

Neuropsicología clínica en perspectiva: retos futuros basados en desarrollos presentes

Antonio Verdejo-García, Javier Tirapu-Ustárroz

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico; Universidad de Granada; Granada (A. Verdejo-García). Servicio de Neuropsicología; Complejo Hospitalario de Navarra; Clínica Ubarmin; Fundación Argibide; Pamplona, Navarra, España (J. Tirapu-Ustárroz).

Correspondencia:

Dr. Antonio Verdejo García. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad de Granada. Campus de Cartuja, s/n. E-18071 Granada.

E-mail:

averdejo@ugr.es

Aceptado tras revisión externa:

08.09.11.

Cómo citar este artículo:

Verdejo-García A, Tirapu-Ustárroz J. Neuropsicología clínica en perspectiva: retos futuros basados en desarrollos presentes. Rev Neurol 2012; 54: 180-6.

© 2012 Revista de Neurología

Introducción. Nuevas líneas de investigación traslacional e interdisciplinar emergen entre distintos campos de la neurociencia, que con frecuencia apuntan a la neuropsicología clínica como la disciplina bisagra capaz de vincular los hallazgos básicos con sus implicaciones clínicas y así darles significado para la experiencia fenomenológica.

Objetivo. Asentar los grandes vectores de avance que han emergido en los campos de la neurociencia y la neuropsicología en los últimos años, para prever las líneas estratégicas y prioridades que tendrá la neurociencia en el futuro cercano.

Desarrollo. Para conseguir este objetivo, en primer lugar se identificarán cambios paradigmáticos que se han producido en los ámbitos de la neurociencia y la psicología en las dos últimas décadas; posteriormente, se propondrán los nuevos objetivos y campos de aplicación que estos cambios paradigmáticos brindan y demandan a la neurociencia.

Conclusiones. Se plantean las falsas dicotomías genes frente a ambiente, mente frente a cerebro, razón frente a emoción, así como las nuevas aplicaciones de la neuropsicología a la comprensión de trastornos psicopatológicos, de lo neurodegenerativo al neurodesarrollo, de los fármacos ‘sucios’ a los potenciadores cognitivos y afectivos.

Palabras clave. Genes-ambiente. Mente-cerebro. Neurociencia. Neurodesarrollo. Psicopatología. Razón-emoción.

Introducción

En los últimos años se han publicado diversos manuales y revisiones teóricas que han puesto de manifiesto lo que ‘sabemos que sabemos’ sobre la neuropsicología clínica (NC) en términos de concepto y desarrollo de sus dos principales ramas aplicadas: la evaluación neuropsicológica y la rehabilitación neuropsicológica [1-4]. No obstante, en la actualidad, afortunadamente el conocimiento científico avanza a mucha más velocidad que a la que los *position papers*, los metaanálisis o los manuales pueden navegar. También emergen, de manera vertiginosa, nuevas líneas de investigación traslacional e interdisciplinar entre distintos campos de la neurociencia, que con frecuencia apuntan a la NC como la disciplina bisagra capaz de vincular los hallazgos básicos con sus implicaciones clínicas y así darles significado para la experiencia fenomenológica y, en último término, la calidad de vida de los pacientes. Estos esfuerzos siguen la ruta trazada por las prioridades científicas marcadas por las principales instituciones mundiales de investigación –Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos o el Medical Research Council (MRC) británico– que, ilustrativamente, demandan investigación que tran-

site desde la célula hasta la cama del paciente (*‘moving from the benchside to the bedside’*). Debido a esta diferencia de velocidades y a la necesidad, como científicos, de anticipar y tomar parte en los desarrollos futuros de la disciplina, en esta revisión nos proponemos asentarnos en los grandes vectores de avance que han emergido en los campos de la neurociencia y la neuropsicología en los últimos años, para prever las líneas estratégicas y prioridades que tendrá la NC en el futuro cercano. Para conseguir este objetivo, en primer lugar se identificarán cambios paradigmáticos que se han producido en los ámbitos de la neurociencia y la psicología en las dos últimas décadas; posteriormente, se propondrán los nuevos objetivos y campos de aplicación que estos cambios paradigmáticos brindan y demandan a la NC. Por tanto, esta revisión intenta apoyarse en lo que ‘sabemos que sabemos’ para anticipar lo que ‘creemos que nos corresponderá saber’ sobre la NC para satisfacer las expectativas del avance neurocientífico y las demandas clínicas, educativas y sociales. En la revisión de los nuevos objetivos y ámbitos de estudio que se prevén para la NC abordaremos tanto las implicaciones científicas como las profesionales, enlazando los potenciales de la evaluación y la rehabilitación neuropsicológicas.

