

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

BIOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO - 090

Profesor Asociado Regular Dr. Rubén N. Muzio

TEÓRICO

**“Bases neurales de algunas patologías
mentales”**

Dr. Rubén N. Muzio

2017

BIOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO

Teórico – Bases neurales de algunas patologías mentales

Dr. Rubén N. Muzio

(Adaptación libre extraída del Capítulo 15 del Libro Psicología Fisiológica. 2004. Rosenzweig, M. R. & Leiman, A. I. 2da. Ed. McGraw-Hill, España)

INTRODUCCIÓN

El ruido de unos pasos inesperados en el misterioso silencio de la noche tiende a provocarnos miedo. Pero el sonido de la música que nos gusta o la voz de alguien a quien amamos suele evocar sentimientos de afecto. En algunas personas los sentimientos y emociones pueden verse ampliamente exagerados; por ejemplo, los miedos pueden convertirse en paralizantes ataques de ansiedad y pánico. Cada año el 20% de la población sufre alteraciones emocionales severas de uno u otro tipo. Este sorprendente cuadro aparece en una reciente revisión del estado de salud mental en los Estados Unidos. Ninguna descripción de nuestra conducta está completa sin la consideración de los múltiples eventos cotidianos que implican sentimientos de uno u otro tipo.

El estudio psicobiológico de las emociones ha progresado en varias direcciones. Un área tradicional se centra en las respuestas corporales durante los estados emocionales, especialmente en la expresión facial y en respuestas viscerales como los cambios en la frecuencia cardíaca. Este campo se extiende a los trastornos por activación inadecuada relacionados con el estrés; que aparecen en algunas alteraciones de la salud. El estudio de los mecanismos encefálicos relacionados con los estados emocionales ha enfatizado especialmente la agresión, por su importancia para la existencia humana y porque su falta de sutileza hace relativamente fácil el examinarla experimentalmente. El tema de las emociones se identifica también fuertemente con numerosos aspectos de los trastornos mentales ya que profundos cambios emocionales se encuentran entre las características más destacadas de muchas de estas condiciones. Nuestra discusión en este tema se centrará en estas áreas principales.

EMOCIONES

¿Qué son las emociones?

El mundo de la emoción es bastante complejo; incluye un amplio rango de conductas observables, sentimientos expresados, y cambios en estados corporales.

Es indudable que la diversidad de significados de la palabra emoción ha hecho que el tema sea difícil de estudiar. Además, para muchos de nosotros estos estados son muy personales, difíciles de definir, describir o identificar excepto en las instancias más obvias. Incluso los estados emocionales simples parecen mucho más complejos que estados relacionados con otras condiciones, como el hambre o la sed. Las cosas se vuelven mucho más enigmáticas cuando intentamos describir la emoción en animales. El gato que bufa ¿está asustado, enfadado o tal vez disfrutando la experiencia de atormentar a otro gato o a su solícito pero aprensivo dueño?

Tres aspectos diferentes de las emociones

En la literatura psicobiológica se evidencian al menos tres aspectos de la palabra emoción:

1. Emoción como un sentimiento subjetivo privado. Los humanos pueden referir un extraordinario abanico de estados, que dicen «sentir» o experimentar. A veces estas referencias se acompañan de signos obvios de placer o dolor. Pero frecuentemente estas manifestaciones de experiencia subjetiva carecen de indicadores evidentes.
2. Emoción como una expresión o manifestación de respuestas somáticas y autónomas específicas (como un estado de activación fisiológica). Este énfasis sugiere que los estados emocionales pueden definirse por constelaciones características de respuestas corporales. Específicamente, estas respuestas implican órganos viscerales inervados autónomamente, como el corazón, el estómago y los intestinos. Son provocadas presumiblemente por estímulos también característicos, aunque no están definidos con precisión los atributos que hacen «emocional» a un estímulo. Tomando este segundo significado, podemos examinar la emoción tanto en animales como en seres humanos.
3. Emoción como un tipo de acciones comúnmente consideradas «emocionales», como defenderse o atacar en respuesta a una amenaza. Este aspecto de la emoción es especialmente relevante en la óptica de Darwin de los papeles funcionales de la emoción. Sugirió que las emociones tienen una importante función de supervivencia porque ayudan a generar reacciones apropiadas a las «emergencias» producidas en el entorno, como la súbita aparición de un depredador. En algunos casos las emociones no evocan un acto completo como el ataque o la defensa pero indican posibles acciones futuras; esto es especialmente evidente en los gestos o manifestaciones emotivas.

Categorías psicológicas de la emoción

Una pregunta permanente en el estudio de las emociones humanas es si existe un conjunto interno básico de emociones subyacentes a los más variados y delicados matices de nuestro mundo de sentimientos. Desde una perspectiva biológica, una de las razones del interés de esta cuestión es la esperanza de que pueda haber sistemas encefálicos diferenciados relacionados con partes de este conjunto interno. El debate sobre esta cuestión no ha sido escaso. Wilhelm Wundt, el gran psicólogo del siglo diecinueve, presentó la perspectiva de que existen tres dimensiones básicas: agradable-desagradable, tensión-liberación y excitación-relajación. Esta lista se ha hecho más compleja al pasar el tiempo. Recientemente Plutchik (1985) especuló que existen ocho emociones básicas agrupadas en cuatro pares de opuestos: 1) alegría versus tristeza, 2) aprobación versus disgusto, 3) cólera versus miedo y 4) sorpresa versus anticipación. Propone que las demás emociones se derivan de combinaciones de este abanico básico, que considera bastante similar en todas las sociedades humanas. Según esta óptica, la diversidad emocional también proviene de que tanto las emociones esenciales como sus combinaciones pueden producirse con diferentes niveles de intensidad. Se requieren más investigaciones sobre la estructura de las emociones en humanos para desarrollar análisis biológicos adicionales.

Mecanismos encefálicos y emoción

¿Existen circuitos neurales específicos para emociones, localizados en regiones concretas del encéfalo? Esta cuestión ha sido analizada en estudios sobre lesiones localizadas o estimulación eléctrica del cerebro. Los enfoques neurofarmacológicos han intentado determinar el papel de transmisores específicos en emociones determinadas. Los estudios sobre lesiones cerebrales basándose en observaciones clínicas en humanos o en lesiones experimentales en animales se han centrado en algunos dramáticos síndromes de cambio emocional, como el amansamiento de los monos tras lesiones del lóbulo temporal. Las técnicas de estimulación cerebral han generado mapas cerebrales para varias respuestas emocionales, especialmente las que implican agresión. En esta sección revisaremos ambos tipos de estudios y sus resultados.

Lesiones cerebrales y emoción

Numerosos trabajos han explorado los mecanismos encefálicos de la emoción investigando los efectos sobre la conducta de la destrucción de regiones cerebrales. Estos estudios incluyen tanto investigaciones clínicas como experimentos quirúrgicos con sujetos animales.

