OLFATIVAS

El campo olfativo, rara vez aislado y con frecuencia mixto, puede constituir un registro alucinatorio. El hecho de que sea un sentido "secundario" en los humanos con relación a otros mamíferos ha disminuido el interés en el estudio de sus desviaciones.

Las experiencias alucinatorias pueden estar incluídas dentro de una trama delirante, como el olor del gas de una ciudad, la relación de una persecución homicida, o estar exentas de cualquier delirio y donde el sujeto experimente olores agradables , suaves , nauseabundos, sin objeto o circunstancia que identificar.

Se han descrito alucinaciones olfativas en la esquizofrenia y en las psicosis delirantes crónicas como la parafrenia. En las depresiones endógenas severas los olores son procedentes del propio cuerpo debido a la putrefacción de los órganos.

ALUCINACIONES GUSTATIVAS

Es difícil hacer el diagnóstico diferencial de las ilusiones perceptivas en las que el sujeto cata un líquido o un alimento y descubre que es sospechoso. Las personas que experimentan este tipo de alucinaciones perciben gustos desagradables y los pueden atribuir tanto a una fuente exterior como a su propio cuerpo.

Casi siempre aparecen unidas a las alucinaciones olfativas. Son típicas de la esquizofrenia, las depresiones severas y los estados delirantes crónicos. En la esquizofrenia y otros cuadros psicóticos crónicos, se suelen acompañar de delirios de envenenamiento.

ALUCINACIONES CINESTÉSICAS

Las alucinaciones cinestésicas consisten en percibir que el cuerpo o alguna de sus partes se desplazan sin que en realidad exista tal movimiento. Los sujetos que experimentan este tipo de alucinaciones tienen una vívida sensación de que su cuerpo o partes de él se mueven, los músculos se contraen, los brazos se levantan, etc. También puede ocurrir lo contrario, que el paciente note una fuerza inhibitoria que no le deje moverse. Se han descrito fundamentalmente en la esquizofrenia.

1.4. LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS

1.4.1. EVALUACION CLÍNICA DE LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS. ESCALAS

EL desarrollo de instrumentos que valoren la presencia y severidad de alucinaciones ha tenido diversas propuestas diagnósticas. Estos síntomas han sido clasificados en términos de su presencia o ausencia, bien se mida por escalas globales o atendiendo a los criterios diagnósticos de esquizofrenia, según DSM ó CIE. Este tipo de valoración viene dada por el grado de información necesaria para pautar tratamiento, que se dirige hacia la mejoría o desaparición del síndrome y no del síntoma. Como consecuencia, la valoración se ha esforzado en guiar diagnósticos y, de este modo, los instrumentos han sido desarrollados para aumentar la confianza y la validez del sistema diagnóstico para que el tratamiento y la investigación relacionada con el diagnóstico fuera más eficiente.

Solo en los últimos años y con el advenimiento de las terapias cognitivo-conductuales de la psicosis se ha puesto énfasis en la naturaleza multidimensional de los síntomas psicóticos. En consecuencia, instrumentos como el BPRS ó la PANSS, esenciales para valorar resultados globales, no fueron diseñados de forma primaria para elicitación de información ni medir la severidad de las diferentes dimensiones de un síntoma en particular. Están pobremente equipadas para monitorizar cambios en la severidad de síntomas extraordinarios y para recoger información de cómo varían las dimensiones del síntoma como resultado del tratamiento. Esta limitación no es solo importante en relación a la evaluación del tratamiento psicológico. Un mejor entendimiento de cómo las

dimensiones del síntoma cambian como consecuencia del tratamiento biomédico supondría una ayuda inestimable para valorar el resultado y para confeccionar la medicación a las necesidades particulares de los pacientes.

Un número importante de investigadores han estudiado las múltiples dimensiones de las alucinaciones mediante escalas especialmente diseñadas para ellas. Dentro de éstas las hay que han sido formuladas para población general (Launay y Slade, 1981) o que recogen el fenómeno alucinatorio en sus distintas variedades sensoriales (Bunney, 1999).

Debido a la naturaleza de este trabajo era de interés analizar las características de las escalas propias para las alucinaciones auditivas.

Junginger y Frame (1985) construyeron una escala autoaplicativa, la escala para la frecuencia y fenomenología de las alucinaciones verbales. En ella se valoran distintas características de las alucinaciones auditivas intentando dar una idea global de la severidad de las alucinaciones con ítems como frecuencia, intensidad, claridad, y realidad de las alucinaciones. Pese a ser una escala rápida de pasar y que valoran la mejoría de las alucinaciones con el tiempo, descarta otras dimensiones muy repetidas en otros instrumentos.

Hustig y Hufner (1990) formularon una escala para la medición topográfica de las voces. Se diseñó como un instrumento que fuera clínicamente útil para la medición de alucinaciones auditivas y delirios, permitiendo además relacionar las alucinaciones y los delirios con el humor. Consta de 13 ítems que se recogen de manera autoaplicativa midiendo frecuencia, intensidad, claridad, ansiedad e intrusividad. Es adecuado para el estudio de los efectos del tratamiento a largo plazo y podría ser utilizado como coadyuvante de la psicoterapia cognitiva.

Otro de los instrumentos específicos para las alucinaciones auditivas es el propuesto por Oulis y cols. (1995) que a través de 25 ítems examinados con una entrevista semiestructurada aporta una descripción minuciosa de este síntoma. Está orientada a pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme.

Carter y cols. (1995) desarrollaron la MUPS (The Mental Health Research Institute Unusual Perceptions Scale) con 365 ítems divididos en 7 áreas: características físicas, características personales, relación con las voces, forma y contenido de las voces, procesos cognitivos, percepciones de la experiencia de oír voces y asuntos psicosociales relacionados con las voces. Pese a ser el instrumento más completo para la evaluación de las alucinaciones auditivas, el principal problema es que su excesiva extensión la hace

difícil de utilizar, tanto en la práctica como en la investigación.

Más recientemente, Chen y Berrios (1996) propusieron un modelo multidimensional de 11 ítems a cerca de las alucinaciones auditivas basándose en que cada síntoma tiene su correlato anatómico-cerebral. Es un modelo de gran utilidad en investigación biológica si asumimos que probablemente la estructura del síntoma es isomórfica con la región cerebral donde se origina la señal.

La BAVQ -R (Chadwick y cols., 2000) examina las creencias, emociones y conductas sobre las alucinaciones auditivas. Consta de 35 ítems divididos en 5 subescalas: malevolencia, benevolencia, omnipotencia, resistencia y obediencia. Debido a los aspectos que analiza es muy adecuada para la terapia cognitivo-conductual de las alucinaciones auditivas, pero tiene el inconveniente de que no valora la frecuencia, claridad, características ni el contenido de las voces focalizándose quizás en exceso en las creencias individuales de los pacientes.

En cualquier caso, la forma de analizar las alucinaciones va a depender en gran medida del instrumento utilizado. Cada uno de ellos recoge un número de variables o características diferentes sin que ninguno sea el ideal para cualquier tipo de investigación. Era de particular interés en nuestro trabajo escoger uno que describa minuciosamente las dimensiones de este síntoma para después intentar relacionarlo con correlatos biológicos definidos.

La escala que cumplía más adecuadamente con los requisitos de este trabajo era la PSYRATS, (*Psychotic Symptoms Rating Scale*) cuya adaptación y validación es uno de los objetivos de esta tesis. La PSYRATS (Haddock y cols., 1999) es un instrumento adecuado para medir las dimensiones de las alucinaciones auditivas siendo cómoda de administrar y fácil de entender. Se trata de una escala de 11 ítems cada uno de los cuales se puntúa de manera ordinal (de 0 a 5). Los autores elaboraron este instrumento junto a una escala de delirios de 6 ítems con el fin de evaluar la dimensionalidad de los mismos. La idoneidad de este instrumento, a parte de su fácil manejo y de que es específica de las alucinaciones auditivas, viene dada porque variaciones en las puntuaciones pueden estar reflejando resultados de tratamiento (lo que serviría para optimizar éste según las necesidades de cada paciente) y además otorga una importancia considerable a las emociones que acompañan a la alucinación auditiva.

1.4.2. DIMENSIONES CLÍNICAS DE LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS

Las alucinaciones no han de concebirse como fenómenos unidimensionales y discretos sino como puntos de un continuum funcional que va desde la conducta normal a la claramente psicótica. Pero, al mismo tiempo, al ser expresión de una serie de dimensiones o factores que los componen, los síntomas se conciben como puntos de convergencia en un espacio multidimensional. El modelo dimensional puede ser útil para la investigación psicopatológica dado que facilita el análisis pormenorizado y la descripción detallada del fenómeno (Berrios y Quemada, 1996).

Se podría afirmar que el significado diagnóstico de las alucinaciones es limitado puesto que pueden aparecer en numerosos cuadros clínicos y también en sujetos sin patología. La división que resulta más útil a la hora de agrupar individuos con alucinaciones auditivas según grupos diagnósticos es la que diferencia a sujetos normales o sin patología, pacientes con alucinaciones con diagnóstico psiquiátrico, pacientes con problemas neurológicos o médicos y sujetos que abusan de sustancias. Muchas dimensiones de las alucinaciones auditivas aparecen simultáneamente en varios grupos. Por ejemplo, Johns y cols. (2002) concluyen que en los sujetos psicóticos y en la población normal existe un solapamiento en dimensiones como el grado de control sobre la alucinación auditiva, la respuesta emocional, la localización y las estrategias de afrontamiento. Cuando se amplía la comparación a cuadros neurológicos y de abuso de sustancias, las características físicas (frecuencia y duración de las voces), el contenido de la alucinación, la respuesta emocional y los factores precipitantes (el estrés, la lesión o el propio tóxico) son similares en todos los grupos.

Si analizamos cada dimensión por separado o lo hacemos por agrupaciones factoriales aquellas que tienen que ver con las características físicas como la frecuencia y la duración suelen variar mucho entre diagnósticos al igual que el volumen y la localización.

Cuando se considera el contenido de la voz éste puede cubrir un amplio espectro. En general es negativo y centrado en las relaciones interpersonales, autoestima y sexualidad del individuo (Leudar y Thomas, 1998). Sin embargo, en población normal es frecuente que no se aprecia el significado de las voces. Se han descrito en los enfermos neurológicos alucinaciones de tipo musical y con contenido religioso, mientras que se han obtenido muchos casos de voces con contenido místico cuando se hace abuso del cannabis (Leudar y Thomas, 1998).

Es muy importante la dimensión relacionada con la emoción que provoca la alucinación auditiva. Los pacientes suelen responder con sentimientos de angustia y malestar cuando oyen voces (Nayani y David, 1996). En todos los grupos suele haber una respuesta generalizada de desasosiego que puede llegar a la irritación o la agitación, pero no es extraño que en pacientes con psicosis la ansiedad inicial disminuya, surjan emociones positivas y el individuo sienta placer cuando está alucinando. Mott y Small (1965) ya hicieron referencia al tema hace muchos años. Es bastante común que pacientes psicóticos cronificados refieran voces que le ofrezcan compañía, guía o apoyo y que éstas se mezclen con las que resultan estresantes. Pero también existen casos de sujetos normales o de psicóticos con pocos años de evolución de enfermedad o incluso desde el inicio en que las alucinaciones son agradables y es el propio paciente el que se encarga de no eliminarlas. En este sentido, tanto el tratamiento psicofarmacológico (Miller, 1996) como la terapia cognitivo-conductual de la psicosis (Garety y cols, 2000) hacen hincapié en que más que eliminar las voces los pacientes con el tiempo las toleran mejor. Son alucinadores resistentes al tratamiento pero mejor adaptados.

Por otro lado, otra dimensión con la que hay que contar a la hora de valorar las alucinaciones auditivas es el estrés porque supone el principal factor precipitante de los fenómenos alucinatorios. Los estudios epidemiológicos con individuos normales expuestos a situaciones de vida amenazantes o pérdidas de un allegado, así como investigaciones psicofisiológicas, indican que es más probable experimentar alucinaciones cuando existen circunstancias estresantes que aumenten el *arousal* psicofisiológico (Slade y Bentall, 1988). Estos estudios postulan que el *arousal* psicofisiológico interfiere con el procesamiento normal de la información. De forma más específica, el abandono de la medicación en pacientes psicóticos ó el abuso de tóxicos suponen también claros desencadenantes de los fenómenos alucinatorios.

Otra dimensión que es importante evaluar es el grado de control que la persona tiene sobre la alucinación auditiva. Hay una idea generalizada de que las personas que informan de tener voces no las pueden controlar y esto supone una importante fuente de stress. Con el tiempo el paciente psicótico y mediante técnicas de afrontamiento suele empezar a tener un mayor grado de control y ésta estrategia, la de aprender a controlar las voces, es también un punto clave en los tratamientos cognitivos –conductuales de la psicosis (Garety y cols., 2000).

La forma de las alucinaciones suele ser diferente entre grupos diagnósticos. Entre los

pacientes psiquiátricos (sobre todo los esquizofrénicos) las voces en muchos casos son voces dialogadas que se refieren al enfermo en tercera persona o repiten los propios pensamientos del paciente (eco del pensamiento). Por el contrario, en el resto (normales, neurológicos-médicos, abuso de sustancias) las alucinaciones auditivas son mayoritariamente ruidos, música, o palabras sueltas en forma de imperativos hacia el paciente que las sufre.

Otra dimensión importante es el nivel de *insight*, que suele estar conservado en las personas normales, en los enfermos médicos ó neurológicos, así como en los pacientes que consumen tóxicos. Estos últimos son capaces de hacer una crítica de sus alucinaciones después de haber pasado el episodio agudo mientras que los pacientes psicóticos suelen dar explicaciones delirantes de sus alucinaciones auditivas.