Cambios paradigmáticos propiciados por la neurociencia y la neuropsicología

La primera década del siglo XXI se ha definido como la ‘década del cerebro’. Los neurocientíficos no decepcionaron y colmaron de nuevas hipótesis y hallazgos esta etiqueta, de modo que propiciaron importantes avances del conocimiento y abundantes (en ocasiones rupturistas) implicaciones sobre la manera en la que entendemos la relación entre el cerebro y la conducta –el objeto de estudio de la neuropsicología–. A continuación se definen algunos de los grandes movimientos propiciados por la investigación neurocientífica en las últimas décadas; éstos pueden agruparse en torno a dos grandes nociones: el fin de los dualismos clásicos (por ejemplo, genes-ambiente, mente-cuerpo o razón-emoción) y la ampliación de las fronteras de la NC (por ejemplo, de la neurología a la psicopatología y la salud, o del envejecimiento al neurodesarrollo).

El fin de los viejos dualismos

Fin del dualismo genes-ambiente

La investigación neurocientífica contemporánea ha demostrado que los genes no son candados, sino cerraduras de las que los factores ambientales son las llaves [5]. La investigación sobre el polimorfismo funcional en la región promotora del gen del transportador de la serotonina (*SERT*) es ilustrativa sobre el final de este dualismo. Caspi et al [6], en un vasto estudio longitudinal de más de 1.000 casos seguidos desde la infancia, describieron que uno de los genotipos minoritarios del polimorfismo (el conformado por dos alelos cortos, o s/s) estaba significativamente asociado con mayor intensidad de síntomas de estado de ánimo negativo, mayor prevalencia de depresión y mayor probabilidad de suicidio en la edad adulta, pero sólo en aquellos individuos que habían estado expuestos a estresores vitales significativos (entre los 21 y los 26 años). Estudios posteriores han demostrado que el ‘genotipo de riesgo’ está en realidad asociado con un menor grado de conectividad entre la corteza cingulada y la amígdala [7] y un procesamiento más intenso y una menor capacidad de recuperación tras la experimentación de emociones negativas [8]. Por tanto, es necesaria una compleja interacción gen-ambiente para que la susceptibilidad inicial llegue a generar manifestaciones clínicas significativas, aunque las posibles manifestaciones subclínicas de esta variación funcional genética también pueden ayudarnos a entender variaciones normales en rasgos de personalidad o afrontamiento [9].

Aún más revolucionaria frente al dualismo fue la emergencia de la epigenética, disciplina que investiga los mecanismos por los que el ambiente modifica la expresión de distintos genes, con repercusiones cruciales para la cognición o la regulación afectiva [10]. Un ejemplo ilustrativo procede de la investigación animal sobre influencias ambientales tempranas en la expresión génica, donde se ha comprobado que la riqueza de los cuidados maternos repercute sustancialmente sobre los procesos de metilación del ADN del infante (reemplazando, por ejemplo, valinas por metioninas), e influye de manera determinante en los procesos de neurodesarrollo y en su posterior resiliencia en respuesta a estresores emocionales [11]. Estos resultados animales entroncan con la investigación humana que demuestra que los individuos con genotipos *met/met* (dos metioninas) en el *locus* Val166Met del gen del BDNF (factor de desarrollo neurotrófico) presentan, por ejemplo, mayor capacidad de autorregulación afectiva [12] y mejor pronóstico de recuperación de su funcionamiento ejecutivo tras sufrir un traumatismo craneoencefálico en combate de guerra [13]. Estos resultados prueban que la configuración genética es influyente, pero no determinante, en la consolidación y en la resistencia de los sistemas cognitivos y afectivos, y que, contra las asunciones clásicas, no sólo existe una fuerte influencia de los genes sobre la conducta, sino también de la conducta sobre los genes.