Rabia decorticada. La ablación de la neocorteza supone la primera demostración experimental sobre mecanismos encefálicos y emoción. Al principio de este siglo, se vio que los perros decorticados respondían al manejo rutinario con rabia intensa y súbita (denominada a veces “falsa rabia”; en inglés, *sham rage*) porque carecía de un ataque bien dirigido. El manejo cotidiano provocaba gruñidos y ladridos, y esta conducta incluía además intensas respuestas viscerales. Es indudable que las conductas emocionales de este tipo están organizadas a nivel subcortical, y estas observaciones sugieren que la corteza cerebral proporciona un control inhibitorio de la respuesta emocional.

Síndrome de Klüver-Bucy. Los estudios sobre mecanismos encefálicos y emoción experimentaron un avance gracias al trabajo de Klüver y Bucy (1938), que describieron un síndrome inusual en primates que habían sufrido cirugía en el lóbulo temporal. En el curso de estudios relacionados con los mecanismos corticales en la percepción, extirparon grandes porciones del lóbulo temporal de monos. En el postoperatorio se evidenció un dramático cuadro de cambio conductual en estos animales. El síndrome se caracterizaba por un extraordinario efecto de amansamiento. Animales que eran salvajes y temían a los humanos antes de la operación se convirtieron en mansos y dóciles, y no mostraban miedo ni agresión. Además, parecían dejar de percibir el sentido de muchos objetos, como indicaba la ingestión de objetos no comestibles. Se describió frecuente conducta de monta e hipersexualidad. Las lesiones restringidas a la corteza cerebral no producen estos resultados, que implican regiones más profundas del lóbulo temporal, como zonas del sistema límbico. Estas observaciones constituyeron el primer paso para los posteriores intentos de comprender el papel de las estructuras subcorticales en la emoción.

Modelos cerebrales de la emoción

Los estudios de lesiones cerebrales y emoción han dado lugar a varios modelos anatómicos de circuitos cerebrales que median conductas emocionales. En

esta sección presentaremos dos ejemplos de modelos que intentan sintetizar numerosos hallazgos empíricos.

Circuito de Papez de la emoción. Los conocimientos sobre anatomía cerebral y emoción derivan de fuentes experimentales y clínicas. En 1937, James W. Papez, un neuropatólogo, propuso un circuito neural para las emociones. Papez elaboró su propuesta a partir de autopsias cerebrales de personas con alteraciones emocionales, incluyendo pacientes psiquiátricos. También estudió encéfalos de animales, como perros con rabia. Señaló los lugares de destrucción cerebral en estos casos y concluyó que la destrucción necesaria y suficiente asociada con alteración de los sentimientos emocionales implicaba un conjunto de vías interconectadas en el sistema límbico. Según este modelo de circuito, las expresiones emocionales implican control hipotalámico de los órganos viscerales, y los sentimientos surgen de conexiones a un circuito que incluye al hipotálamo, a los cuerpos mamilares, al núcleo anterior talámico y a la corteza cingular. La Figura 1 muestra con flechas la progresión de la actividad en este circuito, de acuerdo a lo que hipotetizó Papez.

El circuito propuesto por Papez ha originado numerosos trabajos experimentales. Cada elemento del circuito ha sido lesionado o estimulado eléctricamente para determinar su relación con el procesamiento emocional. La agresión en particular ha sido el tema de muchos estudios sobre el circuito de Papez por su importancia en los asuntos humanos y por la facilidad con que puede observarse en los animales. Estos estudios han expandido la complejidad de la circuitería cerebral, añadiendo funciones para otras estructuras del sistema límbico, como la amígdala y el área septal.

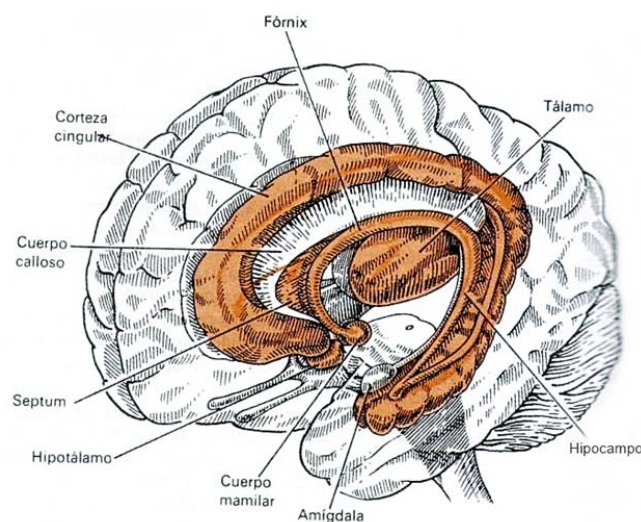


Figura 1. Circuito de Papez de la emoción.

Estimulación eléctrica del cerebro y emoción

Otra productiva aproximación a la neuroanatomía de la emoción supone estimular eléctricamente zonas cerebrales de animales vigiles, en libertad de movimiento, y constatar los efectos sobre su conducta. Esta estimulación puede producir efectos reforzadores o aversivos, o también puede generar secuencias de conducta emocional.

Estimulación cerebral y refuerzo positivo. En 1954, los psicólogos James Old y Peter Milner refirieron un notable hallazgo experimental. Vieron que las ratas podían aprender a apretar una palanca cuando la recompensa o refuerzo era una breve descarga de estimulación eléctrica en el área septal del sistema límbico. Otra forma de describir este fenómeno es «autoestimulación» cerebral. Heath (1972) refiere que los pacientes que han recibido estimulación eléctrica en esta región perciben una sensación de placer o cordialidad, y que en algunos casos la estimulación de esta región provoca excitación sexual.

El informe de Olds y Milner (1954) es uno de esos escasos descubrimientos científicos que inauguran un nuevo campo; numerosos investigadores han empleado técnicas de autoestimulación del cerebro. Se ha investigado la distribución de las zonas encefálicas que provocan respuestas de autoestimulación. Estos estudios aportan una representación de los circuitos del refuerzo positivo (Figura 2). Otros estudios han analizado las semejanzas y diferencias entre las respuestas positivas generadas por la estimulación cerebral y las provocadas por otras situaciones reforzantes, como la presentación de comida a un animal hambriento o de agua a un animal sediento. Tal vez la estimulación eléctrica actúa sobre los circuitos que median estos refuerzos más habituales. Investigaciones bastante recientes se han dirigido a los aspectos neuroquímicos, realizando muchos esfuerzos para identificar los transmisores relevantes en las vías cerebrales que median la conducta de autoestimulación. El trabajo en este campo puede tener una particular importancia para comprender el impacto de muchos fármacos en las respuestas emocionales humanas.