Una dimensión de la que se tiene constancia clínica desde hace tiempo es la de la persistencia de la alucinación. Los estudios previos sobre el tema han puesto énfasis en los mecanismos de afrontamiento (Hustig y Hafner, 1990; Falloon y Talbot, 1981) y en la relación que tienen las alucinaciones referidas de manera crónica con la conducta violenta (Cheung y cols., 1997; Judkins y Slade, 1981). Es objetivo de este trabajo analizar en profundidad como se relacionan este tipo de alucinaciones con otro tipo de dimensiones.

Por último, de forma reciente, son varios los autores que intentan relacionar mecanismos neurales o zonas anatómicas con diferentes dimensiones de las alucinaciones auditivas buscando correlatos biológicos (Stephane y cols., 2003; Woodruff y cols., 2004). En la siguiente tabla (tabla 2) aparece la propuesta de Woodruff:

Tabla 2. Regiones cerebrales que se activan durante las alucinaciones auditivas (Woodruff, 2004)

<u>Dominio Funcional</u>	<u>Regiones corticales que se activan durante las alucinaciones auditivas</u>
Función auditiva y lenguaje	Cortex temporal, cortex auditivo primario, gyrus temporal superior (GTS) y área de Broca
Insight	Planum temporal
Mecanismos atencionales	Cortex cingulado anterior y posterior, tálamo
Respuesta emocional	Amígdala, ínsula, giro parahipocampal
Memoria (lingüística, emocional).	Hipocampo y amígdala
Voluntad y autocontrol	Cortex motor de asociación, cortex cingulado anterior, cortex prefrontal , núcleo estriado ventral y parahipocampo
Control de los impulsos	Giro orbitofrontal

Hemos visto en este apartado como la alucinación auditiva es un fenómeno que se puede abarcar de distintas vertientes y que se puede desglosar y analizar en muchas dimensiones. Esto ha facilitado un mayor conocimiento de este síntoma y un mejor tratamiento de las personas que las sufren.

1.5. MODELOS EXPLICATIVOS DE LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS

Cada vez se conoce mejor el fenómeno alucinatorio. El entendimiento de la etiopatogenia todavía no está resuelto, sin embargo, existen actualmente modelos que desde distintas perspectivas intentan dar una explicación comprensible. A continuación se expondrá una elucidación de cada uno de ellos.

1.5.1 MODELOS SOCIALES -CULTURALES

Por un lado, los estudios epidemiológicos señalan que las alucinaciones auditivas pueden existir en la población general. Debemos entenderlas según este modelo como un fenómeno dimensional que arranca en la normalidad. Por ejemplo, Posey y Losch (1983) encontraron en una comunidad de estudiantes que el 39% de ellos había escuchado en algún momento voces ocasionales durante períodos de debilidad. Barret y Etheridge (1992) observaron que entre el 30 y el 40% de una muestra de 586 estudiantes de un colegio oían voces y casi la mitad de ellos indicaban que la experiencia ocurría al menos una vez al año. Ambos estudios encontraron que una considerable proporción de sujetos tenían alucinaciones auditivas correspondientes a los síntomas positivos de Schneider. En un interesante estudio, Escher y cols. (2002) seleccionaron a 80 adolescentes que oían voces sin tener ningún diagnóstico psiquiátrico e hicieron un seguimiento de los mismos durante tres años. Para estos autores las estrategias de afrontamiento y el componente emocional en la forma de vivir las voces serían un factor esencial en la aparición posterior de un síndrome psicótico. En un estudio reciente, Jenner y van de Willige (2005) obtuvieron de una muestra de 3605 niños de entre 7 y 8 años, que el 8.7% referían voces que no podían controlar y que les provocaba sufrimiento. Estas además estaban asociadas a trastornos de la conducta tanto en los niños como en sus padres.

Por otro lado, las alucinaciones aparecen en todas las culturas con una prevalencia semejante (Al-Issa, 1977). Sin embargo, las alucinaciones auditivas son referidas con más frecuencia en europeos que en africanos adscritos a una sociedad occidental (Murphy y Myers, 1962). Estos últimos describen más alucinaciones visuales. La cultura, además, influye claramente en el contenido de la alucinación, en la interpretación que hace el sujeto y la sociedad y por tanto en la repercusión social de las mismas. Por ejemplo, en sociedades de indios nativos de Norteamérica la satisfacción que el individuo refiere tras la alucinación es totalmente opuesta al humor exaltado (agitación, depresión, ansiedad, euforia) que experimentan los sujetos blancos bajo la influencia de los tóxicos (Wallace, 1959). Además, las actitudes y creencias sobre las alucinaciones pueden jugar un cierto papel en la consideración de estos síntomas como normales o patológicos (Al-Issa, 1995).

1.5.2. MODELOS PSICOLÓGICOS

En primer lugar, hay que decir que estos modelos tratan de explicar el mecanismo y no el origen de la alucinación auditiva y hablan de una vulnerabilidad previa del sujeto que alucina.

1.5.2.1. LOS MODELOS PSICOANALÍTICOS

El psicoanálisis en general ha dedicado poca atención al fenómeno alucinatorio y principalmente se ha centrado en su contenido. Las alucinaciones, tanto en su contenido latente como manifiesto, ofrecen al clínico una importante oportunidad para entender los deseos y conflictos del paciente y pueden ser trabajadas como lo son los sueños, puesto que, al igual que ellos, revelan el universo inconsciente del paciente (Fenichel, 1945). Algunos psicopatólogos que han seguido los planteamientos de Freud han recalcado las semejanzas entre los sueños y las alucinaciones planteando que ambos tipos de experiencia mental serían la expresión inconsciente de deseos inaceptables para la mente consciente (Opatow, 1997).

1.5.2.2. LOS MODELOS COGNITIVOS

Para los modelos cognitivos la clave estaría en un déficit en el procesamiento de la

información, bien por un mal filtraje de estímulos o bien por una falsa atribución .

Estos modelos hablan de una disfunción en la imaginación auditiva, en la automonitorización verbal y/o en la memoria episódica.

1.5.2.2.1. Modelo de las representaciones mentales en imágenes

Se derivan de la investigación existente sobre la imagen mental e intentan establecer un vínculo entre la calidad de la imagen mental y la alucinación. La distinción entre imagen mental y alucinación es difícil de hacer; se consideran dos tipos de experiencia existentes en un continuo en el que son dimensiones fundamentales la intensidad y el grado de control sobre la percepción. Desde esta perspectiva, se podría conceptualizar la alucinación como la exageración de la imagen. Autores como Mintz y Alpert (1972) argumentaron que los sujetos alucinadores tienen imágenes mentales de una intensidad anormalmente alta, pero una deficiente capacidad de comprobar la realidad, de distinguir entre lo real y lo imaginario. La cuestión de si los alucinadores tienen o no imágenes mentales anómalas sigue siendo objeto de controversia en la actualidad pues existen estudios más actuales (Evans y cols., 2000; Aleman y cols., 2002) que no encuentran relación entre imagen mental y alucinación.

1.5.2.2.2. Modelo de la subvocalización o habla interna

Son aquellos que establecen una relación entre las alucinaciones auditivas y la subvocalización. Se fundamentan en las evidencias de que el habla interiorizada se acompaña la mayor parte de las veces de subvocalizaciones, esto es, de la actividad de los músculos responsables del habla, que en ocasiones, acompaña al pensamiento verbal (Sokolov, 1972). Las teorías de la subvocalización disfrutaron de algún apoyo empírico procedente de casos clínicos y de estudios de EMG (Gould , 1950).

Las investigaciones con personas congénitamente sordas con esquizofrenia apoyan la teoría de habla interna pues han encontrado que estos pacientes afirman oír voces hablando por lenguaje de señas. Según Frith (1992), las personas sordas suelen tener capacidad para hablar aún cuando ésta sea deficiente o difícil de entender, por lo que las alucinaciones del sordo pueden estar basadas en habla interna.

1.5.2.2.3. Modelo de autocontrol verbal

Según este modelo los enfermos tienen alucinaciones porque atribuyen equivocadamente las acciones autogeneradas a un agente externo por un defecto de autocontrol. Este modelo se basa en el concepto de metacognición, término acuñado desde la psicología experimental por Flavell (1979), para referirse a los procesos mentales que están implicados en el conocimiento de nuestros propios procesos mentales. La importancia de esta capacidad metacognitiva se revela no sólo en la posibilidad o no de que una persona pueda llegar a saber cómo funciona su mente, esto es, que sea más ó menos capaz de hacer introspección, sino también en el hecho de que sea más o menos capaz de dirigir y/o controlar su pensamiento (Bentall, 1990). Bentall y Slade (1985) plantean que la personas que experimentan alucinaciones presentan diversos tipos de deficiencias en algunas o varias de las habilidades que forman la capacidad general de metacognición.

Por otro lado, Frith (1992) especula que una representación adecuada de las creencias e intenciones de los otros requiere una cooperación entre áreas frontales y áreas perceptuales primarias; bajo este punto de vista las alucinaciones auditivas resultarían de una desconexión entre áreas frontales y aquellas partes del cerebro encargadas en la representación del habla. Se sugiere que el problema de autocontrol causa un fallo en el mecanismo de automonitorización del procesamiento del habla, mecanismo que haría comparaciones entre la intención de persona para generar habla y la información transmitida en el sistema auditivo. De acuerdo con este modelo, las alucinaciones se experimentan como resultado de un fallo en el registro interno de la intención para generar habla interna. Los estudios actuales (Cahill y cols., 1996; Baker y Morrison 1998; Jonhs y cols., 2001) apoyan una cierta evidencia de que los sujetos esquizofrénicos con alucinaciones auditivas cometen más errores que los voluntarios sanos cuando identifican su propia voz. Esta evidencia viene avalada por estudios de neuroimagen funcional (Fu y cols., 2001; Shergill y cols., 2003) que han mostrado un patrón atípico de activación a nivel temporal, parahipocampal y en cerebelo cuando los pacientes completaban tareas que requerían el control de su propia habla. Estas observaciones son consistentes con recientes estudios electrofisiológicos (Ford y cols., 2001, 2002) que identifican deterioro en la conectividad entre regiones frontales y temporales indicando una interrupción en los sistemas de autocontrol al hacer una acción.

1.5.2.2.4. Modelo del procesamiento de la memoria episódica

Según este modelo, habría una disfunción en los procesos implicados en el almacenamiento y recuperación de memorias. Se define fuente de memoria como un conjunto de procesos implicados en el recuerdo de las características contextuales de un episodio (Johnson y cols., 1993). En este sentido, las alucinaciones auditivas han sido conceptualizadas como el resultado de una interrupción en el proceso de monitorización de la fuente de memorias.

1.5.3. MODELOS BIOLÓGICOS

Los datos para explicar los modelos biológicos nos vienen de distintas fuentes. Por un lado y desde la neuropsicología están los datos que nos aportan los pacientes con una enfermedad cerebral reconocida y los datos de neuroimagen. También la neuropsicología a través de los modelos computacionales (Hoffmann y McGlashan, 1997) intenta explicar el mecanismo de las alucinaciones auditivas. Otra fuente de datos viene dada por la bioquímica a través del estudio del mecanismo de las drogas que producen alucinaciones y a través del mecanismo de los psicofármacos que ayudan a eliminar las alucinaciones. Por último están los datos de la genética.

1.5.3.1. NEUROPSICOLOGÍA

1.5.3.1.1. Modelo a través de pacientes con enfermedad cerebral

Lesiones neurológicas focales que afectan a áreas comprometidas con la percepción pueden provocar alucinaciones en cualquiera de sus formas sensoriales, aunque son más frecuentes las visuales y suelen tener un carácter simple. En general, cuanto más compleja es una alucinación más probabilidades de que no tenga un origen en un trastorno periférico o neurológico. La modalidad de las mismas va a sugerir la localización, bien porque están relacionadas con alteraciones en los primeros niveles de procesamiento sensorial o con

áreas sensoriales primarias del cortex. Serán de carácter visual si la localización es occipital, auditiva si es temporal, cenestésica si es parietal u olfativa si tienen una localización en el lóbulo frontal. En general las alucinaciones visuales relacionadas con algún tipo de lesión orgánica suelen ser más complejas que las auditivas (Braun y cols., 2003). Suelen ir asociadas a la conciencia por parte del sujeto de que está sufriendo una anomalía perceptiva y ésto las diferencia claramente de las alucinaciones asociadas a problemas psiquiátricos. Las alucinaciones musicales sugieren una anomalía del lóbulo temporal del hemisferio derecho.