Fin de los dualismos entre mente y cuerpo, razón y emoción

En las últimas décadas se ha producido un considerable giro de la neurociencia hacia el estudio de las emociones, así como un acercamiento de la NC a la neurociencia afectiva –en un intento de comprender la conexión entre las repercusiones cognitivas y emocionales del daño cerebral–. Hitos fundamentales de este giro fueron las publicaciones de Damasio [14] y Panksepp [15].

Damasio confrontó elegantemente el dualismo cartesiano entre cuerpo y mente y la noción derivada de que las emociones ‘nublan’ el juicio y la razón. De acuerdo con Damasio, las emociones son predisposiciones para la acción evolutivamente conservadas que, por tanto, desempeñan un papel central en la orientación de la conducta en función de una lógica homeostática (orientada a la supervivencia a largo plazo) [14]. Como en los seres humanos la toma de decisiones depende, esencialmente, de la consideración de las posibles consecuencias de las distintas opciones disponibles, Damasio propone que la toma de decisiones es un proceso guiado por seña-

les emocionales que anticipan las consecuencias prospectivas de los distintos cursos de acción disponibles. Como estas señales emocionales se generan en el propio cuerpo, o en estructuras cerebrales especializadas en reconocer y reproducir patrones de activación corporal (p. ej., la ínsula), Damasio definió estas señales emocionales como ‘marcadores somáticos’. Al igual que los contenidos cognitivos, los marcadores afectivos se adquieren y se consolidan a lo largo del desarrollo a través del aprendizaje emocional de experiencias de placer y dolor (procesadas por la amígdala extendida). Cuando se anticipan posibles experiencias similares a éstas (emocionalmente relevantes), las regiones de la corteza prefrontal ventromedial ‘disparan’ estas señales emocionales anticipatorias, que son integradas y reconocidas como ‘familiares’ a la altura de la ínsula (suscitando la aparición de una reacción afectiva subjetiva) e informan a los sistemas de selección de respuesta (estriado, cíngulo) sobre la conveniencia o no de promover distintas decisiones. Cuando estos ‘marcadores somáticos’ no se aprenden correctamente, o bien no se disparan o no se reconocen adecuadamente en el transcurso de una decisión, el curso de acción priorizado será el que permita obtener un refuerzo (positivo o negativo) más inmediato.

Uno de los principales sustentos empíricos del modelo procede de la observación de que, durante los momentos previos a tomar una decisión arriesgada, las respuestas corporales anticipatorias (incrementos en la sudoración) se generan antes de que la persona sea consciente de que esa opción es arriesgada [16]. Más recientemente, se ha demostrado que las diferencias interindividuales asociadas a la sensibilidad interoceptiva (la capacidad de percibir nuestros propios cambios corporales) se relacionan con la capacidad de toma de decisiones; los ‘buenos interoceptores’ toman mejores decisiones que los ‘malos interoceptores’ [17].

La aportación de Panksepp ha sido fundamental en la caracterización de los sistemas motivacionales y emocionales básicos, que se definen como filogenéticamente antiguos (y, por tanto, compartidos con otros mamíferos) y ontogenéticamente fundamentales para garantizar el neurodesarrollo [15]. Una de las aportaciones centrales de este autor fue la reconceptualización del sistema dopaminérgico como un sistema de búsqueda de incentivos relevantes, en lugar de la tradicional noción del sistema de recompensa. Para Panksepp, el sistema mesolímbico dopaminérgico es un vector motivacional, que promueve conductas de exploración y aproximación hacia incentivos relevantes, sostiene la actividad dirigida a metas y promueve cogniciones an-

tipatorias y evoca sentimientos de excitación que regulan el aprendizaje de reforzadores [18]. Una vez más, contra los dualismos clásicos se intrincan los sistemas cognitivos, motivacionales y afectivos, cuya alteración puede relacionarse con trastornos psicopatológicos como las adicciones (por hiperfuncionamiento del sistema), la depresión (por hipofuncionamiento) o la esquizofrenia (por desregulación del sistema: no discierne entre lo relevante y lo irrelevante) [18,19].