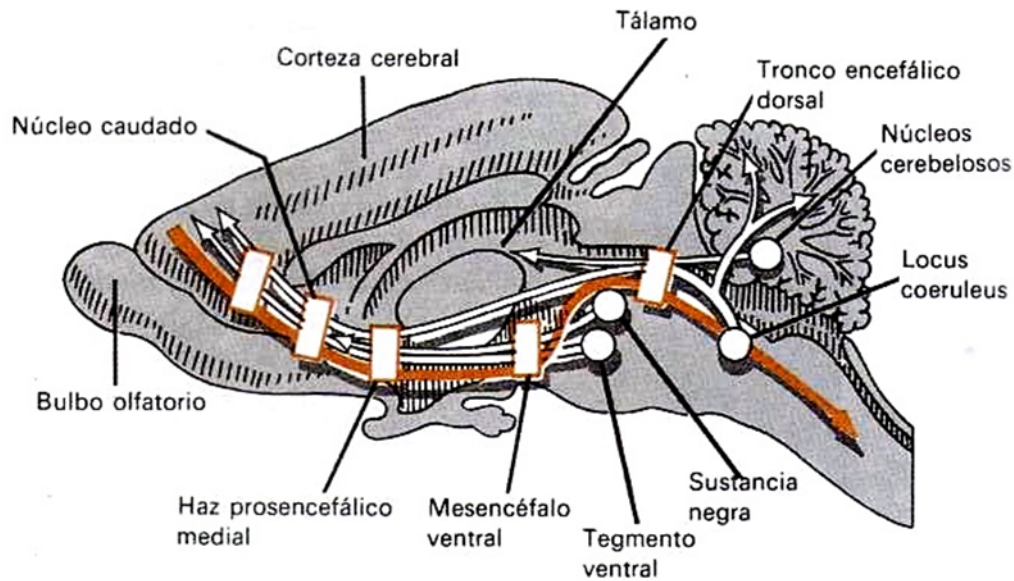


Figura 2. Distribución de las zonas de refuerzo en el encéfalo de la rata.

La autoestimulación no es una respuesta específica de los cerebros de rata. Puede verse en diversos mamíferos como gatos, perros, monos y humanos. Sin embargo, ha sido estudiada más extensamente en ratas. En estos animales la autoestimulación conseguida por apretar una palanca puede mantenerse durante horas; la respuesta de las ratas varía según los valores de la corriente eléctrica y las zonas cerebrales estimuladas. Estudios iniciales comparando autoestimulación con condiciones que implican refuerzos naturales, como comida o agua, parecían revelar diferencias significativas en las propiedades del refuerzo. Por ejemplo, la conducta reforzada por estimulación cerebral directa de regiones autoestimuladas se extingue súbitamente (es decir, tan pronto como se interrumpe la estimulación eléctrica, cesa la presión sobre la palanca). Sin embargo, estudios más recientes que comparan directamente las respuestas ante comida, agua y estimulación eléctrica, muestran características similares en todas las condiciones empleadas para reforzar (revisado en M. E. Olds y Fobes, 1981).

La autoestimulación se obtiene con estimulación eléctrica de muchas zonas subcorticales y unas pocas regiones frontales. Sin embargo, la estimulación cortical en la mayoría de las zonas carece de propiedades de refuerzo positivo. La concentración de lugares positivos se produce en el hipotálamo, aunque estas zonas se extienden también hasta el tronco del encéfalo. Un largo tracto que asciende desde el mesencéfalo hasta el hipotálamo (el haz prosencefálico medial) contiene numerosas zonas que provocan intensa conducta de autoestimulación. Este haz de axones se caracteriza por la amplitud de sus orígenes y por el extenso conjunto de

regiones encefálicas en las que pueden hallarse terminales de estos axones. La disposición anatómica de las zonas de autoestimulación parece similar en animales diferentes, aunque las zonas positivas se extienden más extensamente en el cerebro de la rata que en el del gato. Más recientemente se han comparado los mapas de zonas de autoestimulación con los de varios neurotransmisores. Una controvertida idea surgida de la observación de estos mapas es que la dopamina es el transmisor para los circuitos del refuerzo (por ejemplo, Wise, 1982). Por otra parte, Gallistel et al. (1985) no pudieron demostrarlo usando una técnica de marcaje metabólico con 2-desoxiglucosa. Señalaron que el mapa de los circuitos de autoestimulación activados por estimulación del haz prosencefálico medial no coincide con un mapa más extenso de los sistemas dopaminérgicos activados por estimulación de la sustancia negra. Pero esto puede significar sólo que determinadas fibras y zonas dopaminérgicas se dedican a funciones diferentes del refuerzo. En una gran revisión de la extensa investigación sobre los mecanismos cerebrales del refuerzo, Wise y Rompre (1989) llegan a las dos conclusiones siguientes:

1. La dopamina desempeña un papel importante en los efectos reforzantes de la estimulación de muchas regiones cerebrales, pero no está implicada en los efectos reforzantes de estimular la corteza frontal o el núcleo accumbens; estos últimos efectos dependen de otro/s transmisor/es.
2. Los sistemas dopaminérgicos desempeñan probablemente una función bastante general en motivación y movimiento, función que es esencial para el refuerzo, así como para otros aspectos de la motivación.

Mapas de respuestas emocionales generadas eléctricamente

La estimulación eléctrica de los encéfalos de gatos y monos despiertos y alertas con electrodos implantados ha proporcionado mapas de la distribución de las respuestas emocionales. Esta investigación ha enfatizado especialmente la relevancia de zonas del sistema límbico y se ha centrado especialmente en la agresión (que describiremos en breve). En la Figura 3 se presenta un ejemplo de la integración de las respuestas conductuales y autónomas provocadas por la estimulación hipotalámica, tomado del estudio de Kaada (1967). Estos mapas muestran que componentes aislados de las respuestas tanto autónomas como viscerales están representados en zonas específicas del sistema límbico y de las regiones hipotalámicas. La estimulación de la corteza cerebral no ha generado ningún tipo de respuesta emocional.