1.5.3.1.2. Modelos según técnicas de neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen han permitido tener un correlato biológico de un síntoma psicopatológico (David, 1999). Desde la neuroimagen estructural ha habido varios intentos de relacionar las alucinaciones auditivas con parámetros biológicos. Pero solo unos pocos estudios con Resonancia Nuclear Magnética (RNM) han correlacionado cambios volumétricos con alucinaciones. La estructura cerebral que más atención ha atraído es el lóbulo temporal izquierdo, particularmente el gyrus temporal superior (GTS) del cual se sabe que se activa durante la percepción del lenguaje. En una revisión de Stephane y cols. (2001), donde se recogen 10 estudios sobre el volumen del STS, en 5 de ellos se encuentra alguna asociación con alucinaciones y en 3 de ellos se encuentran correlaciones negativas entre el GTS y la severidad de las alucinaciones auditivas. Shapleske y cols. (2002) detectaron una reducción en la densidad de sustancia gris en la ínsula izquierda y en el cortex temporal adyacente en el grupo de alucinadores. Un reciente estudio realizado por Gaser y cols. (2004), utilizando la técnica “deformation-based morphometry” (DBM), apoya el área auditiva primaria más que las áreas secundarias o de asociación, así como la existencia de una red frontotemporal encargada de procesar la información auditiva y el lenguaje. Este grupo encontró correlaciones con la pérdida de volumen en el área auditiva primaria (circunvolución temporal superior izquierda), la circunvolución supramarginal izquierda (temporoparietal) y la circunvolución prefrontal derecha a nivel medio/inferior. Otro posible mecanismo fisiopatológico involucrado en la génesis de las alucinaciones es la reducción de las asimetrías estructurales en la esquizofrenia en la cisura de Silvio y el Planum temporale (Levitan y cols, 1999). Sin embargo, existen estudios que incluso mejorando la metodología de trabajos anteriores no ha podido confirmar esta hipótesis

(Shapleske y cols, 2001).

Los datos, por lo tanto, son indicativos de una alteración en los circuitos relacionados con el lenguaje.

La neuroimagen funcional con PET y SPECT han obtenido resultados diversos. Musaleck y cols. (1989) comparando controles normales y alucinadores resistentes a medicación observaron que en estos últimos aumenta el nivel de perfusión en los ganglios basales y en la región temporal y disminuía en zonas frontales. Matsuda y cols. (1988), comparando esquizofrénicos alucinadores y esquizofrénicos no alucinadores, encuentran un aumento de actividad en el giro temporal izquierdo en el grupo de los alucinadores. Silbersweig y cols. (1995) utilizando PET describieron a un paciente alucinador que tenía un aumento de activación del tálamo, núcleo estriado y amígdala. Este fue el primer estudio donde se intentó “capturar” las alucinaciones auditivas ya que los anteriores hablaban de una correlación retrospectiva con la tendencia a tener alucinaciones y no con las alucinaciones mismas. Más recientemente, los estudios con Resonancia magnética funcional (fMRI) obtienen resultados de una marcada atenuación en las zonas relacionadas con el procesamiento del lenguaje, las áreas frontotemporales, que denota una falta de conectividad normal entre estas dos zonas (Lawrie y cols., 2002).

De los estudios de neuroimagen podemos deducir que han sido muchas las áreas cerebrales relacionadas con las alucinaciones auditivas. Sin embargo, sólo en las siguientes se han obtenido resultados replicados: Heschl gyros, Giro temporal superior, Giro temporal medio, Planum temporale, Corteza Cingulada anterior, Tálamo, Amígdala y el Hipocampo (Weiss y Heckers, 1999).

Las conclusiones de estos estudios de neuroimagen son que: 1) las áreas que sufren una activación espontánea anormal son las mismas áreas que normalmente procesan el lenguaje y 2) cuando se somete a los pacientes a tareas de procesamiento verbal los sujetos con alucinaciones tienen una hipoactividad de los circuitos de procesamiento verbal.

1.5.3.1.3 Modelos Cibernéticos

Dentro de los modelos neuropsicológicos es necesario nombrar el Computacional de Hoffman y McGlashan (1997). Este modelo encaja con las investigaciones de Selemon y

Goldman-Rakic (1999) sobre la disminución de la conectividad en estudios postmortem (hipótesis del neuropilo), y los más recientes utilizando técnicas "in vivo". Estos modelos apoyan la hipótesis de Feinberg (1990) de un trastorno en el neurodesarrollo tardío. Si en la adolescencia normal se produce una pérdida neural ("pruning") de un 30%, lo que lleva a una optimización del funcionamiento cognitivo, un exceso de dicha pérdida neural (en un 20% más) podría conllevar un defecto en el procesamiento verbal y a la aparición de las alucinaciones auditivas. Este paradigma explicativo ha sido recientemente reproducido por un grupo mejicano (de la Fuente-Sandoval y cols., 2005)

1.5.3.2 MODELOS BIOQUÍMICOS

1.5.3.2.1. Modelos patofisiológicos basados en drogas alucinógenas

El interés por los alucinógenos empezó hace más de 100 años, aunque es a partir de los años 40 cuando se utilizan como modelo de psicosis observándose las primeras analogías entre la clínica provocada por las drogas y la sintomatología procedente de los pacientes esquizofrénicos (Gouzoulis-Mayfrank y cols., 1998).

El término alucinógeno incluye dos tipos de sustancias psicoactivas: las relacionadas estructuralmente con la hidroxitriptamina-5 (caso del LSD, dietilamina del ácido lisérgico) y las relacionadas con las catecolaminas (caso de la mescalina). En cuanto a la fenciclidina (PCP) se suele incluir en el grupo de los alucinógenos por las alteraciones perceptivas que provoca, aunque raramente una alucinosis pura. Los modelos animales de psicopatología han sugerido que LSD y la Psilocibina producen sus efectos psicomiméticos a través de acciones agonistas 5-HT₂, mientras que la PCP y la Ketamina inducen psicosis a través del bloqueo de receptores glutamatérgicos NMDA.

Parece, como se decía antes, que el LSD y la Psilocibina generan alucinaciones a través de una sobreactivación del receptor 5-HT₂ (Marek y Aghajanian, 1996). Además se ha comprobado que la Ketanserina (bloqueante del receptor 5-HT₂) bloquea los efectos de estas drogas.

El modelo de psicosis PCP/Ketamina está ligado al glutamato. Los sujetos que prueban estas sustancias suelen referir fenómenos de despersonalización y de desrealización, trastornos formales del pensamiento y alteraciones del estado de la conciencia. Se ha

observado que la Ketamina y la Fenciclidina bloquean de forma potente los receptores NMDA del glutamato.

Las hipótesis más actuales hablan de una anormal relación entre dopamina, serotonina y glutamato (Vollenweider, 1998). Estudios de cerebros de ratas han evidenciado que en condiciones de alta actividad serotoninérgica, en lugar de inhibir la liberación de dopamina, se produciría un aumento de ésta en el área mesolímbica y la formación de alucinaciones (LSD y Psilocibina). En el caso de la PCP y la Ketamina habría una interacción entre la dopamina y el glutámico en diferentes áreas cerebrales como por ejemplo el cuerpo estriado y el núcleo accumbens. A través del bloqueo NMDA (receptor del glutamato) se produciría una deficiencia en la transmisión del glutamato y un aumento indirecto de la dopamina en el estriado. Esto provocaría la formación de las alucinaciones.

Las principales críticas a este modelo es que mientras que en la psicosis se mezclan percepciones normales y alteradas, en el sujeto que ha ingerido drogas alucinógenas todas las percepciones son anómalas en algún sentido. Además, a diferencia de los pacientes psicóticos, los sujetos sanos que prueban drogas alucinógenas saben que son un producto interno y no les atribuyen juicio de realidad, no creen que sean reales.

1.5.3.2.2. Modelos basados en los fármacos antipsicóticos.

Desde el descubrimiento de los neurolépticos, la acción que ejercían estos bloqueando la dopamina sugirió la hipótesis de que en la esquizofrenia podía ocurrir lo contrario que en el Parkinson, que estuviera aumentado dicho neurotransmisor. Sin embargo, los intentos para demostrar una hiperactividad dopaminérgica, una alteración primaria en la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos o una pérdida neural de dichas neuronas, ha dado resultados tan contradictorios como inconsistentes. En los últimos años la demostración de la eficacia de los llamados antipsicóticos atípicos que tienen un claro efecto serotoninérgico ha forzado a plantear las hipótesis neuroquímicas como un desbalance entre ambos sistemas de neurotransmisores.

Nuevas hipótesis están apareciendo para explicar el mecanismo de acción de antipsicóticos (Kapur 2003, 2004). Este autor expone que la dopamina actúa aumentando el tono afectivo de la experiencia psicótica (alucinaciones, delirios), que estaría directamente ligado a ésta. Los antipsicóticos realizarían su efecto bloqueando el tono emocional-motivacional. Este

bloqueo enlazaría con el papel que tiene la dopamina en los sistemas de refuerzo. También explicaría que al entenderse como bloqueo indiscriminado, tanto del tono angustioso como euforizante, pueda vivirse subjetivamente como negativo o disfórico por los pacientes. Para plantear esta hipótesis, Kapur se basa en los resultados del bloqueo dopaminérgico a través de las técnicas de PET , así como en datos recientes que apoyarían la idea de que el mecanismo antipsicótico aparecería desde el inicio del tratamiento. En la hipótesis dopaminérgica clásica se ha tratado de superar la contradicción que suponía el retraso de la eficacia antipsicótica por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos sugiriendo que el mecanismo antipsicótico podría estar ligado a los cambios en la sensibilidad de los receptores postsinápticos.

La hipótesis de Kapur integra datos de características fenomenológicas de los síntomas positivos y por tanto de las alucinaciones, el perfil temporal del efecto clínico de los antipsicóticos, de las técnicas de neuroimagen funcional y de las terapias cognitivas en psicosis. Es, por tanto, una hipótesis integradora.

Otros neurotransmisores y Neuropeptidos implicados en las hipótesis bioquímicas de la psicosis.

Hoy en día hay bastantes indicios de anomalías glutamatérgicas en la esquizofrenia. En el lóbulo temporal medial, por ejemplo, los marcadores glutamatérgicos disminuyen y se da una menor expresión de los receptores del glutamato no NMDA. Sin embargo, se observan esquemas distintos en otras regiones del cerebro donde se ven afectados otros subtipos de receptores del glutamato, lo que impide cualquier conclusión simple respecto a la naturaleza de las anomalías en la esquizofrenia. Los mecanismos que se han propuesto para explicar la implicación glutamatérgica en la esquizofrenia se basan en interacciones con la dopamina y formas sutiles de neurotoxicidad a través del glutamato.

También varias investigaciones han demostrado que la administración a largo plazo de antipsicóticos disminuye la actividad de las neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus y que la actividad de algunos antipsicóticos en los receptores alfa 1 y alfa 2 pudiera estar relacionada con sus efectos terapéuticos. Si bien aún no se ha esclarecido la relación entre la actividad dopaminérgica y noradrenérgica, una creciente cantidad de datos sugiere que el sistema noradrenérgico modula el sistema dopaminérgico, de manera tal que las anomalías del sistema noradrenérgico predispone a recaídas frecuentes.

Se ha implicado también en la fisiopatología de la psicosis el Acido gamma-aminobutírico. Los datos existentes son compatibles con la hipótesis de que algunos pacientes esquizofrénicos muestran una pérdida de neuronas gabaérgicas en el hipocampo. En teoría, la pérdida de neuronas gabaérgicas inhibitorias podría inducir hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas.

De los neuropéptidos destacan las beta-endorfinas, la neurotensina y la CCK. De éstos, sobre todo la colecistoquinina ha sido relacionada con los síntomas positivos de la esquizofrenia y, por tanto, con las alucinaciones. La CCK es el neurotransmisor más abundante en el sistema nervioso central (SNC). La CCK coexiste con la dopamina en las mismas neuronas y actúa como mediador modulando la actividad dopaminérgica (Gariano y Groves, 1989; Kalivas, 1985). Los receptores para la CCK se han clasificado en la actualidad al menos en dos tipos: CCK-A, CCK-B (también denominados CCK1 y CCK2 por algunos autores).

El CCK-A se encuentra predominantemente en el sistema gastrointestinal y áreas seleccionadas del sistema nervioso central. En el sistema nervioso central, el receptor CCK-A en el núcleo accumbens posterior medial, regula un aumento en la liberación de dopamina y el receptor CCK-B, que se encuentra por todo el sistema nervioso central, tiene un efecto inhibitorio sobre el recambio de dopamina. Además la CCK y sus agonistas o antagonistas se han utilizado como agentes antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia pero sus efectos son todavía polémicos (Nair y cols., 1985; Rasmussen y cols., 1991). Algunos estudios post mortem han sugerido que los sistemas de la CCK podrían ser anormales en la esquizofrenia (Bachus y cols., 1997; Zachrisson y cols., 1999).

1.6. GENÉTICA DE LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS

Antes de entrar de lleno en los estudios genéticos de las alucinaciones auditivas trataremos de justificar el por qué de la falta de datos concluyentes en genética de esquizofrenia y por qué las alucinaciones auditivas podrían ser un fenotipo válido en la investigación biológica en esquizofrenia.

Desde un punto de vista genético la esquizofrenia es una enfermedad compleja cuya transmisión no se ajusta a una herencia monogénica mendeliana. Su clínica, además, es heterogénea, lo que implica que el fenotipo sea muy amplio y dificultoso para relacionarlo

con determinados genes candidatos.