Nuevas fronteras de la neuropsicología clínica

Neuropsicología y psicopatología

Los avances en la caracterización neurobiológica de los trastornos psicopatológicos han puesto de manifiesto la relevancia de la neuropsicología en el contexto de la psicopatología, donde se ha postulado la importancia de la interacción entre alteraciones de memoria, procesamiento emocional y control ejecutivo en el origen y el desarrollo de distintos síndromes clínicos [20-22] y trastornos de personalidad [23-25]. Esta convergencia entre ambas disciplinas resulta congruente con la apuesta por la aproximación dimensional que se prevé para el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición* [26], que promueve la medición cuantitativa de dimensiones clínicamente relevantes más allá de cualquier conjunto sindrómico de síntomas. La NC está bien preparada para proporcionar medidas cuantitativas, fiables, válidas y predictivas de dimensiones neuropsicológicas esenciales en distintos trastornos psicopatológicos, como la atención, la memoria, la inhibición –o control de impulsos, la flexibilidad, el procesamiento emocional o la toma de decisiones–.

La convergencia entre las disciplinas también entronca con la necesidad de apostar, de acuerdo con la evidencia científica, por una conceptualización bio(neuro)psicosocial de los trastornos psicopatológicos en función de modelos complejos de interacción entre vulnerabilidad, afrontamiento y estrés. En los últimos años se ha avanzado sustancialmente en el conocimiento sobre los genes que contribuyen a moldear el neurodesarrollo y el funcionamiento cognitivo y afectivo a lo largo del ciclo vital. Por ejemplo, la línea de investigación desarrollada por el grupo de Weinberger y Goldberg en el NIH sobre un polimorfismo funcional en el *locus* Val158Met del gen de la enzima COMT –encargada, entre otras funciones, de la catabolización de la dopamina cortical sobrante– permitió vincular la presencia de uno de los genotipos resultantes con una menor disponibilidad de dopamina en la corteza

prefrontal dorsolateral, peor funcionamiento de la memoria de trabajo y mayor susceptibilidad al desarrollo de esquizofrenia [27]. Este hallazgo mostró que era posible trazar un camino entre los factores de vulnerabilidad genética (tener un determinado genotipo), los factores neuropsicológicos mediadores en el proceso y función (presentar un mejor/peor funcionamiento de una destreza clave para la correcta actualización y organización de la información que proviene de distintas fuentes) y la emergencia de un fenotipo psicopatológico –la esquizofrenia–. Esta investigación contribuyó a la reconceptualización del concepto de ‘endofenotipos’ (procedente del campo de la botánica) dentro del campo de la psicopatología, que se definieron como marcadores intermedios –fuertemente entroncados con la configuración biológica– que contribuyen a pavimentar el irregular camino entre los sustratos genéticos de un trastorno y sus heterogéneas presentaciones y manifestaciones clínicas [28]. De manera más simple, un endofenotipo es una variable medible que ayuda a poner en relación un determinado genotipo con un determinado fenotipo; para que se puedan considerar tales deben cumplir una serie de características:

- El endofenotipo debe estar asociado con el trastorno en la población.
- Es heredable.
- Es relativamente independiente del estado: es decir, está presente en el individuo esté o no activo el trastorno.
- Está presente, aunque en menor grado, en los familiares no afectados de la persona que tiene el trastorno.

Además de en el caso de la memoria de trabajo y la esquizofrenia, varias líneas de investigación han propuesto la relevancia de diversos endofenotipos neuropsicológicos asociados a distintos trastornos; éstos incluyen los déficits de control inhibitorio en el trastorno obsesivo-compulsivo [29] y las adicciones [30], los déficits de flexibilidad cognitiva en los trastornos de la alimentación [31] o los déficits de aprendizaje reverso en el caso de la psicopatía [32].