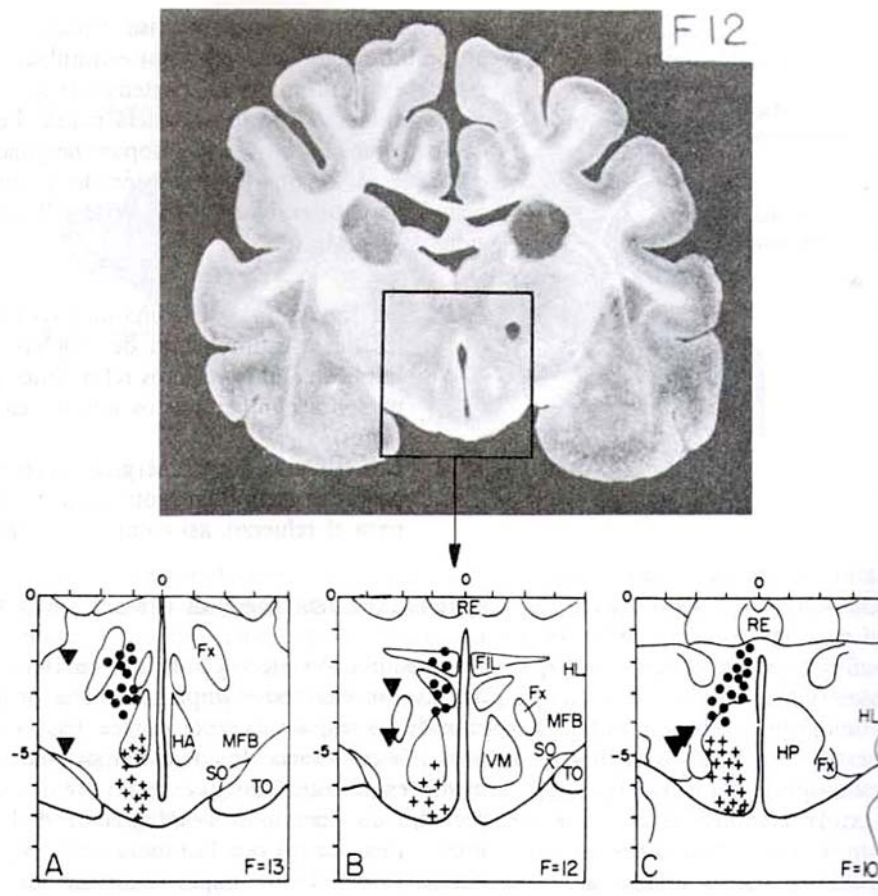


Figura 3. Distribución de las zonas hipotalámicas que al ser eléctricamente elicitadas respuestas defensivas: escape y ataque y/o muerte de la presa (+, defensa; •, escape; ▼, muerte de la presa). Se presentan tres secciones diferentes del hipotálamo. A es la más anterior (FIL, núcleo filiforme; FX, fórnix; HA, hipotálamo anterior; HL, hipotálamo lateral; MFB, haz medial del cerebro anterior; SO, núcleo supraóptico; TO, tracto óptico; VM, núcleo ventromedial). Adaptado de Kaada (1967).

Psicobiología de la agresión

La violencia, la agresión y el homicidio imponen elevados tributos en muchas sociedades humanas; por ejemplo, el homicidio supone la principal causa de muerte de adultos jóvenes en los Estados Unidos. Numerosas aproximaciones diferentes a la agresión han investigado su dimensión psicológica, antropológica y biológica. La combinación de estos esfuerzos ha clarificado muchos aspectos de la agresión en relación con sus bases biológicas en mecanismos hormonales y neurofisiológicos. En esta sección examinaremos los resultados de estos estudios.

¿Qué es la agresión?

Todos conocemos la agresión. Pero una consideración más detenida sugiere que este término tan familiar se aplica con significados muy diferentes. En su uso habitual, agresión define un estado emocional que en muchos humanos consiste en sentimientos de odio y deseo de infligir daño. Esta perspectiva presenta a la agresión como un poderoso sentimiento interno. Sin embargo, cuando contemplamos la agresión como una respuesta manifiesta (conducta visible que

implica destrucción real o pretendida de otro organismo) advertimos varias formas diferentes.

La conducta de ataque de un animal dirigida a una presa natural es considerada por algunos como agresión depredadora. Sin embargo, Glickman (1977) ha argumentado que es más adecuado designar a esta conducta como conducta de alimentación. La agresión entre machos de la misma especie se halla en prácticamente todos los vertebrados. Su relevancia para los humanos podría expresarse en el hecho de que la razón entre hombres y mujeres arrestados por asesinato en los Estados Unidos es de 5:1, con dominancia del grupo de 14-24 años. Además, la conducta agresiva entre muchachos, en contraste con la de las chicas, surge bastante pronto en forma de conducta de juego vigorosa y destructiva. La agresión maternal aparece en algunos animales y alcanza una forma extrema en el canibalismo de las madres en los roedores. La agresión inducida por el miedo se aprecia en animales acorralados e incapaces de escapar. Algunas formas de agresión suponen un componente de la conducta sexual. Y por último, una forma de agresión se conoce como agresión irritable; emerge de la frustración o el dolor y frecuentemente posee la cualidad descrita como rabia incontrolable.

Hormonas y agresión

Las hormonas sexuales desempeñan un papel determinante en algunas formas de conducta agresiva, especialmente en la que aparece en encuentros sociales entre machos. Esta asociación se ha hallado en varios tipos de experimentos. Un conjunto de datos relaciona niveles de andrógenos circulantes con diferentes medidas de la conducta agresiva. La variación hormonal en un grupo de animales surge de procesos de maduración o de cambios circadianos estacionales. Con el advenimiento de la madurez sexual, la agresión entre machos se incrementa notablemente en muchas especies. McKinney y Desjardins (1972) han mostrado en ratones cambios en la agresividad que comienzan en la pubertad. Los ratones inmaduros tratados con andrógenos presentan incremento en la agresividad. En muchas especies se producen cambios estacionales en testosterona, y los incrementos en el tamaño de los testículos parecen relacionados con aumento de la agresividad en animales tan distintos como aves y primates.

Otra línea de evidencia de la relación entre hormonas y agresividad proviene de observaciones sobre los efectos conductuales de la castración. Las reducciones en el nivel de andrógenos circulantes así producidas suelen asociarse con una profunda reducción en la conducta agresiva entre machos. La restitución de

testosterona mediante una inyección en animales castrados incrementa en ratones la conducta de lucha de modo relacionado con la dosis (Figura 4).

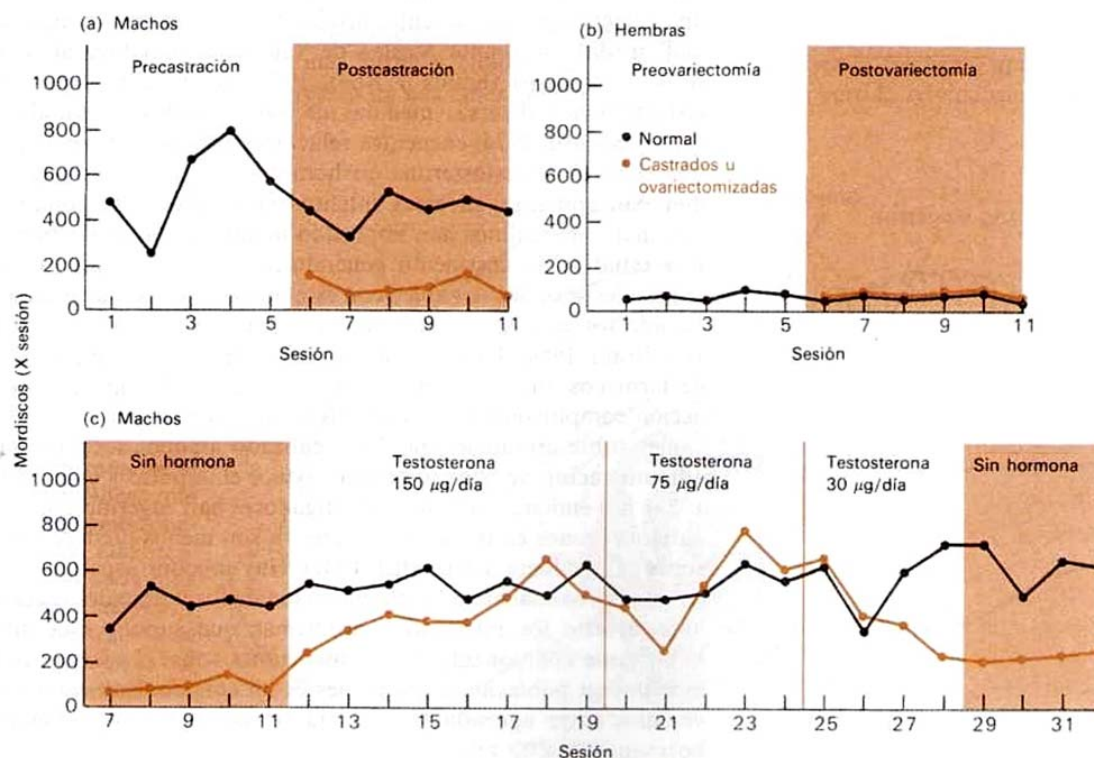


Figura 4. Efectos de los andrógenos en la conducta agresiva de los ratones. Durante cada sesión, se contabiliza el número de mordiscos a un objeto inanimado. (a) Conducta masculina antes y después de la castración, (b) Conducta femenina antes y después de la extirpación de los ovarios, (c) Efectos de la restitución hormonal sobre la conducta de ataque a machos castrados. La testosterona restablece la conducta agresiva en machos castrados. (De Wagner, Beauving y Hutchinson, 1980.)