Dos líneas de investigación fenotípica intentan acercarse a la etiología de la esquizofrenia. Por una parte la corriente que intenta conceptualizar la esquizofrenia como un síndrome de vulnerabilidad general, el modelo de psicosis única (Llopis, 2003; Crow, 1995), el cual está teniendo aval desde la genética cuantitativa y molecular (Kendler y cols., 1998; Tienari y cols., 2000) y por otra parte, la corriente que intenta recortar el fenotipo buscándolo más simple para que tenga correlación con el genotipo. Dentro de este otro planteamiento se han intentado distintas propuestas como la de investigar la validez biológica de algunos de los subtipos clínicos (Fañanás, 2000), indagar en dimensiones de personalidad (esquizotipia-esquizotaxia) que tengan que ver con el fenotipo esquizofrénico (Tsuang y cols., 2002), buscar alteraciones neurofisiológicas (Young y cols., 1996) y sobre todo evaluar el déficit cognitivo a través de la memoria de trabajo o el déficit atencional (Egan y cols., 2001). El problema con este último fenotipo es la falta de especificidad, pues las alteraciones de la atención o la memoria de trabajo no son exclusivas ni específicas de la esquizofrenia. Esto no ocurre con las alucinaciones auditivas las cuales aparecen en un 70-80% de los pacientes con esquizofrenia. Las alucinaciones auditivas, además, son el síntoma cualitativamente mejor definido y más fácil y fiable de medir y es el único síntoma psicótico sobre el que existen correlatos mediante técnicas de neuroimagen (David, 1999). Cuando se revisan los estudios sobre genética y alucinaciones la mayoría agrupan a estas junto a otros síntomas esquizofrénicos de primer orden y no se analizan las alucinaciones auditivas en particular. Además las escalas sobre psicosis que se utilizan en investigación biológica recogen a la alucinación como un fenómeno de presencia o ausencia lo que hace difícil encontrar resultados utilizando la genética cuantitativa que analiza síntomas desde una perspectiva dimensional.

Sin embargo, desde hace años existe un interés específico sobre la herencia de las alucinaciones (Rosenthal y Quinn), y actualmente hay resultados con polimorfismos genéticos concretos que sugieren una vulnerabilidad para determinadas enfermedades neurológicas como el Parkinson o el Alzheimer que cursan con alucinaciones. En la tabla 3 aparecen los principales estudios que han encontrado asociaciones positivas entre determinados polimorfismos y alucinaciones.

Tabla 3. Polimorfismos genéticos relacionados con las alucinaciones

Polimorfismos/gen	Patología asociada	Autores
Ser9Gly del gen <i>DRD3</i>	Alucinaciones visuales en Parkinson	Goetz y cols. (2001)
VNTR del gen <i>DAT</i>	Alucinaciones en Delirium Tremens	Gorwood y cols. (2003) Limosin y cols. (2004)
102C/T del gen <i>5-HT_{2A}</i>	Alucinaciones en Alzheimer	Holmes y cols. (1998) Nacmias y cols. (2001)
Genotipo II del gen <i>5-HTT</i>	Alucinaciones auditivas en pacientes psicóticos libres de medicación	Malhotra y cols. (1998)
+779C/T del gen <i>CCK-AR</i>	Alucinaciones auditivas en Esquizofrenia	Wei y Hemmings (1999)
-286A/G de la región promotora del gen <i>CCK-AR</i>	Alucinaciones auditivas en Esquizofrenia	Tachikawa y cols. (2001)
-85C/T de la región promotora 4' del gen <i>CCK-AR</i>	Alucinaciones en Delirium Tremens	Okubo y cols. (2002)
-45C/T del gen <i>CCK-AR</i> y +779C/T del gen <i>CCK-AR</i>	Alucinaciones en Parkinson	Wang y cols. (2003) Goldman y cols. (2004)
-511 en la región promotora del gen <i>interleukina 1β</i>	Alucinaciones en Alzheimer	Craig y cols. (2004)
Cromosoma 10q25 (ligamiento)	Alucinaciones auditivas en Epilepsia.	Winawer y cols. (2002)

Tal y como refleja la tabla, se han estudiado y obtenido polimorfismos genéticos específicos relacionados con alucinaciones (la mayoría visuales) en síndromes orgánicos como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer o el delirium en los alcohólicos. También se ha descrito un ligamiento significativo en la epilepsia familiar con alucinaciones auditivas (Winaker y cols., 2001). Sin embargo, hasta la fecha son escasas las investigaciones que han obtenido asociaciones significativas de variables alélicas y alucinaciones auditivas en pacientes psicóticos.

Uno de los genes con resultados positivos ha sido el de la CCK-AR. En el apartado anterior se describía como el receptor CCK-A en el núcleo accumbens posterior medial modula al alza la liberación de dopamina. Dos estudios previos han relacionado las alucinaciones auditivas con los cuadros psicóticos/esquizofrénicos (Wei y Hemmings, 1999; Tachikawa y cols., 2001) aunque los resultados de Tachikawa eran significativos cuando se relacionaban delirios y alucinaciones auditivas, es decir, síntomas positivos.

Por otro lado, Malhotra y cols. (1998) obtuvieron asociaciones significativas entre un polimorfismo en el transportador de serotonina y la severidad de síntomas positivos en pacientes no tratados con agentes antipsicóticos. El que se relacione el gen del 5-HTT con las alucinaciones auditivas se sustenta en que existen múltiples líneas de evidencia que relacionan una región polimórfica de este transportador (5-HTTLPR) (Lesch y cols., 1996) con patologías psiquiátricas relacionadas con la ansiedad. Las alucinaciones auditivas van inexorablemente unidas a un componente emocional y muchas veces se vivencian con un alto estado de angustia. Muchos pacientes son resistentes a la medicación antipsicótica, pero obtienen un beneficio considerable con este tratamiento: son capaces de tolerar las alucinaciones auditivas porque disminuye la ansiedad que va unida a ellas.

Por otra parte, se sabe que las alteraciones en el lenguaje son propias de muchos pacientes esquizofrénicos (DeLisi, 2001; Wong y Van Tol, 2003). Hace unos años Lai y cols. (2001) describieron una mutación en el gen FOXP2 la cual provocaba alteraciones severas en el lenguaje que se corroboraron dos años después mediante técnicas de neuroimagen (Liegeois y cols., 2003).

Con estos datos, sabiendo también que las alucinaciones auditivas de los psicóticos son verbales, que están íntimamente asociadas a la activación de circuitos cerebrales del lenguaje como se ha demostrado en estudios de neuroimagen funcional (Shergill y cols., 2003; Gaser y cols., 2004), sería lógico pensar que el gen FOXP2 entrara de lleno en el modelo etiológico de las alucinaciones auditivas.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. Los pacientes con alucinaciones auditivas persistentes presentan unas características clínicas diferentes a los pacientes con alucinaciones auditivas episódicas.
2. Las características fenomenológicas de las alucinaciones auditivas tienen correlación con substratos neurobiológicos específicos.

OBJETIVOS

1. Validación y traducción al castellano de la subescala de alucinaciones auditivas (PSYRATS).
2. Clasificación de los pacientes atendiendo a las características de las alucinaciones auditivas.
3. Valoración clínica de los pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas persistentes comparándolos con pacientes con alucinaciones auditivas episódicas.
4. Análisis de determinados substratos neurobiológicos en relación a las características de las alucinaciones auditivas.

3. RESULTADOS-PUBLICACIONES

(Las publicaciones se han sustituido por las referencias bibliográficas)

Los resultados de esta tesis doctoral se exponen que a continuación se detallan. Todas ellas forman parte de un estudio transversal, multicéntrico y multidisciplinar en el que participan tres grupos de investigación clínica, de genética y de neuroimagen.

CLÍNICA:

Cronológicamente se llevó a cabo en primer lugar la validación y traducción al castellano de la escala PSYRATS (Haddock y cols., 1999; González y cols., 2002) con una muestra constituida por 80 pacientes, todos ellos habían sufrido o referían en el momento de evaluarlos alucinaciones auditivas y todos cumplían criterios DSM-IV para el diagnóstico de psicosis.

Una vez validada la escala se diseñaron el resto de estudios clínicos.

Para los trabajos clínicos (González y cols., 2003, Sanjuan y cols., 2004; Gonzalez y cols., en prensa) se partió de una muestra inicial de 140 pacientes que en la actualidad es de 260, todos ellos con historia de alucinaciones auditivas, tanto ingresados como ambulatorios, provenientes del área 4 de Valencia. Se excluyó a los pacientes que referían problemas relacionados con la falta de comprensión o coherencia del lenguaje, a los que no se podía confirmar la presencia de alucinaciones, por falta de colaboración del paciente o por la imposibilidad de contrastar con algún familiar la seguridad en la toma de medicación. Todos los pacientes cumplían criterios DSM-IV para el diagnóstico de psicosis y estaban en tratamiento con antipsicóticos típicos, atípicos o con un tratamiento combinado en el momento de evaluación. Los pacientes dieron el consentimiento informado.

Como parte del procedimiento se realizó una entrevista semiestructurada en la que se recogieron datos clínicos generales, edad, sexo, edad de inicio, diagnóstico DSM-IV, duración de enfermedad, tratamientos farmacológicos recibidos y actuales y consumo de tóxicos. Estos datos retrospectivos fueron recogidos a través del paciente y confirmados con la historia clínica, familia o cuidadores, y psiquiatra responsable en cada caso. El diagnóstico fue confirmado por consenso entre el psiquiatra responsable, el autor y el director clínico de esta tesis. La entrevista fue grabada para poder analizar los casos dudosos.

A los pacientes se les pasó la subescala PSYRATS (González y cols., 2002) para las alucinaciones auditivas y se completó con preguntas referentes a alucinaciones placenteras y a alucinaciones persistentes. Se utilizó la escala de Manchester (Perez-Fuster y cols., 1989) para valorar la validez concurrente con la escala PSYRATS (González y cols., 2002)

y para examinar las características diferenciales de los alucinadores persistentes. Para el grupo de pacientes resistentes al tratamiento era un criterio de inclusión haber estado en tratamiento con antipsicóticos a dosis al menos de 10mg/día de Haloperidol o equivalentes por un período mínimo de un año.

Todo el protocolo clínico aparece de forma completa en el apartado referente al apéndice. Como se puede observar, el número de variables recogidas en el protocolo es mayor que las que aparecen en las publicaciones. Con el tiempo, este grupo multidisciplinar ha aumentado considerablemente el registro teniendo en la actualidad una hoja de registro de la Red de Genotipación, una hoja perteneciente al Fenotipo Alucinadores, una de Protocolo de Psicosis y un Documento de Consentimiento Informado.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS (versión 11.5) o el programa STATA (versión 8).

GENÉTICA:

Respecto a los estudios genéticos se ha contribuido desde esta tesis a la exhaustiva valoración clínica de los pacientes en cada uno de ellos. Partiendo de una muestra de 105 pacientes (Sanjuan y cols., 2004), ésta se ha extendido a un total de 158 (Sanjuan y cols., 2005) después de haber excluido a aquellos que en los que había duda de si referían alucinaciones y también a los que no firmaron el consentimiento informado. Todos los pacientes tenían historia de alucinaciones auditivas y todos ellos cumplían criterios diagnósticos DSM-IV de psicosis. A parte de los datos clínicos generales se les pasó la subescala PSYRATS (González y cols., 2002), la escala de Manchester (Perez-Fuster y cols., 1989) y se valoró mediante los criterios de resistencia a las alucinaciones auditivas si el paciente era alucinador crónico o episódico.

Por otra parte y dado que los estudios genéticos de este trabajo son estudios de asociación (casos-control) se compararon los pacientes con una muestra de sujetos sanos controles de características sociodemográficas y étnicas similares, todos ellos sin historia de tratamiento psiquiátrico. Tanto pacientes como controles firmaron el consentimiento informado.

De forma concomitante, se han realizado estudios farmacogenéticos publicados en formato poster, dos de los cuales han sido primeros premios en los VI y VII Congresos Nacionales de Psiquiatría celebrados en Barcelona y Palma de Mallorca sucesivamente (Toirac y cols, 2002; Berenguer y cols., 2002; González y cols., 2003)

El análisis detallado de cada uno de los polimorfismos que aparecen en esta memoria es objeto de distintas tesis que se están realizando en el Departamento de Genética de la Facultad de Biológicas de la Universidad de Valencia bajo la supervisión de la Profesora Rosa de Frutos.

NEUROIMAGEN:

Conjuntamente a los trabajos clínicos y de genética se están realizando estudios de neuroimagen mediante Resonancia Magnética (funcional, morfométrica, de difusión y transferencia de magnetización y espectroscopía) partiendo de un paradigma de estimulación auditiva diseñado conjuntamente por el grupo clínico y el grupo de neuroimagen (Sanjuan y cols., 2005 en prensa). Este paradigma está especialmente diseñado para analizar la respuesta emocional de los pacientes psicóticos ante estímulos auditivos. A partir de este paradigma se están analizando mediante Resonancia magnética funcional las diferencias en los patrones de activación en pacientes esquizofrénicos con alucinaciones auditivas respecto a controles (Aguilar y cols., 2005). Asimismo se está investigando cómo estas diferencias se relacionan con las variaciones estructurales observadas en el estudio de Morfometría, las variaciones conectivas analizadas en el estudio de Resonancia Magnética de difusión, las alteraciones bioquímicas en Resonancia Magnética de espectroscopía, las características clínicas y el genotipo de algunos genes relacionados con la respuesta emocional a los síntomas psicóticos como el gen del transportador de la serotonina.

Los estudios de neuroimagen y análisis de datos se están realizando en el Departamento de Resonancia del Hospital Dr. Peset y en la Universidad Politécnica de Valencia que de manera conjunta forman la Asociación para el desarrollo y la investigación en Resonancia Magnética (ADIRM). Estos trabajos son responsabilidad del Dr. Luis Martí Bonmatí.

4. DISCUSIÓN

4.1. VALIDACION Y TRADUCCIÓN AL CASTELLANO DE LA ESCALA PSYRATS

En la actualidad contamos a nivel internacional con varios instrumentos que evalúan específicamente las alucinaciones con estudios adecuados de estandarización. Algunas de ellas están especialmente diseñadas para la valoración de las alucinaciones en población general (Launay y Slade, 1981), otras evalúan las alucinaciones en todas sus variedades sensoriales (Bunney y cols., 1999) y unas cuantas abordan de forma determinada las alucinaciones auditivas (Oulis y cols., 1995; Haddock y cols., 1999). Sin embargo, hasta la publicación de estos resultados ninguna de estas escalas se había adaptado al castellano.