De lo neurodegenerativo al neurodesarrollo

La NC había sido tradicionalmente una disciplina orientada al estudio de los procesos de envejecimiento, neurodegeneración y pérdida de destrezas y competencias. Sin embargo, en los últimos años –sin descuidar las prioridades de la agenda de las enfermedades neurodegenerativas (p. ej., el impulso científico previsto por la creación de la Fundación Pasqual Maragall en Barcelona: [\[merinternacional.org\]\(http://merinternacional.org\)\)–, la investigación neuropsicológica ha virado con entusiasmo hacia el estudio de los patrones normales y anormales de neurodesarrollo, su asociación con variables temperamentales y de personalidad y sus implicaciones para la adquisición de destrezas y competencias cognitivas y emocionales, así como la salud mental de niños y adolescentes \[33-35\]. Hitos fundamentales en este viraje fueron la gestación del proyecto de caracterización del neurodesarrollo normal entre los 4 y los 21 años, desarrollado por científicos del National Institute of Mental Health y la Universidad de California, en Los Ángeles \(Giedd, Lenroot, Toga o Paus, entre otros\), y la creación del Centro Orygen de Investigación y Clínica para la Salud Adolescente \(<http://rc.oyh.org.au/>\), en Melbourne \(Australia\), orientado a la identificación e intervención temprana sobre marcadores precoces del desarrollo de trastornos psicopatológicos, y dirigido por neuropsicólogos y psicólogos evolutivos de la Universidad de Melbourne \(Allen y Yücel, entre otros\).](http://www.alzhei-</p>
</div>
<div data-bbox=)

Los hallazgos de ambos estudios están contribuyendo a entender el vínculo entre la existencia de ventanas críticas o picos de neurodesarrollo en distintas regiones cerebrales y el mayor riesgo de desarrollar ciertas patologías durante estas ventanas temporales. Los resultados hasta el momento han descrito ratios dimórficas de adquisición de competencias neuropsicológicas en función del sexo [36,37], ratios diferenciales en tamaño y maduración entre estructuras claves del circuito motivacional en función del sexo (la maduración y el tamaño del estriado es mayor en niños, y de la amígdala es mayor en niñas) [38] y un mapa tentativo de las ventanas críticas para el desarrollo de diversas patologías que se ubican en las fronteras de la investigación neuropsicológica, psicopatológica y psicoevolutiva, como el trastorno de atención e hiperactividad, el trastorno obsesivo-compulsivo, los trastornos afectivos, las adicciones o la esquizofrenia [34]. Estos nuevos hallazgos sitúan a la neuropsicología como disciplina bisagra capaz de entender la cronobiología del desarrollo normal y anormal, su asociación con la adquisición (y posible pérdida o demora en el desarrollo) de funciones esenciales para articular las competencias cognitivas y afectivas, y las implicaciones de todo ello sobre las políticas y prácticas educativas, preventivas y de atención temprana en salud.

De los fármacos ‘sucios’ a los potenciadores cognitivos y afectivos

Los avances de la industria farmacéutica (y, en menor medida, la industria alimentaria) han propicia-

do un vuelco en las necesidades de medición de las repercusiones neuropsicológicas asociadas al uso de psicofármacos y suplementos. Tradicionalmente, la neuropsicología se ha encargado de estimar los efectos deletéreos que diversas familias de psicofármacos (p. ej., los neurolépticos) tenían sobre la cognición, la motivación, la emoción o el rendimiento psicomotor. En cambio, en los últimos años se ha desarrollado un amplio espectro de fármacos psicoactivos con potenciales efectos beneficiosos para el funcionamiento cognitivo y emocional, entre los que podemos citar potenciadores cognitivos como la atomoxetina, el metilfenidato o el modafinilo [39,40], o coadyuvantes del procesamiento emocional y la empatía, como las hormonas oxitocina [41] –aplicación intranasal en niños con autismo– o eritropoyetina [42] –en individuos con depresión–. El uso de estos potenciadores se ha estimado viable en patologías como la enfermedad de Alzheimer [43], el daño cerebral adquirido [44], la esquizofrenia [45] o las adicciones [46], pero sus repercusiones neuropsicológicas a medio y largo plazo están aún por desvelar. Asimismo, han surgido opiniones de expertos reclamando una respuesta, desde la neurociencia, a la demanda social de ‘enriquecedores cognitivos’, así como una regulación del uso de estos potenciadores entre población sana [47].

Una nueva frontera que enlaza las líneas de neurodesarrollo y potenciación cognitiva es la de la administración de suplementos alimenticios (p. ej., hierro, ácido fólico o ácido docosahexanoico) en madres embarazadas, con objeto de fomentar el neurodesarrollo pre y posnatal de los niños. Estas investigaciones están aún en sus inicios, con resultados por el momento modestos [48,49].

Conclusiones: nuevos objetivos científicos y nuevos campos de aplicación de la neuropsicología clínica

En este apartado detallamos los principales objetivos de investigación y aplicaciones profesionales que se derivan de la ruptura de los viejos dualismos y la apertura de las nuevas fronteras científicas de la NC.