La conducta agresiva de los mamíferos hembra también puede depender de las hormonas reproductoras. Aunque la opinión predominante entre los investigadores es que en la mayoría de especies de mamíferos los machos son el sexo más agresivo, existen ejemplos en los que este dimorfismo no es tan evidente (Floody, 1983). Por ejemplo, en las hienas manchadas las hembras son de mayor tamaño y gobiernan un clan de más de 80 miembros (Kruuk, 1972). Además, observaciones sobre agresión en encuentros intersexuales sugieren que las hembras pueden especializarse en tipos de agresión diferentes los de los machos. Por ejemplo, la conducta agresiva de las hembras particularmente evidente en la defensa del territorio y en la selección del compañero sexual, mientras que la agresión masculina aparece con mayor probabilidad cuando los machos compiten en situaciones de dominancia. Observaciones sobre la conducta agresiva de las hembras en roedores durante diferentes fases del ciclo menstrual presentan

covariación en algunas especies, pero no en otras. Por ejemplo, las hembras hámster en estro son menos agresivas en respuesta a individuos de su especie de ambos sexos que las que no lo están (Floody, 1983). Los estudios sobre cambios en la agresividad durante el ciclo menstrual en varios primates están llenos de controversia (Brain, 1984). En la actualidad no existe una evidencia clara que vincule cambios en hostilidad en mujeres con el ciclo menstrual, incluyendo el síndrome de tensión premenstrual.

La idea de una relación entre hormonas —especialmente andrógenos— y agresión humana es también controvertida. Por ejemplo, los argumentos citados en informes legales sobre este tema frecuentemente citan los resultados de investigaciones con animales. Algunos estudios con humanos han mostrado una correlación positiva entre niveles de testosterona y magnitud de la hostilidad, medida mediante escalas de valoración conductual. Pero un estudio sobre prisioneros (Kreuz y Rose, 1972) no halla relación entre niveles de testosterona y diversas medidas de agresividad; otro estudio (Ehrenkrantz, Bliss y Sheard, 1974) encuentra relaciones positivas. No está claro, por tanto, que el nivel de testosterona en hombres sanos se relacione con la agresividad. Sin embargo, diversos intentos de modificar la conducta agresiva de criminales masculinos han implicado manipulación de las hormonas sexuales. Los estudios de castración generalmente muestran que la violencia en los criminales sexuales se reduce con este procedimiento quirúrgico, especialmente cuando los ataques sexuales se consideran instigados por una «libido excesiva» (Brain, 1984). Una castración reversible se consigue con la administración de fármacos antiandrógenos, como el acetato de ciproterona, que ejerce su acción compitiendo por los receptores con la testosterona. Diversas investigaciones sobre criminales que han realizado ataques sexuales muestran que la administración de estas sustancias reduce el impulso y el interés sexual (Brain, 1984). Sin embargo, algunos investigadores han sugerido que los efectos de los antiandrógenos en la conducta agresiva son menos predecibles que sus efectos sobre la conducta sexual (Itil, 1981). Hay muchos aspectos éticos implicados en esta aproximación a la rehabilitación de los criminales sexuales, y aún no se han resuelto los intrincados problemas que supone esta intervención. Un importante componente de las discusiones sobre el uso de tratamientos hormonales en poblaciones criminales es un conocimiento más adecuado de los vínculos entre agresión y conducta sexual y el papel desempeñado por las hormonas en esta relación.

Mecanismos neurales de la agresión

Durante muchos años los investigadores han estimulado eléctricamente diversas regiones encefálicas en animales despiertos, y esto ha proporcionado mapas de la anatomía de los actos agresivos. Este estudio se inició con los experimentos pioneros de Hess en los años veinte. El carácter dramático de diversos componentes de la conducta agresiva felina ha hecho de los gatos animales experimentales favoritos. La Figura 5 proporciona un ejemplo de localización de varias manifestaciones agresivas en gatos. La mayor parte de las zonas que elicitán conducta agresiva se hallan en el sistema límbico y en regiones conexas del tronco encefálico. Las regiones difieren en el patrón de conducta elicitada y en el énfasis que ejercen sobre determinados componentes. Por ejemplo, la estimulación del tronco encefálico en el área gris central produce piloerección, bufido, retracción de las uñas y vocalizaciones intensas características, especialmente prominentes.

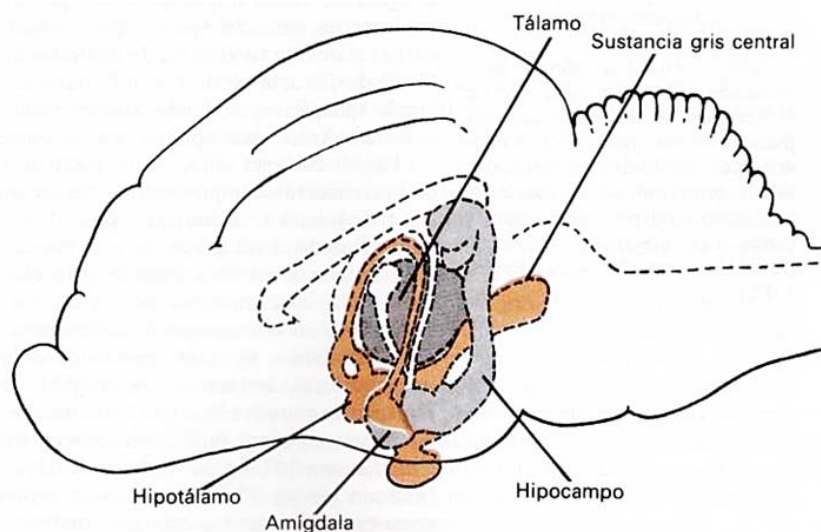


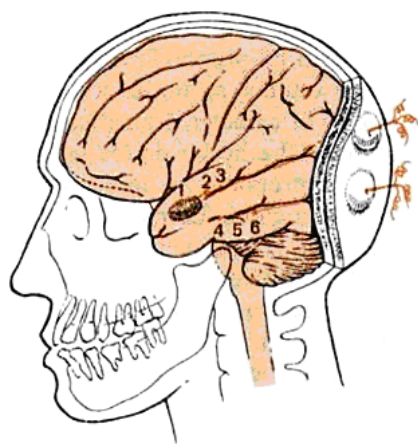
Figura 5. Distribución en el gato de las zonas encefálicas que producen respuestas emocionales al ser estimuladas eléctricamente. La estimulación de la zona interna del hipotálamo (marrón) y de la sustancia gris central genera bufidos. La estimulación de la zona externa (gris) provoca huida. Tomado de Molina y Hunsperger (1959).