Como se ha comentado en el apartado referido a la introducción, hemos validado el instrumento de Haddock y cols. (1999) porque es una escala que hace referencia a la modalidad auditiva de las alucinaciones, es un instrumento sencillo y comprensible para el paciente psicótico y facilita la investigación biológica.

Los resultados obtenidos demuestran que las propiedades psicométricas de la escala PSYRATS de la adaptación española (González y cols., 2002) son comparables a los de la versión original en inglés (Haddock y cols., 1999). El estudio de adaptación al castellano incluía por una parte la fiabilidad interexaminadores según el coeficiente de concordancia de Cronbach (Bech y cols., 1993). El procedimiento de la fiabilidad interevaluadores de la versión traducida se realizó a 27 pacientes por 4 examinadores, a diferencia de la versión original que únicamente se hizo a 6 pacientes por 6 evaluadores. Los resultados de la fiabilidad interexaminadores de nuestra versión fueron óptimos con un coeficiente α de Cronbach superior a 0.8, mejorando los conseguidos por la versión inglesa y mostrando diferencias en algunos de los ítems. Nuestros resultados muestran un coeficiente ligeramente menor que la versión original en los ítems que hacen referencia a la “frecuencia” (de aparición y de contenido negativo), mientras que en la versión de Haddock y cols. (1999) son los ítems “repercusión en la vida cotidiana” y “grado de control” los que obtienen índices más bajos. La explicación a esto podría ser debido a que se ha mantenido en la traducción los porcentajes en las respuestas, tal y como aparecía en la versión original. Los pacientes castellano-hablantes suelen estar habituados a expresar las cantidades de forma menos precisa, más generalizada (ej., mucho, poco, regular) y esto implica que sea el juicio del entrevistador el que al final acabe dando la respuesta.

Tal y como se hizo en la versión de Haddock y cols., (1999), la validez concurrente de esta escala se hizo con la escala Krawiecka (Krawiecka y cols., 1977) validada y adaptada al castellano por Perez-Fuster y cols. (1989). Este instrumento es aplicable especialmente a pacientes psicóticos crónicos y uno de sus 8 ítems hace referencia a las alucinaciones. Tanto la subescala correspondiente a las alucinaciones auditivas como a la de los delirios de la escala Krawiecka obtuvieron un coeficiente de correlación significativo ($R= 0,32$; $P= 0,03$) con la puntuación total de la escala PSYRATS. Este coeficiente incluso fue mayor que el obtenido por los autores de la versión original inglesa. El aspecto que merece ser resaltado es que se obtuvo una alta validez con los dos ítems que hacen referencia a los síntomas positivos del síndrome esquizofrénico (alucinaciones y delirios) y esto, por lo tanto, posee un sentido clínico evidente. En la práctica clínica diaria es muy frecuente que el paciente psicótico asocie alucinaciones auditivas y delirios de contenido diverso. Cuando Pérez-Fuster y cols. (1989) validaron la escala, uno de los factores extraídos del análisis factorial agrupaba claramente a los delirios con las alucinaciones, lo que los autores llamaban factor de síntomas positivos o productivos. Esto refleja la dificultad de disociar las alucinaciones auditivas de la ideación delirante en los pacientes esquizofrénicos, a diferencia de lo que ocurre con las alucinaciones secundarias a otras patologías.

En lo que respecta al análisis factorial de la escala PSYRATS versión castellano encontramos algunas diferencias con la original. En nuestro estudio son 4 los factores en que se agrupan las distintas dimensiones en lugar de los 3 que presenta la versión inglesa. Haddock y cols., (1999) agruparon los factores de la siguiente manera: un primer factor que contenía los ítems 6, 7, 8 y 9 (intensidad y frecuencia de contenido negativo e intensidad y frecuencia de ansiedad) y al que conceptualizaron como ítems emocionales. Un segundo factor de características físicas formado por los ítems 1, 2, 3 y 4 (frecuencia de aparición, duración, localización y volumen) y un tercer factor que contenía a los ítems 3,5,10 y 11 (localización, grado de convicción, repercusión en la vida diaria y grado de control) y que los autores denominaron factor de interpretación cognitiva. El primer factor explica el 29,2% de la varianza y agrupa ítems referidos con la intensidad del fenómeno alucinatorio y la vivencia emocional del mismo (frecuencia de aparición, duración, frecuencia e intensidad del contenido negativo de las voces, frecuencia e intensidad de ansiedad). Este factor coincide parcialmente con el de la versión inglesa pues en esta no se incluían los ítems 1 y 2 (frecuencia de aparición y duración). El segundo factor de la

versión en castellano explica el 13.5% de la varianza total e incluye el ítem 11 (grado de control) y una pequeña medida del ítem 9 (intensidad de ansiedad). El tercer factor explica el 10.1% de la varianza total y contiene el ítem 3 (localización de las alucinaciones), y secundariamente el ítem 5 (grado de convicción). Por último, el cuarto factor de nuestra escala explicaría el 9.3% de la varianza y se ciñe únicamente al ítem 10 (repercusión en la vida diaria).

La explicación de esta heterogeneidad puede estar en las diferencias sociales y culturales de ambos países. Como se ha dicho en la introducción, las actitudes y creencias hacia las alucinaciones son muy influenciadas por los constructos sociales (Al-Issa, 1977, 1995). La sociedad inglesa es desde hace muchos años multiétnica, distinta a la nuestra, mucho más homogénea en este sentido. La falta de coincidencia también puede venir dada porque la alucinación auditiva es un fenómeno subjetivo y privado, dependemos de lo que el paciente quiera y/o pueda explicar y de lo que poco que se pueda deducir indirectamente de su conducta manifiesta. Además, necesitamos que el paciente tenga la suficiente capacidad de introspección para describir minuciosamente una experiencia muchas veces abstracta y difícil de explicitar en términos concretos.

4.2. CLASIFICACION DE LOS PACIENTES PSICÓTICOS SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS

Para obtener los resultados que nos permitiesen taxonomizar a los pacientes psicóticos según las características de las alucinaciones auditivas se hizo un análisis de grupo. Cuando se hizo el análisis cluster, nuestro estudio (González y cols., 2003) permitía diferenciar claramente dos grupos según la respuesta emocional y las características físicas de las alucinaciones auditivas. Por un lado, se agrupan pacientes en los que la repercusión emocional de las alucinaciones es intensa y las características físicas también son marcadas. Las alucinaciones de estos pacientes son sobre todo negativas y vivenciadas con un alto grado de angustia. El otro grupo de pacientes, sin embargo, son aquellos alucinadores con poca frecuencia de alucinaciones, éstas no suelen provocarles ansiedad e incluso una parte de ellos las refieren como placenteras. Es decir, el factor emocional es clave en la diferenciación de pacientes psicóticos alucinadores. Desde hace algunos años la terapia cognitiva de la psicosis está focalizándose en el aspecto emocional de los delirios y alucinaciones (Garety y cols., 2001; Chadwick y cols., 1996). Morrison (1998) sugiere que el mantenimiento de las alucinaciones está causado directamente por la emoción y los procesos emocionales. Apunta que al igual que en las crisis de pánico (Clark, 1986) es la interpretación catastrófica de las voces, creer por ejemplo que las voces representan una amenaza para el individuo, lo que lleva al mantenimiento de las mismas. La interpretación amenazante de las voces es lo que genera ansiedad lo que a su vez provoca el sostenimiento de las mismas. Además muchas teorías psicológicas sugieren que la emoción puede precipitar las voces y proveer contenido a las alucinaciones auditivas. Close y Garety (1998) encontraron que la mayoría de individuos que oyen voces tienen baja autoestima y el contenido de la voz es negativo, lo cual es consistente con el rol que juega la emoción en el desarrollo de las alucinaciones.

Sin embargo, no siempre el contenido de las alucinaciones auditivas es negativo ni tampoco la ansiedad está irremediamente unida a las voces. Desde hace años, algunos estudios han mostrado que personas que sufren esquizofrenia experimentan sus voces de forma predominantemente positiva aportándoles apoyo, guía o compañía (Mott y Small, 1965; Benjamín, 1989; O'Sullivan, 1994; Oulis, 1995). Esto ha sido objeto de análisis en uno de los trabajos (Sanjuan y cols., 2004). De 106 pacientes, el 27% refirieron ocasionalmente sus voces como placenteras y en el 10% las voces placenteras era la

norma y no la excepción. Encontramos asociaciones significativas de las alucinaciones placenteras con la cronicidad en las voces, con referir alucinaciones en otras modalidades sensoriales y con un mayor grado de control sobre ellas. La cronicidad de las voces en el contexto de un ambiente emocional positivo y un mayor grado de control puede ser entendido como un reajuste en la alucinación auditiva. El sujeto se automotiva a seguir escuchando voces que le resultan agradables y que además puede controlar. Esto enlaza con los resultados obtenidos en estudios de esquizofrenia a largo plazo (Cromwell y Snyder, 1993) en los que los síntomas positivos se van atenuando con el paso del tiempo. En realidad, lo que ocurre es que la conducta manifiesta del sujeto está menos alterada (al tener alucinaciones que puede controlar que le resultan agradables) y ésto sugiere al evaluador una disminución en el grado de enfermedad. Estos cambios pueden coincidir con estrategias para combatir las voces, con cambios socioambientales o psicológicos en el individuo o con el efecto de la medicación psicotrópica. Algunos autores, como Miller (1996) afirman que las modificaciones ejercidas por los neurolépticos se producen de manera gradual afectando a características físicas y emocionales de la alucinación. Las voces irían disminuyendo en frecuencia e intensidad y su repercusión emocional negativa sería menor e incluso llegan a ser placenteras.

Por otra parte, el hecho de que las alucinaciones placenteras estén asociadas a un mayor grado de control y también a otros tipos de alucinaciones (en otras variedades sensoriales) podría estar indicando una vulnerabilidad idiosincrásica al fenómeno alucinatorio de forma global, en que factores propios del individuo como mecanismos de afrontamiento, rasgos de carácter ó estado de ánimo influyeran decisivamente en que el paciente refiriese alucinaciones placenteras que pudiese controlar, así como que tuviera alucinaciones en otras modalidades sensoriales desde el principio.

El análisis cluster también nos ofrece resultados de invariabilidad entre grupos en algunas de las dimensiones de la escala PSYRATS. Estas son la creencia respecto al origen de las voces y el grado de control. En general, los pacientes psicóticos tienen una convicción delirante a cerca del origen de sus voces. Estos resultados apoyan el trabajo de Johns y cols. (2002) que al hacer la comparación de las alucinaciones auditivas entre los psicóticos y los sujetos normales encuentran que las diferencias más evidentes son el nulo *insight* y la ausencia de grado de control en los psicóticos, características que se podrían considerar como el núcleo duro de la alucinación auditiva psicótica. La mayor parte de los sujetos psicóticos atribuyen las voces a una fuente externa y se escapan a su control, no hay

diferencia entre los grupos. Los resultados del análisis cluster han sido publicados en uno de los artículos en el que no se introducía la variable alucinación placentera (González y cols., 2003). Cuando añadimos a la PSYRATS el referir ó no alucinaciones de tipo agradable ó placentero sí que el grado de control podía diferenciar a los grupos (Sanjuan y cols., 2004).

Por último, nuestro trabajo puede tener implicaciones terapéuticas e implicaciones en el pronóstico. Nuestros datos muestran que el grupo de pacientes con alucinaciones placenteras, mayor grado de control y sin ansiedad podrían beneficiarse de una terapia específica en la que no se intentara eliminar las voces e incluso se animara al paciente a relacionarse con ellas. De hecho, aprender a controlar las voces es una de las estrategias que han sido ampliamente investigadas por los terapeutas del tratamiento cognitivo-conductual de las alucinaciones (Romme y Escher, 1989; Garety y cols., 2000). Programas como el Tratamiento Integrado focalizado en la alucinación (HIT) (Jenner y cols., 1998; Jenner y van de Willige, 2001; Shergill y cols., 1998) intentan individualizar el tratamiento integrando varios aspectos como mecanismos de afrontamiento, cumplimentación psicofarmacológica y la necesidad de contrarrestar las voces.

La emocionalidad de las voces y el grado de control sobre las voces también tiene repercusión en el pronóstico. Las voces que se viven de forma negativa (con ansiedad y contenido negativo) tienen una mayor tasa de conducta violenta (Cheung y cols., 1997) que aquellas que resultan neutras o agradables para el individuo psicótico. Sin duda, un mayor grado de control sobre las voces está relacionado con un mejor pronóstico y forma parte, como se ha dicho anteriormente, de las estrategias del tratamiento cognitivo-conductual de la psicosis. Es de esperar, por tanto, que las alucinaciones auditivas con correlato emocional positivo y que se puedan controlar otorguen una mayor calidad de vida al paciente y un mejor pronóstico funcional.

4.3. VALORACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES PSICÓTICOS CON ALUCINACIONES AUDITIVAS SEGÚN SEAN CRÓNICOS O EPISÓDICOS

En nuestro trabajo (González y cols., en prensa), obtuvimos un número nada despreciable de alucinadores crónicos, pacientes que referían alucinaciones auditivas de manera continua. Los criterios para valorar refractariedad a las alucinaciones se hicieron basándose en los criterios de Kane y cols. (1988) para esquizofrenia resistente. Después de un consenso entre los autores de la publicación referente a este tema, se definió persistencia en las alucinaciones de la siguiente forma:

1. Las voces no se eliminaban con ningún tipo de tratamiento psicofarmacológico durante el curso de un año.
2. Las alucinaciones estaban presentes, al menos, una vez al día.
3. Se había utilizado al menos dos tipos de antipsicóticos a dosis equivalentes a 600 mg. de Clorpromacina.