Nuevos objetivos de investigación

- Fomentar la investigación bio(neuro)psicosocial (interacción entre genes, endofenotipos, estresores y estilos de afrontamiento) y transdimensional (interacciones entre cognición y emoción) del papel de las funciones neuropsicológicas en

el desarrollo de patologías neurológicas y psiquiátricas, la resiliencia a éstas y la capacidad de recuperarse satisfactoriamente de éstas a través del ciclo vital. El ejemplo paradigmático es el estudio de Krueger et al [13], que establece una asociación epigenética entre la capacidad de recuperación del control ejecutivo tras un daño cerebral ocurrido en condiciones emocionalmente traumáticas y la presencia del genotipo funcional (*met/met*) de un gen (el *BDNF*) responsable de la maduración cerebral de los circuitos inhibitorios del hemisferio derecho a partir de las conexiones afectivas tempranas entre el niño y la madre.

- Avanzar en el desarrollo de instrumentos de evaluación de rendimiento y rehabilitación de funciones neuropsicológicas que dependen de la fluida conexión entre el desempeño de las funciones cognitivas superiores y el *feedback* emocional procedente del cuerpo. Serían objetivos propios de la evaluación neuropsicológica los relacionados con el desarrollo de técnicas de evaluación fiables, válidas y predictivas (en términos de valor predictivo positivo y negativo) de los procesos emocionales básicos (como la sensibilidad interoceptiva) y complejos –o interactivos con los procesos cognitivos superiores (como la influencia de la experiencia emocional sobre la capacidad empática, la cognición social, la toma de decisiones o el juicio moral)–, y su aplicación a patologías como los trastornos de la alimentación (donde la sensibilidad interoceptiva está marcadamente alterada), los trastornos del espectro autista, la psicopatía o el daño cerebral adquirido. En cuanto a la rehabilitación neuropsicológica, debe esforzarse por integrar técnicas que potencian la percepción y la conciencia sobre los patrones de reactividad emocional para ayudar a guiar la conducta dirigida a metas. La incorporación de técnicas de entrenamiento en ‘atención plena’ dirigida al escaneo interoceptivo (p. ej., el *mindfulness*), o el uso de ayudas externas que registren de manera continua el *feedback* corporal (p. ej., ActiHeart, que registra continuamente la actividad cardíaca), en combinación con registros visuales (p. ej., de SenseCam) que luego pueden recuperarse y usarse como fuente de *feedback* terapéutico (incorporando un fuerte sentido de subjetividad), son líneas de investigación prometedoras en este ámbito.
- Fomentar la investigación en endofenotipos neuropsicológicos que favorezcan la identificación temprana y potencial prevención o intervención selectiva sobre estos factores predisponentes del

desarrollo de trastornos médicos (p. ej., obesidad), psicopatológicos (p. ej., esquizofrenia) o neurológicos (p. ej., enfermedad de Parkinson).

- Abordar el estudio del neurodesarrollo normal y anormal en la infancia y la adolescencia, así como sus implicaciones para el diseño de currículos educativos y políticas sociales y de salud.
- Diseñar, implementar y evaluar ensayos clínicos dirigidos a evaluar de una manera rigurosa la seguridad y los efectos potenciadores sobre la cognición y la emoción de nuevas familias de psicofármacos u otras intervenciones (p. ej., estimulación cerebral profunda o estimulación magnética transcraneal).

Nuevos ámbitos profesionales

En función de los avances científicos logrados y esperables en un futuro próximo, surgen nuevos ámbitos de ejercicio profesional. Éstos incluyen:

- Implantar el trabajo del neuropsicólogo clínico en la evaluación e intervención con trastornos psicopatológicos como las adicciones, el trastorno obsesivo-compulsivo, los trastornos de la alimentación o el trastorno bipolar, donde las repercusiones neuropsicológicas de la disfunción cuerpo-cerebro demandan el empleo de técnicas y habilidades profesionales en las que es especialista.
- Implantar el trabajo del neuropsicólogo clínico en el ámbito educativo, que representa el contexto más propicio para la evaluación y detección temprana de demoras en la adquisición de competencias cognitivas o afectivas, o la presencia de marcadores tempranos del desarrollo de trastornos del neurodesarrollo o psicopatologías.
- Incluir el trabajo del neuropsicólogo clínico especializado en investigación en equipos interdisciplinarios dedicados a la caracterización bio(neuro)psicosocial de la emergencia y el desarrollo de trastornos psicopatológicos, médicos y neurológicos.
- Asumir una posición científicamente fundamentada y rigurosa en la evaluación y el asesoramiento sobre las consideraciones clínicas y bioéticas derivadas del uso de psicofármacos potenciadores (u otras intervenciones invasivas y no invasivas sobre el cerebro) en relación con las instituciones y empresas promotoras de estas intervenciones y con la comunidad y la salud pública de manera global.
- Asumir una posición científicamente fundamentada y rigurosa en el asesoramiento legal sobre las implicaciones jurídicas de los nuevos conocimientos neurocientíficos.

Bibliografía

1. Bilder RM. Neuropsychology 3.0: evidence-based science and practice. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17: 7-13.
2. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press; 2004.
3. Tirapu J, Maestú F, González-Márquez J, Ríos-Lago M, Ruiz MJ. Visión histórica y concepto de neuropsicología. In Tirapu J, Ríos-Lago M, Maestú F, eds. *Manual de neuropsicología*. Barcelona: Viguera; 2008. p. 1-32.
4. Pérez-García M, Puente A, Vilar-López R. Definición conceptual y profesional de neuropsicología clínica. In Pérez-García M, ed. *Manual de neuropsicología clínica*. Madrid: Pirámide; 2009. p. 19-29.
5. Tirapu-Ustárrroz J. ¿Para qué sirve el cerebro?: manual para principiantes. Bilbao: Desclée de Brouwer; 2008.
6. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386-89.
7. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005; 8: 828-34.
8. Hariri AR, Holmes A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 182-91.
9. Ebstein RP. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 427-45.
10. Miller G. Epigenetics. A role for epigenetics in cognition. *Science* 2010; 329: 27.
11. Champagne FA, Curley JP. Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 593-600.
12. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Goldman AL, Verchinski BA, Chen G, Kolachana BS, et al. Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 709-16.
13. Krueger F, Pardini M, Huey ED, Raymond V, Solomon J, Lipsky RH, et al. The role of the Met66 brain-derived neurotrophic factor allele in the recovery of executive functioning after combat-related traumatic brain injury. *J Neurosci* 2011; 31: 598-606.
14. Damasio A. *El error de Descartes: la emoción, la razón y el cerebro humano*. Barcelona: Crítica; 1996.
15. Panksepp J. *Affective neuroscience*. Oxford: Oxford University Press; 1998.
16. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 1997; 275: 1293-5.
17. Dunn BD, Galton HC, Morgan R, Evans D, Oliver C, Meyer M, et al. Listening to your heart. How interoception shapes emotion experience and intuitive decision making. *Psychol Sci* 2010; 21: 1835-44.
18. Alcaro A, Panksepp J. The SEEKING mind: primal neuro-affective substrates for appetitive incentive states and their pathological dynamics in addictions and depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 1805-20.
19. Grace AA. Dopamine system dysregulation by the ventral subiculum as the common pathophysiological basis for schizophrenia psychosis, psychostimulant abuse, and stress. *Neurotox Res* 2010; 18: 367-76.
20. Aupperle RL, Melrose AJ, Stein MB, Paulus MP. Executive function and PTSD: disengaging from trauma. *Neuropharmacology* 2011; Feb 22. [Epub ahead of print].
21. Banich MT, Mackiewicz KL, Depue BE, Whitmer AJ, Miller GA, Heller W. Cognitive control mechanisms, emotion and memory: a neural perspective with implications for psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 613-30.
22. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-IV criteria and beyond. *Schizophr Bull* 2010; 36: 36-42.