Controversias sobre la neurología de la violencia humana

Algunas formas de violencia humana exhibidas por determinados individuos se caracterizan por ataques físicos súbitos e intensos. En un libro muy controvertido, *Violencia y cerebro*, Mark y Ervin (1970) sugirieron que algunas formas de intensa

violencia humana derivan de trastornos epilépticos del lóbulo temporal. Presentan horripilantes ejemplos tomados de los periódicos como evidencia preliminar. Por ejemplo, en 1966, Charles Whitman subió a una torre en la Universidad de Texas y asesinó disparando al azar a varios transeúntes. Anteriormente había matado a sus familiares, y en cartas que había enviado aparecía como un joven desorientado poseído por una intensa necesidad de cometer actos violentos. El análisis postmortem de su cerebro sugirió la existencia de un tumor en la profundidad del lóbulo temporal. Otros datos más formales citados por Mark y Ervin incluyen la frecuente aparición de agresión en pacientes epilépticos y la muy controvertida reivindicación de que un gran porcentaje de criminales habitualmente agresivos presentan registros EEG anormales que indican una probable patología del lóbulo temporal. Argumentan que los trastornos del lóbulo temporal pueden subyacer a muchas formas de violencia humana y producir un trastorno que denominan síndrome de descontrol.

Mark y Ervin presentaron diversos informes clínicos detallados de personas con posibles trastornos epilépticos del lóbulo temporal. Estos pacientes tenían electrodos implantados en la profundidad del lóbulo temporal. La estimulación eléctrica de varios puntos en el trayecto de los electrodos provocaba crisis epilépticas típicas del paciente. Los datos característicos se presentan en la Figura 6. Se apreció intensa conducta de ataque directamente relacionada con la provocación de crisis del lóbulo temporal. En algunos pacientes una intervención de neurocirugía (extirpación de algunas zonas temporales, especialmente de la región de la amígdala) producía una profunda reducción tanto en la actividad epiléptica como en los informes sobre conducta agresiva.



1. Placentero; esperanzado; confiado; totalmente opuesto a la crisis; creativo; alegre; flotante; cálido; pacífico; calmado.
2. Deasgradable; "ondas de radio" en el pecho.
3. Sensación de "mirar" una escena.
4. La fuerza se ha ido; débil; extraño.
5. Raro; cálido; flotante; visión borrosa.
6. Sin respiración; dificultad para comunicar pensamientos.

Figura 6. Agresión y estimulación del lóbulo temporal en el hombre. Se muestran las respuestas de este paciente a la estimulación en diferentes zonas del lóbulo temporal. La amígdala es el núcleo oval penetrado por la punta del electrodo superior. Adaptado de Mark y Ervin (1970).

Gran parte de la controversia que rodea a esta monografía se refiere a la afirmación de que una gran proporción de la violencia humana tiene este origen neuropatológico (Valenstein, 1973). También promueve una vigorosa controversia el argumento implícito de que la neurocirugía puede aliviar formas de conducta violenta que muchos otros consideran más adecuado atribuir a perturbaciones sociales y alteraciones del desarrollo.

La violencia ha sido relacionada con algunas formas de trastornos epilépticos humanos en muchos otros estudios. Entre los jóvenes y adultos arrestados por crímenes violentos hay un elevado porcentaje con registros EEG anormales (Lewis et al., 1979; Williams, 1969). Un grupo de pacientes examinados por Derinsky y Bear (1984) con crisis originadas en estructuras del sistema límbico relacionadas con la emoción, presentaban conducta agresiva con posterioridad al desarrollo de un foco epiléptico en este sistema. Ninguno de esto: pacientes tenía una historia con factores sociológicos tradicionalmente ligados a agresión, como abuso parental, pobreza o empleo de drogas. En esto: pacientes la agresión aparece como evento entre crisis; la agresión dirigida surge raramente en el curso de una crisis epiléptica a nivel del sistema límbico (Delgado-Escueta et al., 1981). Aunque la relación entre violencia y agresión con la epilepsia sigue siendo controvertida, hay un número creciente de observaciones clínicas que apoyan esta asociación en algunos individuos.

Las discusiones sobre la biología de la violencia humana también han dado considerable importancia a ciertas anomalías en los cromosomas sexuales. Este interés se incrementó parcialmente al observar que un asesino que había matado a un grupo de enfermeras tenía el raro patrón cromosómico XYY. Algunos investigadores señalan el vínculo entre agresión y hormonas masculinas visto en estudios con animales, sugiriendo una conexión entre violencia y un cromosoma Y suplementario. Este trastorno cromosómico es muy infrecuente, de modo que es difícil probar esta relación. Un grupo de investigadores, conociendo la amplitud de datos biográficos recogidos en Dinamarca entre el nacimiento y la muerte, realizaron un análisis completo de las relaciones entre agresión humana y tipo cromosómico XYY (Mednick y Christiansen, 1977). Para sorpresa de algunos, hallaron que, aunque los hombres con patrón XYY tenían mayor probabilidad de estar encarcelados, era poco probable que sus crímenes tuviesen naturaleza violenta. De hecho, la causa del encarcelamiento solían ser pequeños hurtos y hechos similares; la disminución en la inteligencia social de muchos de ellos parecía impedir la capacidad de esconder sus delitos. Más recientemente Meyer-Bahlburg (1981) ha

expresado la opinión de que no existe una evidencia clara de que los hombres XYY presenten una anomalía importante en la producción de andrógenos o gonadotropinas, aunque hay algunos indicios de que son más agresivos que los normales antes de la pubertad.

PSICOBIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS MENTALES

El campo de los trastornos mentales se ha convertido en uno de los más excitantes retos para la aproximación biológica a la conducta humana. Las dimensiones del problema son considerables. Su magnitud se refleja en una de las más amplias revisiones de los trastornos mentales en los Estados Unidos, realizada por los Institutos Nacionales de Salud (Myers et al., 1984; Robins et al., 1984; Burnham et al., 1987). La revisión se realizó puerta a puerta y abarcó 18.000 adultos en cuatro ciudades grandes y un área rural. La revisión constató que en un periodo de seis meses un 20% de adultos americanos sufren al menos un tipo de alteración clasificada como psiquiátrica. Al menos el 8% presenta trastornos de ansiedad, y otro 6-7% padece dependencia o abuso de drogas, sobre todo consumo de alcohol. La depresión y trastornos relacionados afectan al 6% de la población adulta, y al menos 1 de cada 100 es esquizofrénico. Las frecuencias totales de alteraciones mentales son comparables en hombres y mujeres, aunque cada sexo presenta tipos de trastornos ligeramente diferentes. Aparecen diferencias sexuales especialmente prominentes en la depresión, que es mucho más frecuente entre mujeres, y en dependencia de drogas y alcoholismo, que predominan en los hombres. Determinados trastornos psiquiátricos tienden a aparecer relativamente pronto, como por ejemplo abuso de drogas y esquizofrenia. El rango de edad 25-44 presenta picos en depresión y personalidad antisocial, mientras que la alteración cognitiva ocurre especialmente en personas de más de 65 años. Los trastornos mentales imponen un enorme tributo en nuestras vidas, y los esfuerzos por comprenderlos promueven numerosas investigaciones en campos que van desde la biología celular a la sociología. Aunque en el pasado muchas disfunciones psiquiátricas fueron abordadas desde un marco exclusivamente psicológico, los esfuerzos actuales han desarrollado una orientación biológica específica. Esta orientación está conduciendo a progresivos refinamientos de las categorías de trastornos mentales como esquizofrenia y ansiedad. Este avance estimula la comprensión así como las intervenciones terapéuticas.

Esquizofrenia

En un tiempo la mitad de las camas de los hospitales psiquiátricos de los Estados Unidos estaban ocupadas por pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Muchas de estas personas pasaban toda su vida incapacitadas por alucinaciones, ilusiones y anomalías generalizadas en sentimientos y pensamientos. Los avances en psicobiología y neurociencias han dado un énfasis biológico especial al trabajo sobre la esquizofrenia, y numerosos hallazgos nuevos han comenzado a aportar esperanzas de mayores avances. Los investigadores continúan cuestionando si este trastorno supone una sola entidad o una familia de alteraciones relacionadas y la investigación biológica está ayudando a clarificar este punto.

La esquizofrenia no es característica de ninguna sociedad moderna; es un trastorno universal que se da en todo el mundo. Esta conclusión proviene de diversas fuentes. Estudios epidemiológicos a largo plazo de la Organización Mundial de la Salud presentan algunos hallazgos relevantes (Sartorius et al, 1986). Compararon recientemente la incidencia de esquizofrenia en ciudades específicas de diez países diferentes. Había comunidades avanzadas, industrializadas (Rochester, Nueva York; Moscú, URSS; Aarhus, Dinamarca) y ciudades pobres de naciones en desarrollo (Agra, India; Cali, Colombia; Ibadan, Nigeria). Los datos del informe muestran que la incidencia de la esquizofrenia es similar en todas estas ciudades. Los cuadros de síntomas en estas variadas culturas también eran semejantes. Sin embargo, se apreciaron diferencias importantes en el modo de inicio del trastorno. En las naciones en desarrollo en el 50% de los pacientes el trastorno se inicia de forma aguda, lo que ocurre en solo el 26% de los pacientes de los países desarrollados. Estudios de seguimiento durante un periodo de dos años revelaron también que la evolución es mejor en los países menos industrializados, un hallazgo intrigante que puede estar en relación con algunas de las redes de apoyo social existentes en las naciones en desarrollo.

Cambios estructurales y encefálicos y esquizofrenia

Ya que en numerosos pacientes los síntomas de la esquizofrenia son tan notables y persistentes ¿hay algún cambio mensurable en sus encéfalos? Investigaciones postmortem de encéfalos de esquizofrénicos durante los últimos cien años han aportado excitantes hallazgos ocasionales que han sido rápidamente impugnados por estudios más controlados. Los estudios en este campo generalmente se realizaban con pacientes ancianos o que habían estado hospitalizados durante largos periodos. Con la aparición de la tomografía axial

computarizada (TAC) se ha hecho posible estudiar la anatomía encefálica de pacientes vivos en todos los estadios de su enfermedad. Los datos obtenidos de estos casos empiezan a aportar hallazgos consistentes sobre los cambios de tamaño de los ventrículos laterales en pacientes esquizofrénicos. ¡En la esquizofrenia se producen cambios encefálicos!

Weinberger y colaboradores (1979) realizaron tomografías de pacientes psiquiátricos, comparándolas con las de un amplio grupo de control de individuos sanos. Se midió el tamaño ventricular, y los resultados revelaron una diferencia significativa: los ventrículos de los esquizofrénicos crónicos eran mayores que los de los sujetos normales. El aumento ventricular no estaba en relación con la duración de la enfermedad o de la hospitalización. En un estudio de seguimiento, Weinberger (1980) indicó que el grado de aumento ventricular predice la respuesta del paciente a los fármacos antipsicóticos. Los pacientes con ventrículos más aumentados presentan escasa respuesta a estos fármacos en la reducción de los síntomas psicóticos. El aumento ventricular hallado en esquizofrénicos implica atrofia del tejido neural adyacente. Estos estudios pueden proporcionar claves sobre dónde se producen los cambios neurales que originan los síntomas de la esquizofrenia.

Estos estudios iniciales con TAC han generado numerosas observaciones de cambios estructurales en la esquizofrenia. El hallazgo de aumento ventricular en pacientes esquizofrénicos ha sido confirmado en muchos estudios, aunque ha surgido un dato importante: los pacientes con esta característica anatómica forman un subgrupo específico de esquizofrénicos. Se han realizado intentos para caracterizarlos más, produciéndose ciertas controversias. Algunos investigadores han señalado que este grupo se caracteriza por un elevado grado de alteración cognitiva y desajuste social (Kemali et al., 1985). Otros investigadores han sugerido también que los pacientes con ventrículos aumentados tienen más parientes de primer grado esquizofrénicos que los pacientes con tamaño ventricular normal. Las tomografías de los pacientes han revelado algunos otros déficit anatómicos de carácter controvertido. Diversos estudios han constatado en pacientes de larga evolución una notable reducción de la vermis cerebelosa, que no se relaciona con el uso prolongado de fármacos (Heath et al., 1979; Snider, 1982). En esquizofrénicos crónicos cuya alteración apareció muy pronto se han hallado engrosamientos del cuerpo calloso, tanto en preparaciones anatómicas como en TAC (Bigelow et al., 1983).

Los éxitos de los estudios con TAC han reactualizado los exámenes post-mortem de encéfalos de esquizofrénicos. Un detallado estudio neuropatológico de Brown et al., (1986) incluía un elaborado conjunto de controles por edad y sexo, y

excluía a los pacientes cuyo encéfalo presentaba cambios seniles. Se establecieron comparaciones con pacientes diagnosticados de trastornos afectivos. Los exámenes de los encéfalos de esquizofrénicos revelaron ventrículos laterales aumentados y adelgazamiento de regiones corticales parahipocámpicas. Por lo tanto, el aumento ventricular advertido en los estudios con TAC puede deberse a cambios degenerativos en el lóbulo temporal. En los estudios de Kovelman y Scheibel (1984) se constataron cambios en el hipocampo de esquizofrénicos crónicos. Estos investigadores compararon los encéfalos de esquizofrénicos crónicos con los de pacientes de la misma edad sin patología encefálica. En la Figura 7 se presenta la región examinada y una muestra de las diferencias celulares típicas. Constataron que las células piramidales de los esquizofrénicos crónicos carecían de orientación uniforme, un tipo de desorden celular. Presumiblemente, la falta de polaridad celular se relaciona con uniones sinápticas anormales, incluyendo tanto los inputs como los outputs de estas células. Los investigadores consideraron que estos cambios estructurales aparecían al inicio de la vida y podían reflejar problemas genéticos o del desarrollo.