El porcentaje total de alucinadores persistentes (PAH) fue del 50.6% y el de alucinadores episódicos del 50.6%. Estos porcentajes de resistencia al tratamiento en las alucinaciones auditivas son similares a los obtenidos por otros autores (Cromwel y Snyder, 1993).

En relación a las variables demográficas no encontramos diferencias significativas entre los grupos en la variable género, contrariamente a otras investigaciones (Falloon y Talbot, 1981; Sharma y cols., 1999) que obtuvieron un mayor porcentaje de mujeres alucinadoras crónicas, si bien el tamaño muestral era diferente. El estudio de Falloon y Talbot (1981) se hizo con 40 pacientes esquizofrénicos y en el de Sharma y cols. (1999) se analizó a 160 individuos con esquizofrenia. Sí que se alcanzaron diferencias significativas entre alucinadores persistentes y alucinadores episódicos cuando se analizó la variable edad. Los PAH eran más mayores, lo que no ocurría en muestras de estudios previos (Falloon y Talbot, 1981; Hustig y Hufner, 1990). Sin embargo, el hecho de que el tamaño muestral fuera pequeño y que los pacientes de más edad estuvieron tratados fundamentalmente con antipsicóticos de primera generación no descarta que esto actuara sesgando los resultados al operar como variables de confusión.

Por otra parte, junto a la escala PSYRATS utilizamos la escala Krawiecka debido a que es una escala especialmente diseñada para pacientes esquizofrénicos crónicos. No encontramos diferencias significativas entre ambos tipos de pacientes en la puntuación total de ambos instrumentos lo que sugiere que este tipo de valoración no es un buen

indicador sobre la persistencia vs. no persistencia de las alucinaciones auditivas. Sí que obtuvimos asociaciones estadísticamente significativas entre PAH e incoherencia del pensamiento. De forma inversa, Benjamín (1989) concluyó que los alucinadores persistentes son más proclives a mantener una relación íntima con sus voces; esta autora hipotetiza que la evolución fenomenológica de las alucinaciones, el hacerse más complejas, detalladas y duraderas incrementa la posibilidad de convertirse en un alucinador crónico. Dado la inconsistencia de estos datos no hemos podido explicar esta asociación por lo que sería conveniente más estudios al respecto.

Los resultados más relevantes en este apartado de la discusión se obtuvieron con el análisis multivariante. El que el paciente refiriese alucinaciones placenteras, sus alucinaciones fueran más duraderas y tuviera un mayor grado de control sobre ellas predecía de manera muy fina la posibilidad de ser PAH. Esta asociación la hemos abordado parcialmente en el apartado anterior de la discusión. Sin embargo, en un trabajo clásico sobre el tema, Falloon y Talbot (1981) advertían que las alucinaciones persistentes estaban asociadas a una mayor frecuencia de ideas de suicidio y más recientemente se han relacionado también con las conductas violentas (Cheung, 1997). Tanto nuestros resultados como los que apoyan una asociación de PAH y conductas negativas hablan a favor de que es importante diferenciar el fenómeno alucinatorio de la experiencia emocional que produce. Como se ha dicho anteriormente, Miller (1996) afirma que las modificaciones ejercidas por los neurolépticos se producen de manera gradual, afectando a características físicas y emocionales de la alucinación. Las voces irían disminuyendo en frecuencia e intensidad y su repercusión emocional sería menor. Hemos visto también como desde aproximaciones cognitivistas (Morrison, 1998) se ha sugerido que el mantenimiento de las alucinaciones también está causado directamente por los procesos emocionales. Este autor compara este proceso con las crisis de pánico, en el sentido de que es la inadecuada interpretación de las voces lo que lleva a su mantenimiento.

Una larga duración de las voces también predice la posibilidad de ser un alucinador resistente a la medicación. Nuestros resultados son consistentes con los de Aggernaes (1972) y Benjamín (1989). En ambos estudios la cronicidad estaba asociada a una mayor duración de las voces, a un aumento en su complejidad y a un mayor grado de intimidad entre las voces y el paciente que alucina.

Los pacientes resistentes a la medicación tienen un mayor grado de control sobre sus voces que los episódicos. Esto es apoyado por estudios de fenomenología de las alucinaciones

auditivas (Nayani y David, 1996). Según estos trabajos las voces evolucionan de una manera tal que aquellas que son amenazantes y poderosas en un principio, se convierten en menos estresantes y adaptativas para el paciente que las refiere. En el mismo sentido, los estudios sobre terapia cognitiva en psicosis (Garety y cols., 2001) intentan que el paciente consiga una mayor control sobre las voces como forma de disminuir la ansiedad que le provocan. Si el paciente controla en mayor grado sus voces es posible que con el tiempo éstas se conviertan en placenteras y el paciente se anime a convivir con ellas y a no eliminarlas.

La tipificación de los PAH como un grupo separado sugiere algunas implicaciones. Por un lado, los alucinadores refractarios pueden ser un grupo de pacientes más homogéneo en el estudio y tratamiento de la psicosis, sobre todo, puede mejorar la definición de resistencia al tratamiento en esquizofrenia. Esta postura ha sido defendida previamente por autores como Garver y cols. (2000) y Conley y Buchanan (1997) los cuales apuestan por la aproximación sintomática en lugar de sindrómica como primer paso para optimizar el aserto de resistencia a los antipsicóticos.

El segundo aspecto, es que el paciente alucinador crónico pudiera tener una base etiológica y fisiopatológica distinta al alucinador episódico. Stephane y cols. (2003) han especulado que las dimensiones de las alucinaciones auditivas respondan a mecanismos neurales diferentes. Este último punto se va a tratar de forma más extensa en el siguiente apartado de la discusión.

4.4. ANÁLISIS DE SUBSTRATOS NEUROBIOLÓGICOS EN RELACIÓN A LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS ALUCINACIONES AUDITIVAS

La mayoría de estudios sobre neurobiología de las alucinaciones auditivas se focalizan en el entendimiento de la fisiopatología del proceso alucinatorio, sobre todo en relación a las bases neurocognitivas (Spence y David, 2004) pero dejan de lado el aspecto etiológico, la vulnerabilidad, el por qué no todo el mundo tiene el mismo riesgo de sufrir alucinaciones.

Algunos estudios de neuroimagen funcional (Stephane y cols., 2001) concluyen que es posible que en el trastorno primario se encontraría una disfunción de las redes corticales responsables de la generación del lenguaje en el que tendría lugar una activación en paralelo: la del componente perceptivo (se activarían áreas responsables de la percepción del lenguaje externo) y la del componente motor (con una actividad variable en las áreas responsables del lenguaje subvocal). La activación de las áreas de la percepción del lenguaje externo serían responsables de la experiencia alucinatoria, según los datos sugeridos a través de los estudios de neuroimagen funcional y electrofisiología. Sin embargo, son pocos los estudios que han intentado relacionar dimensiones de las alucinaciones auditivas con áreas cerebrales. Como señalamos en la introducción Woodruff (2004) ha hecho un intento de relacionar determinadas características de las alucinaciones auditivas con la activación de algunas zonas de la corteza cerebral. Para ello utiliza las dimensiones fenomenológicas del trabajo de Nayani y David (1996) relacionando, por ejemplo, la respuesta emocional con el dominio funcional perteneciente a la amígdala, ínsula y otras regiones límbicas. Así hasta 7 dimensiones que correlacionan con otras tantas regiones corticales.

En un trabajo todavía más ambicioso, Stephane y cols. (2003) utilizando un análisis multivariante correlaciona variables fenomenológicas de las alucinaciones auditivas verbales con áreas cerebrales específicas. Pese a lo especulativo de su hipótesis, estos autores han sido los únicos en diseccionar las alucinaciones auditivas verbales, las propias de los pacientes psicóticos. En función de la complejidad lingüística de la alucinación auditiva, afirman, se activará una u otra área cerebral.

Por otro lado, son pocos los trabajos sobre vulnerabilidad a las alucinaciones auditivas en pacientes psicóticos. Los estudios revisados sobre el tema analizan el gen de la *CCK-AR* (Wei y Hemmings, 1999; Tachikawa y cols., 2000) y el gen del transportador de la serotonina (Malhotra y cols., 1998). Pese a haber encontrado asociaciones significativas,

ninguno de éstos han intentado relacionar variables alélicas de éstos u otros genes con determinadas características de las alucinaciones auditivas.

Los resultados de nuestros estudios de asociación obtienen asociaciones significativas entre un alelo del gen de la *CCK-A* y la persistencia de las alucinaciones auditivas. No se encontró, sin embargo, asociación con pacientes alucinadores episódicos ni con los alucinadores en general. Estos datos no reproducen exactamente los conseguidos por Wei y Hemmings (1999) que obtuvieron diferencias significativas entre esquizofrénicos alucinadores y esquizofrénicos no alucinadores en el gen de la *CCK-A*. Tampoco replica los resultados de Tachikawa y cols (2000) que encontraron asociación de variables polimórficas de este gen y los síntomas positivos de la esquizofrenia.

Nuestros resultados podrían indicar que determinados tratamientos con antagonistas ó agonistas parciales de la *CCK-A* pudieran ser beneficiosos para los pacientes alucinadores persistentes.

En relación a la región promotora del gen del transportador de serotonina (*5-HTTLPR*) hemos encontrado asociaciones significativas entre uno de sus alelos, el alelo *s* con la puntuación total de la escala PSYRATS y determinadas dimensiones de la misma: creencias respecto al origen de las voces, intensidad y frecuencia de ansiedad, y alteración en la vida cotidiana, es decir, con algunos ítems que implican emocionalidad. Ningún estudio hasta la fecha reproduce estos resultados. Malhotra y cols., (1998) encontraron significación entre el genotipo (*ll*) y síntomas positivos en un grupo de pacientes libres de medicación y Golimbet y cols. (2004) obtuvieron una asociación entre el genotipo *ss* y los síntomas depresivos en esquizofrenia. Además, un estudio reciente ha mostrado evidencia de relación entre *5-HTTLPR* y la excitabilidad de la amígdala a determinados estímulos (Hariri y cols., 2002). En este sentido, nuestros resultados respecto a este gen podrían apoyar la noción de que existe una interacción entre variaciones alélicas del mismo y la respuesta emocional a las alucinaciones auditivas en los pacientes psicóticos.

El genotipo *FOXP2* no había sido estudiado previamente en relación a la psicosis. Este gen había sido anteriormente investigado en Autismo y en un trastorno específico del lenguaje, Specific Language Impairment (SLI) (Newbury y cols., 2002), pero los resultados hasta la fecha en estas dos patologías han sido negativos, al igual de lo encontrado por nuestro grupo en relación a las alucinaciones auditivas (Sanjuan y cols., 2005)

Tomados en conjunto, nuestros resultados confirman la segunda hipótesis planteada en esta tesis según la cual, determinados substratos neurobiológicos están relacionados con

algunas características de las alucinaciones auditivas en pacientes psicóticos. Estos resultados podrían abrir nuevos caminos en la investigación biológica en esquizofrenia. La propuesta es, siguiendo la línea de Berrios (1996), la posibilidad de que sea el análisis minucioso del síntoma, y no del síndrome, una de las alternativas en ese intento de mejorar la validez de los fenotipos.

En futuras investigaciones será necesario seguir profundizando en este tipo de análisis buscando relacionar las técnicas de neuroimagen cerebral y la investigación genética con el espectro dimensional de las alucinaciones auditivas.

5. LIMITACIONES

Los resultados de nuestro estudio deben de ser considerados en el contexto de algunas limitaciones metodológicas y problemas metodológicos:

1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

-Representatividad: son pacientes psicóticos con alucinaciones recogidos de un área geográfica concreta y con unas características generales comunes: todos han acudido o están en tratamientos desde hace tiempo, se han prestado voluntariamente al estudio. Pudiera ser que los pacientes que no se prestan al estudio ofrecieran características específicas diferenciales. Pudiera ser también que la población general tenga personas alucinadoras no diagnosticadas y que no pidan ayuda clínica con características específicas. Por otro lado, se han descartado pacientes a los que no se les pudo pasar las escalas porque sus respuestas eran incoherentes por el trastorno del pensamiento y quizás estos tengan también características distintivas.

2. EVALUACIÓN CLÍNICA:

-Análisis retrospectivo de los síntomas: En la muestra se incluyen algunos pacientes que no tiene en el momento actual voces, sino que informan de las mismas de forma retrospectiva. Estos incluye dos posibles sesgos: problemas de memoria del paciente que puede desvirtuar la información que facilite, sobre todo, en detalles específicos en relación a las alucinaciones. Dado además la subjetividad del síntoma, cabría la posibilidad de que el paciente inventara deliberadamente haber sufrido voces sin que esto fuera cierto. Para subsanar este problema, en ocasiones, recurrimos al familiar, al cuidador ó a su psiquiatra responsable a través de la historia clínica. Además, no se han recogido algunas variables que influyen en la evolución de la alucinación como cuales son las estrategias de afrontamiento frente a las alucinaciones ó la complejidad gramatical de las mismas.