23. Blair RJ. The amygdala and ventromedial prefrontal cortex: functional contributions and dysfunction in psychopathy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 12: 2557-65.
24. Domes G, Schulze L, Herpertz SC. Emotion recognition in borderline personality disorder: a review of the literature. *J Pers Dis* 2009; 23: 6-19.
25. Haaland VO, Esperaas L, Landrø NI. Selective deficit in executive functioning among patients with borderline personality disorder. *Psychol Med* 2009; 39: 1733-43.
26. Helzer JE, Bucholz KK, Gossop M. A dimensional option for the diagnosis of substance dependence in DSM-V. *Int J Methods Psychiatr Res* 2007; 16 (Suppl 1): S24-S33.
27. Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS, et al. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 889-96.
28. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-45.
29. Menzies L, Achard S, Chamberlain SR, Fineberg N, Chen CH, Del Campo N, et al. Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain* 2007; 130: 3223-36.
30. Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 777-810.
31. Tenconi E, Santonastaso P, Degortes D, Bosello R, Tittton F, Mapelli D, et al. Set-shifting abilities, central coherence, and handedness in anorexia nervosa patients, their unaffected siblings and healthy controls: exploring putative endophenotypes. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 813-23.
32. Blair RJ, Colledge E, Mitchell DG. Somatic markers and response reversal: is there orbitofrontal cortex dysfunction in boys with psychopathic tendencies? *J Abnorm Child Psychol* 2006; 29: 499-511.
33. Davey CG, Yücel M, Allen NB. The emergence of depression in adolescence: development of the prefrontal cortex and the representation of reward. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1-19.
34. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 947-57.
35. Whittle S, Yücel M, Fornito A, Barrett A, Wood SJ, Lubman DI, et al. Neuroanatomical correlates of temperament in early adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 682-93.
36. Waber DP, De Moor C, Forbes PW, Almli CR, Botteron KN, Leonard G, et al. The NIH MRI study of normal brain development: performance of a population based sample of healthy children aged 6 to 18 years on a neuropsychological battery. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 729-46.
37. Whittle S, Yücel M, Yap MB, Allen NB. Sex differences in the neural correlates of emotion: Evidence from neuroimaging. *Biol Psychol* 2011; 87: 319-33.
38. Lenroot RK, Giedd JN. Sex differences in the adolescent brain. *Brain Cogn* 2010; 72: 46-55.
39. Farah MJ, Illes J, Cook-Deegan R, Gardner H, Kandel E, King P, et al. Neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do? *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 421-5.
40. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1477-502.
41. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 692-4.
42. Miskowiak KW, Favarone E, Hafizi S, Inkster B, Goodwin GM, Cowen PJ, et al. Effects of erythropoietin on emotional processing biases in patients with major depression: an exploratory fMRI study. *Psychopharmacology* 2009; 207: 133-42.
43. Cappell J, Herrmann N, Cornish S, Lancôt KL. The pharmacoeconomics of cognitive enhancers in moderate to severe Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2010; 24: 909-27.
44. Barch DM. Pharmacological strategies for enhancing cognition in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 2010; 4: 43-96.
45. Liepert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 639-43.
46. Sofuoglu M. Cognitive enhancement as a pharmacotherapy target for stimulant addiction. *Addiction* 2010; 105: 38-48.
47. Greely H, Sahakian B, Harris J, Kessler RC, Gazzaniga M, Campbell P, et al. Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature* 2008; 456: 702-5.
48. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1675-83.
49. Szajewska H, Ruszczyński M, Chmielewska A. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutrition* 2010; 91: 1684-90.

Clinical neuropsychology in perspective: future challenges based on current developments

Introduction. New lines of translational, interdisciplinary research are emerging among different fields of the neurosciences, which often point at clinical neuropsychology as the hinge discipline capable of linking the basic findings with their clinical implications and thereby endow them with some meaning for phenomenological experience.

Aim. To establish the great lines of progress made in the fields of neuroscience and neuropsychology in recent years, so as to be able to foresee the strategic lines and priorities of neuroscience in the near future.

Development. To achieve this aim, the first step will be to identify the changes of paradigm that have taken place in the areas of neuroscience and psychology in the last two decades. The next step will be to propose new topics and fields of application that these changes in paradigm offer and demand from neuroscience.

Conclusions. The false dichotomies of genes versus environment, mind versus brain, and reason versus emotion are considered, as are the new applications of neuropsychology to the understanding of psychopathological disorders, from the neurodegenerative to neurodevelopment, from 'dirty' drugs to cognitive and affective enhancers.

Key words. Brain-mind. Gene-environment. Neurodevelopment. Neuroscience. Psychopathology. Reason-emotion.