6. CONCLUSIONES

1. La escala PSYRATS es el primer instrumento en castellano para el estudio específico de las alucinaciones auditivas, mostrando un excelente comportamiento psicométrico. Sus índices de fiabilidad interexaminadores y validez concurrente fueron altos y similares a los reportados para la versión original en inglés. Por otro lado, los ítems de la escala que hacen referencia a la vivencia emocional de las alucinaciones auditivas se agruparon de manera similar tanto en la versión inglesa como en la castellana. Las diferencias étnico-culturales entre la sociedad inglesa y la española podrían ser el factor causal de que el resto de ítems se agruparan de forma distinta.

2. Los pacientes psicóticos con alucinaciones auditivas atienden a una determinada clasificación dimensional. El factor emocional actúa como elemento clave en esta diferenciación. Por un lado están los pacientes que refieren alucinaciones auditivas de forma angustiosa cuyo contenido es negativo. Por otro, están los pacientes que refieren alucinaciones de contenido neutro ó positivo, las vivencian sin ansiedad y algunos de ellos de forma placentera. Cuando las alucinaciones son placenteras, el paciente tiene un mayor grado de control sobre ellas y es más probable que se convierta en un alucinador crónico.

3. Los pacientes con alucinaciones auditivas persistentes presentan unas características clínicas diferentes a los pacientes con alucinaciones auditivas episódicas. La cronicidad de las alucinaciones está relacionada con el contenido agradable, una mayor duración y un mayor grado de control sobre la alucinación.

4. El análisis dimensional de las alucinaciones permite correlacionar substratos neurobiológicos con algunas características de las mismas. Esto implica una distinta vulnerabilidad biológica no al síntoma psicopatológico en sí mismo, sino a otros aspectos que acompañan a la alucinación auditiva del paciente psicótico.

7. APÉNDICE

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aggernaes A. The experienced reality of hallucinations and other psychological phenomena. *Acta Psychiatr Scand* 1972; 45:220-38.

Aguilar EJ, Lull JJ, Martí-Bonmatí L, Sanjuan J, Moratal D, Robles M, González JC. Auditory fMRI differences between schizophrenic patients with auditory hallucinations and control subjects are mainly related to the emotional content of the stimuli. *Schizophr Bull* 2005; 31(2): 410.

Aleman A, de Haan EH, Bocker KB, Hijman R, Kahn RS. Hallucinations in schizophrenia: imbalance between imagery and perception?. *Schizophr Res* 2002; 57(2-3):315-6.

Al-Issa I. Social and cultural aspects of hallucinations. *Psychol Bull* 1977; 84(3):570-87.

Al-Issa I. The illusion of reality or the reality of illusion. Hallucinations and culture. *Br J Psychiatry* 1995; 166(3):368-73.

Bachus SE, Hyde TM, Herman MM, Egan MF, Kleinman JE. Abnormal cholecystokinin mRNA levels in entorhinal cortex of schizophrenics. *J Psychiatr Res* 1997; 31(2):233-56.

Baillarger J. Des hallucinations, *Mémoires de la Académie Royale de Médecine* 1846;12: 273-475.

Baker CA, Morrison AP. Cognitive processes in auditory hallucinations: attributional biases and metacognition. *Psychol Med* 1998; 28(5):1199-208.

Ball B. *Lecons sur les maladies mentales*, Asselin et Houzeau ,2^a ed.; París 1890.

Barret TR, Etheridge JB. Verbal hallucinations in normals, I: People who hear voices. *Applied Cognitive Psychology* 1992; 6 : 379-87.

Bech P, Malt UF, Dencker SJ y cols. (eds.). Scales for assessment of diagnosis and severity of mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87 (Supl.372):7-81.

Benjamin L. Is Chronicity a function of the relationship between the person and the auditory hallucination?. *Schizophr Bull* 1989; 15: 291-310.

Bentall RP. The illusion of reality: a review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychol Bull* 1990; 107(1):82-95.

Bentall RP, Slade PD. Reality testing and auditory hallucinations: a signal detection analysis. *Br J Clin Psychol* 1985; 24 (Pt 3):159-69.

Berenguer V, Echanove MJ, González JC, Cañete C, Alvarez I, Leal C, Sanjuan J. Evaluación farmacogenética de la respuesta a antipsicóticos en pacientes con alucinaciones auditivas. *Actas Esp Psiquiatr* 2002.

Berrios GE, Quemada I. Aspectos históricos y conceptuales de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, en Aldaz, JA y Vázquez C. *Esquizofrenia: fundamentos psicológicos y psiquiátricos de la rehabilitación*, Siglo XXI, Madrid, 1996: 121-34.

Berrios GE. Musical hallucinations. A historical and clinical study. *Br J Psychiatry* 1990; 156:188-94.

Braun C, Dumont M, Duval B, Hamel-Hémert I, Godbout L. Brain modules of hallucination : an analysis of multiple patients with brain lesions. *Rev Psychiatr Neurosci* 2003; 28: 432-49.

Bunney WE, Hetrick WP, Bunney BG, Patterson JV, JinY, Potkin SG, Sandman CA. Structured Interview for Assessing Perceptual Anomalies (SIAPA). *Schizophr Bull* 1999; 25: 577-92.

Cahill C, Silbersweig D, Frith C. Psychotic experiences induced in deluded patients using distorted auditory feedback. *Cognitive Neuropsychiatry* 1996; 1: 201-11.

Carter DM, Mackinnon A, Copolov DL. Patients' strategies for coping with auditory hallucinations. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184: 159-64.

Chadwick P, Birchwood M. The omnipotence of voices II: The Beliefs About Voices Questionnaire (BAVQ). *Br J Psychiatry* 1995;166(6): 773-6.

Chadwick PA, Birchwood M, Trower P: *Cognitive Therapy for Delusions, Voices and Paranoia*. Chichester: John Wiley& Sons. 1996.

Chen, E. Berrios, GE. Recognition of hallucinations: a new multidimensional model and methodology. *Psychopathology* 1996; 29: 54-63.

Cheung P, Schweitzer I, Crowley K, Tuckwell V. Violence in schizophrenia: role of hallucinations and delusions. *Schizophr Res* 1997; 26: 81-90.

Clark DM. A cognitive model of panic. *Behavioural Research and Therapy* 1986; 24: 461-70.

Close H, Garety 1998. Cognitive assessment of voices: further developments in understanding the emotional impact of voices. *British Journal of Clinical Psychology* 1998; 37: 173-88.

Conley RR, Buchanan RW: Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997; 23: 663-74.

Craig D, Hart DJ, McCool K, McIlroy SP, Passmore AP. The interleukin 1beta gene promoter polymorphism (-511) acts as a risk factor for psychosis in Alzheimer's dementia. *Ann Neurol* 2004; 56(1):121-4.

Cromwell R, Snyder C: *Schizophrenia : Origins , Processes , Treatment and Outcome*. Oxford, Oxford University Press. 1993.

Crow TJ. A continuum of psychosis, one human gene, and not much else the case for homogeneity. *Schizophr Res* 1995; 17(2):135-45.

David AS. The cognitive neuropsychiatry of auditory verbal hallucinations: An overview. In *Voices in the brain: The cognitive neuropsychiatry of auditory verbal hallucinations* 2004: 107-23.

David AS. Auditory hallucinations: phenomenology, neuropsychology and neuroimaging update. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1999; 395: 95-104.

De la Fuente-Sandoval C, Portillo V, Fresán A, Apiquian R. Reproducción de un modelo informático de las alucinaciones auditivas en la esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2005; 33(3): 141-46.

DeLisi LE. Speech disorder in schizophrenia: review of the literature and exploration of its relation to the uniquely human capacity for language. *Schizophr Bull* 2001; 27: 481-96.

Egan MF, Goldberg TE, Gsheidle T, Weirich M, Rawlings R, Hyde TM, Bigelow LY, Weinberger DR. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50(2) :98-107.

Escher S, Romme M, Buiks A, Delespaul P, Van Os J. Independent course of childhood auditory hallucinations: a sequential 3-year follow-up study. *Br J Psychiatry Suppl* 2002; 43: 10-8.

Esquirol E.(1932) *Des maladies mentales considérées sous le rapport médical , hygiénique et médico-légal*, Baillière , Paris , 2 vols . (Selección de textos en memorias sobre la locura y sus variedades, Dorsa, Madrid,1991).

Evans CL, McGuire PK, David AS. Is auditory imagery defective in patients with auditory hallucinations?. *Psychol Med* 2000; 30(1):137-48.

Ey H.. *Traité des hallucinations*, Masson, París. 1973.

Falloon IR, Talbot RE. Persistent auditory hallucinations: coping mechanisms and implications for management. *Psychol Med* 1981; 11: 329-39.

Fañanas L. Dimensional phenotype of schizophrenia. Ponencia. En la verdadera dimensión de la genética en la psiquiatría actual. Barcelona. 2002.

Feifel D, Reza T, Robeck S. Antipsychotic potential of CCK-based treatments: an assessment using the prepulse inhibition model of psychosis. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20(2):141-9.

Feinberg I. Cortical pruning and the development of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16(4):567-70.

Fenichel O. *The psychoanalytic theory of neurosis*. Science House, Nueva York. 1950.

Flavell J. Metacognition and cognitive monitoring. *American Psychologist* 1979; 34: 906-11.

Ford JM, Mathalon DH, Kalba S, Whitfield S, Faustman WO, Roth WT. Cortical responsiveness during talking and listening in schizophrenia: an event-related brain potential study. *Biol Psychiatry* 2001; 50(7):540-9.

Ford JM, Mathalon DH, Whitfield S, Faustman WO, Roth WT. Reduced communication between frontal and temporal lobes during talking in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 51(6): 485-92.

Frith CD. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove, England: Lawrence Erlbaum.1992.

Fu CH, Vythelingum N, Andrew C, Brammer MJ, Amaro E, Williams Sc, McGuire PK. Alien voices...who said that?. Neural correlates of impaired verbal self-monitoring in schizophrenia [Abstract]. *Neuroimage* 2001; 13:1052.

Garety PA, Fowler D, Kuipers E: Cognitive-behavioral therapy for medication-resistant symptoms. *Schizophr Bull* 2000; 26: 73-86.

Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington PE: A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med* 2001; 31: 189-95.

Gariano RF, Groves PM. Burst firing induced in midbrain dopamine neurons by stimulation of the medial prefrontal and anterior cingulate cortices. *Brain Res* 1988; 462(1): 194-8.

Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD: Heterogeneity of response to antipsychotics from multiple disorders in the schizophrenia spectrum. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 964-72.

Gaser C, Nenadic I, Volz HP, Buchel C, Sauer H. Neuroanatomy of "hearing voices": a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cereb Cortex* 2004; 14(1): 91-6.

Goetz CG, Burke PF, Leurgans S, Berry-Kravis E, Blasucci LM, Raman R, Zhou L. Genetic variation analysis in parkinson disease patients with and without hallucinations: case-control study. *Arch Neurol* 2001;58(2):209-13.

Goldman JG, Goetz CG, Berry-Kravis E, Leurgans S, Zhou L. Genetic polymorphisms in Parkinson disease subjects with and without hallucinations: an analysis of the cholecystokinin system. *Arch Neurol* 2004; 61(8):1280-4.

Golimbet VE, Alfimova MV, Shchebatykh TV, Abramova LI, Kaleda VG, Rogaev EI. Serotonin transporter polymorphism and depressive-related symptoms in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2004; 126: 1-7.

González JC, Aguilar EJ, Berenguer V, Leal C, Sanjuan J. Persistent Auditory Hallucinations. *Psychopathology* 2005; en prensa.

González JC, Sanjuan J, Aguilar EJ, Berenguer V, Leal C. Dimensiones clínicas de las alucinaciones auditivas. *Archivos de Psiquiatría* 2003; 6(3):231-46

González JC, Sanjuán J, Echanove MJ, Cañete C, Leal C: The evaluation of auditory hallucinations : the PSYRATS scale . *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31: 10-7.

González JC, Toirac I, Rivero O, Aguilar EJ, Berenguer V, de Frutos R, Nájera C, Moltó MD, Leal C, Sanjuan J. Posible asociación entre el receptor de la CCK-AR y el 5-HTT con las alucinaciones auditivas en pacientes psicóticos. *Actas Esp Psiquiatr* 2003.

Gorwood P, Limosin F, Batel P, Hamon M, Ades J, Boni C. The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol-withdrawal seizure. *Biol Psychiatry* 2003; 53(1): 85-92.

Gould LN. Verbal hallucinations as automatic speech; the reactivation of dormant speech habit. *Am J Psychiatry* 1950;107(2):110-9.

Gouzoulis-Mayfrank E, Hermle L, Thelen B, Sass H. History, rationale and potential of human experimental hallucinogenic drug research in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 1998 ;31 Suppl 2: 63-8.

Haddock G, McCarron J, TARRIER N, Faragher EB. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychol Med* 1999; 29:879-89.

Hamilton, M. *Psicopatología clínica de Fish*, 2ª., ed., Interamericana, Madrid. 1986.

Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; 297: 400-03.

Hoffman RE, McGlashan TH. Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated "voices" in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154(12): 1683-9.

Holmes C, Smith H, Ganderton R, Arranz M, Collier D, Powell J, Lovestone S. Psychosis and aggression in Alzheimer's disease: the effect of dopamine receptor gene variation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(6): 777-9.

Horowitz MJ. A Cognitive model of hallucinations. *Am J Psychiatry*. 1975; 132(8): 789-95.

Hustig HH, Hafner RJ. Persistent auditory hallucinations and their relationship to delusions and mood. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 264-7.

Jenner JA, Van de Willige G, Wiersma D. Effectiveness of cognitive therapy with coping training for persistent auditory hallucinations: a retrospective study of attenders of a psychiatric out-patient department. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 384-89.

Jenner JA, Van de Willige G. HIT, hallucination focused integrative treatment as early intervention in psychotic adolescents with auditory hallucinations: a pilot study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 148-52.

Jenner JA, Van de Willige G. Auditory vocal hallucinations in primary school children: prevalence, burden, and relation with behavior problems. *Schizophr Bull* 2005; 31:225.

Johns LC, Rossell S, Frith C, Ahmad F, Hemsley D, Kuipers E, McGuire PK. Verbal self-monitoring and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2001; 31(4): 705-15.

Johns LC Hemsley D, Kuipers E. A comparison of auditory hallucinations in a psychiatric and non-psychiatric group. *Br J Clin Psychol* 2002; 41: 81-6.

Johnson MK, Hashtroudi S, Lindsay DS. Source monitoring. *Psychol Bull* 1993; 114(1): 3-28.

Judkins M, Slade P. A questionnaire study of hostility in persistent auditory hallucinators. *Br J Med Psychol* 1981; 54: 243-50.

Junginger J, Frame CL. Self-report of the frequency and phenomenology of verbal hallucinations. *J Nerv Ment Dis* 1985; 173: 149-55.

Kalivas PW. Interactions between neuropeptides and dopamine neurones in the ventromedial mesencephalon. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 94: 573-87.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine benzotropine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(9): 789-96.

Kapur S. How antipsychotics become anti"psychotic" from dopamine to salience to psychosis. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25(8): 402-6.

Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160(1):13-23.

Kendler KS, Karkowski L, Walsh D. The structure of psychosis: latent class analysis of probands from the Roscommon Family Study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(6): 492-9.

Krawiecka M, Goldberg D, Vaughan M. A standardized psychiatric assessment scale for rating chronic psychotic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1977; 55(4): 299-08.

Lai CS, Fischer SE, Hurst JA, Vargha-Kadhem F, Monaco AP. A forkhead domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 2001; 413: 519-23.

Launay G, Slade PD: The measurement of hallucinatory predispositions in male and female prisoners. *Person Individ Diffe* 1981; 2: 221-34.

Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC, Frith CD, Friston KJ, Johnstone EC. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 2002; 51(12): 1008-11.

Leudar I, Thomas P. *Voices of Reason, Voices of Insanity. Studies of verbal hallucinations.* London and Philadelphia. 1998.

Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hame DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-1.

Levitan C, Ward PB, Catts SV. Superior temporal gyral volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46(7): 955-62.

Liegeois F, Baldeweg T, Connely A, Gadian DG, Mishkin M, Vargha-Khadem F. Language fMRI abnormalities associated with FOXP2 gene mutation. *Nat Neuroscience* 2003; 6: 1230-7.

Lieberman MB. Toward a new definition of hallucination. *Am J Orthopsychiatry* 1998; 68 (2): 305-12.

Limosin F, Loze JY, Boni C, Fedeli LP, Hamon M, Rouillon F, Ades J, Gorwood P. The A9 allele of the dopamine transporter gene increases the risk of visual hallucinations during alcohol withdrawal in alcohol-dependent women. *Neurosci Lett* 2004; 362(2): 91-4.

Llopis B. La psicosis única. *Archivos de Psiquiatría*. San Sebastián 2003.

Luque R y Sarramea F. Alucinaciones musicales.: revisión histórica y conceptual a propósito de dos casos, *Psiquiatría Biológica* 2000; 7: 44-8.

Luque R, Villagrán JM. Alucinaciones y otras pseudopercepciones. En *Psicopatología descriptiva: nuevas tendencias*, Trotta, Madrid. 2000.

Malhotra AK, Goldman D, Mazzanti C, Clifton A, Breier A, Pickar D. A functional serotonin transporter (5-HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Mol Psychiatry* 1998; 3(4):328-32.

Marchais P. *Glossarie de psychiatrie*. Masson, París. 1970.

Marek GJ, Aghajanian GK. LSD and the phenethylamine hallucinogen DOI are potent partial agonists at 5-HT_{2A} receptors on interneurons in rat piriform cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278(3):1373-82.

Matsuda H, Gyobu T, Masayasu I, Hisada K. Increased accumulation of N-isopropyl-(I-123) p-iodoamphetamine in the left auditory area in a schizophrenic patient with auditory hallucinations. *Clin Nucl Med* 1988;13(1): 53-5.

Miller LJ. Qualitative changes in hallucinations. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 265-67.

Mintz S, Alpert M. Imagery vividness, reality testing, and schizophrenic hallucinations. *J Abnorm Psychol* 1972; 79(3): 310-6.

Morrison AP. Cognitive behaviour therapy for psychotic symptoms in schizophrenia. In: Tarrier N, Wells A, Haddock G, Eds. *Treating complex cases: the cognitive behavioural therapy approach*, Wiley, Chichester (1998).195-216.

Mott R. Small I. Comparative study of hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 595-601.

Murphy DB, Myers TI. Occurrence, measurement and experimental manipulation of visual "hallucinations". *Percept Mot Skills* 1962;15: 47-54.

Musalek M, Podreka I, Walter H, Suess E, Passweg V, Nutzinger D, Strobl R, Lesch OM. Regional brain function in hallucinations: a study of regional cerebral blood flow with 99m-Tc-HMPAO-SPECT in patients with auditory hallucinations, tactile hallucinations, and normal controls. *Compr Psychiatry* 1989 ;30(1): 99-108.

Nacmias B, Tedde A, Forleo P, Piacentini S, Guarnieri BM, Bartoli A, Ortenzi L, Petruzzi C, Serio A, Marcon G, Sorbi S. Association between 5-HT_{2A} receptor polymorphism and psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2001; 50(6): 472-5.

Nair NP, Lal S, Bloom DM. Cholecystokinin peptides, dopamine and schizophrenia. A review. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 1985; 9(5-6): 515-24.

Nayani TH, David A. The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychol Med* 1996; 26: 177-89.

Newbury DF, Bonora E, Lamb JA, Fischer SE, Lai CS, Baird G, Jannoun L, Slonims V, Stott CM, Merricks MJ, Bolton PF, Bailey AJ, Monaco AP. FOXP2 is not a major susceptibility gene for autism or specific language impairment. *Am J Hum Genet* 2002; 70 (5): 1318-27.

Okubo T, Harada S, Higuchi S, Matsushita S. Investigation of quantitative trait loci in the CCKAR gene with susceptibility to alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26(8 Suppl):2S-5S.

Opatow B. The real unconscious: psychoanalysis as a theory of consciousness. *J Am Psychoanal Assoc* 1997;45 (3):865-90.

O'Sullivan K. Dimensions of coping with auditory hallucinations. *Journal of Mental Health* 1994; 3: 351-61.

Oulis PG, Mavreas VG, Mamounas JM, Stefanis CN: Clinical characteristics of auditory hallucinations. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 97-102.

Perez-Fuster A, Ballester M, Girón M, Gómez-Beneyto M. Factorial Structure and internal consistency of the psychiatric evaluation scale of Krawiecka. *Actas Esp Psiquiatr* 1989; 17 (1): 25-31.

Posey TB, Losch ME. Auditory hallucinations of hearing voices in 375 normal subjects . *Imagination, Cognition and Personality* 1983; 3: 99-113.

Rasmussen K, Stockton ME, Czachura JF, Howbert JJ. Cholecystokinin (CCK) and schizophrenia: the selective CCKB antagonist LY262691 decreases midbrain dopamine unit activity. *Eur J Pharmacol* 1991; 209(1-2): 135-8.

Romme M, Escher A. Empowering people who hear voices. In Haddock G, Slade P. *Cognitive-behavioural interventions with psychotic disorders*. 1989. London. Routledge.

Rosenthal D, Quinn W. Quadruplet Hallucinations. Phenotypic Variations of a Schizophrenic Genotype. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 817-27.

Sanjuan J, González JC, Aguilar EJ, Leal C, Van Os J. Pleasurable auditory hallucinations. *Acta Psychiat Scand* 2004; 110: 273-78.

Sanjuan J, González JC, Leal C. Sensopercepción. En Alvarez E y De la Gándara J. *La exploración Psicopatológica: Semiología y Propedéutica Clínicas*. 2002. Barcelona. Almirall Prodesfarma.

Sanjuan J, Lull JJ, Martí-Bonmatí L, Aguilar EJ, Gadea M, Moratal-Pérez D, González JC, Robles M. Paradigma auditivo emocional en neuroimagen: una base para el estudio de psicosis. *Actas Esp de Psiquiatr* 2005. En prensa.

Sanjuan J, Rivero O, Aguilar EJ, González JC, Moltó MD, de Frutos R, Lesch KP, Nájera C. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and emocional response to auditory hallucinations in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 1-3

Sanjuan J, Toirac I, González JC, Leal C, Moltó MD, Nájera C, de Frutos R. A posible association between the CCK-AR gene and persistent auditory hallucinations in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 349-53.

Sanjuan J, Tolosa A, González JC, Aguilar EJ, Moltó MD, Nájera C, de Frutos R. FOXP2 polymorphisms in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 73: 253-56.

Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(1): 17-25.

Sharma RP, Dowd SM, Janicak PG: Hallucinations in the acute schizophrenic-type psychosis: effects of gender and age of illness onset. *Schizophr Res* 1999; 37: 91-5.

Shapleske J, Rossell SL, Chitnis XA, Suckling J, Simmons A, Bullmore ET, Woodruff PW, David AS. A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations. *Cereb Cortex*. 2002; 12(12): 1331-41.

Shapleske J, Rossell SL, Simmons A, David AS, Woodruff PW. Are auditory hallucinations the consequence of abnormal cerebral lateralization? A morphometric MRI study of the sylvian fissure and planum temporale. *Biological Psychiatry* 2001; 49: 685-93.

Shergill SS, Brammer MJ, Fukuda R, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Engagement of brain areas implicated in processing inner speech in people with auditory hallucinations. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 525-31.

Shergill SS, Murray RM, McGuire PK. Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. *Schizophr Res* 1998; 32(3):137-50.

Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenck S, Seaward J, McKenna P, Chua SE, Schnorr L. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995; 378(6553):176-9.

Slade P, Bentall R. *Sensory deception: A scientific analysis of hallucination*. Londres and Sydney: Croom Helm. 1988.

Sokolov AN. *Inner Speech and thought*. Plenum Press. Nueva Cork. 1972.

Spence SA, David AS. *Voices in the Brain. The cognitive neuropsychiatry of auditory verbal hallucinations*. Psychology Press. Nueva York. 2004.

Stephane M, Barton S, Boutros NN. Auditory verbal hallucinations and dysfunction of the neural substrates of speech. *Schizophr Res* 2001; 50(1-2): 61-78.

Stephane M, Thuras P, Nasrallah H, Georgopoulos AP: The internal structure of the phenomenology of auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res* 2003; 1907: 1-9.

Tachikawa H, Harada S, Kawanishi Y, Okubo T, Suzuki T. Linked polymorphisms (-333G>T and -286A>G) in the promoter region of the CCK-A receptor gene may be associated with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2001; 103(2-3): 147-55.

Tienari P, Wynne LC, Moring J, Laksy K, Nieminen P, Sorri A, Lahti I, Wahlberg KE, Naarala M, Kurki-Suonio K, Saarento O, Koistinen P, Tarvainen T, Hakko H, Miettunen J. Finnish adoptive family study: sample selection and adoptee DSM-III-R diagnoses. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101(6):433-43.

Toirac I, González JC, Pajuelo JC, Echanove MJ, Cañete C, Leal C, Moltó MD, Nájera C, de Frutos R, Sanjuan J. A Pharmacogenetic report on antipsychotic response in patients with auditory hallucinations. *Int J Neuropsychophar* 2002; 5 Supp: 23-7.

Tsuang MT, Stone WS, Tarbox SI, Faraone SV. An integration of schizophrenia with schizotypy: identification of schizotaxia and implications for research on treatment and prevention. *Schizophrenia Res* 2002; 54: 169-75.

Vollenweider FX. Advances and pathophysiological models of hallucinogenic drug actions in humans: a preamble to schizophrenia research. *Pharmacopsychiatry* 1998; Suppl 2: 92-103.

Wallace AF. Cultural determinants of response to hallucinatory experience. *Arch Gen Psychiatry*. 1959; 1: 58-69.

Wang J, Si YM, Liu ZL, Yu L. Cholecystokinin, cholecystokinin-A receptor and cholecystokinin-B receptor gene polymorphisms in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2003;13(6):365-9.

Wei J, Hemmings GP. The CCK-A receptor gene possibly associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 1999; 14(2): 67-70.

Weiss AP, Heckers S. Neuroimaging of hallucinations: a review of the literature. *Psychiatry Res* 1999;92(2-3):61-74.

Winawer MR, Martinelli Boneschi F, Barker-Cummings C, Lee JH, Liu J, Mekios C, Gilliam TC, Pedley TA, Hauser WA, Ottman R. Four new families with autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: clinical description and linkage to chromosome 10q24. *Epilepsia* 2002; 43(1): 60-7.

Wong AH, Van Tol HH. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 269-306.

Woodruff PW. Auditory hallucinations: Insights and questions from neuroimaging. *Cognitive Neuropsychiatry* 2004; 9: 73-91.

Young DA, Waldo M, Rutledge JH, Freedman R. Heredability of inhibitory gating of the P50 auditory-evoked potential in monozygotic and dizygotic twins. *Neuropsychobiology* 1996; 33(3):113-17.

Zachrisson O, de Belleruche J, Wendt KR, Hirsch S, Lindefors N. Cholecystokinin CCK(B) receptor mRNA isoforms: expression in schizophrenic brains. *Neuroreport* 1999; 10(16): 3265-8.