Un enfoque anatómico evolutivo es el más importante en relación a diversas ideas teóricas que vinculan plasticidad anatómica cerebral con esquizofrenia. Se ha propuesto que un fallo en la disminución programada de sinapsis durante la adolescencia da lugar a una reorganización de las estructuras encefálicas que provoca esquizofrenia (Feinberg, 1982). También se ha sugerido que los factores genéticos pueden predisponer a los esquizofrénicos a presentar una plasticidad encefálica inusual en respuesta al estrés habitual de la vida (Haracz, 1984). Esta sugerencia deriva de numerosas observaciones las cuales muestran que las estructuras encefálicas pueden ser modificadas por la experiencia (es decir, plasticidad sináptica generada por aprendizaje).

Observaciones preliminares usando tomografía por emisión de positrones (TEP) han revelado una extraña característica metabólica en los encéfalos de esquizofrénicos: los pacientes esquizofrénicos presentan una actividad metabólica en los lóbulos frontales, comparados con los lóbulos posteriores, relativamente menor que los sujetos normales (Buchsbaum et al., 1984). Esta observación, que se conoce como hipótesis de la hipofrontalidad, ha generado cierta controversia. Los cambios en la estructura y función frontal están apoyados por estudios EEG y por las recientes observaciones con resonancia magnética (RM) en pacientes esquizofrénicos (Andreasen et al., 1986; Morihisa y McAnulty, 1985).

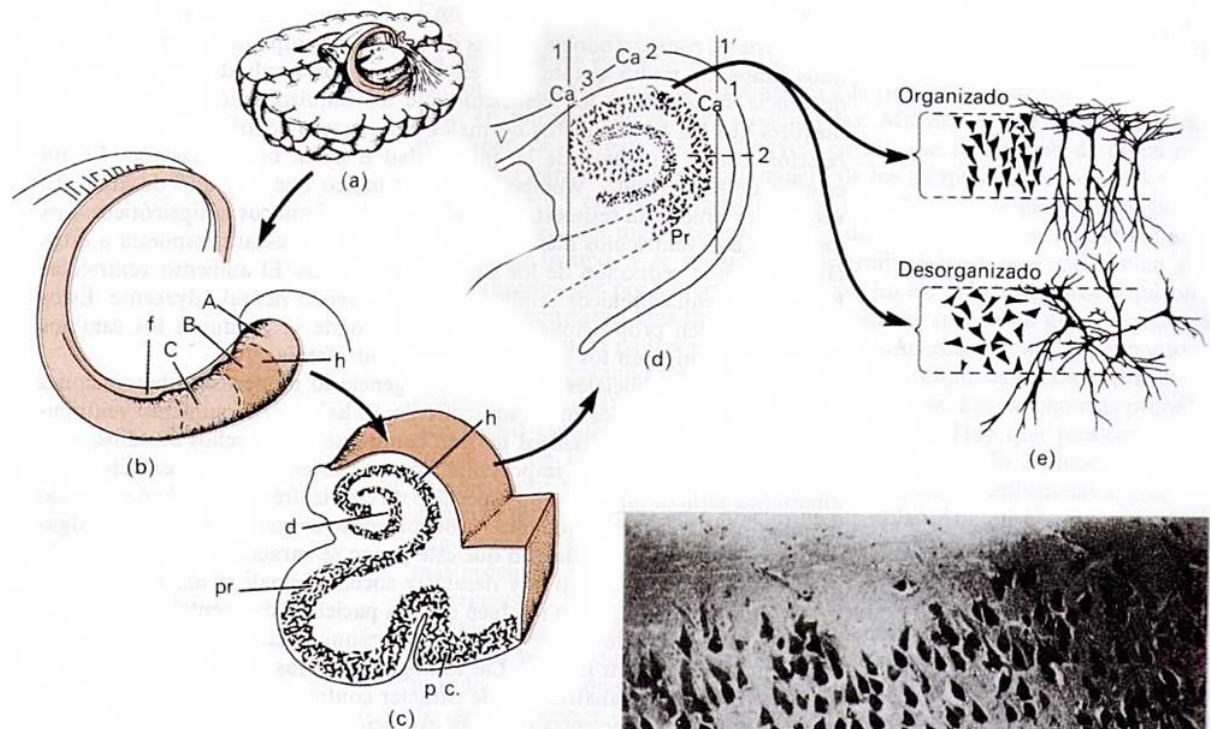
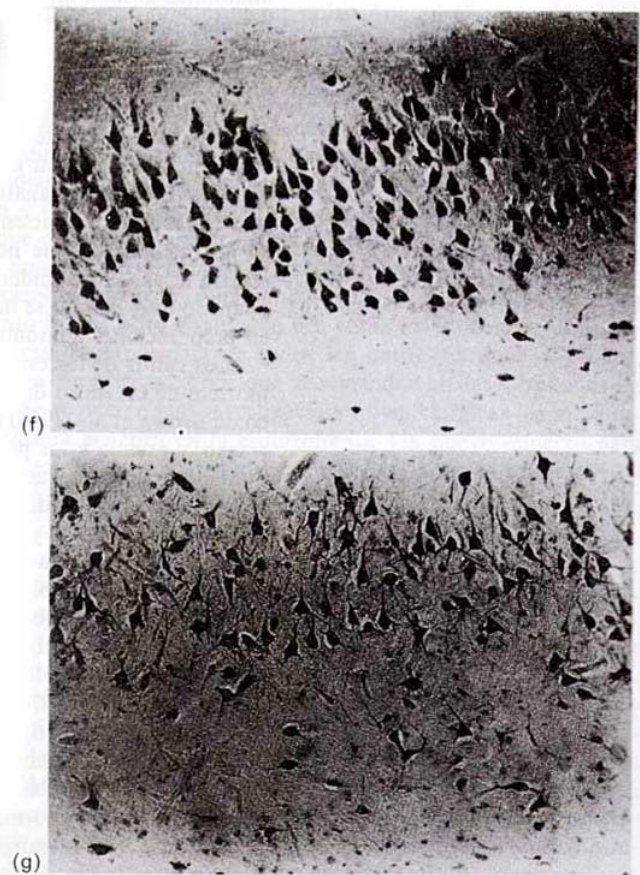


Figura 7. (a) Corte horizontal de los hemisferios cerebrales mostrando la localización del hipocampo. (b) Aumentos del hipocampo, h, y del fórnix, f, mostrando la localización de los segmentos hipocámpicos anterior, A; medio, B; y posterior, C. (c) Aumento de un solo segmento hipocámpico mostrando un corte transversal del hipocampo, h; giro dentado, d; presubiculum, pr; y giro parahipo- cámpico, pe. (d) Subdivisiones del hipocampo, regiones CA1, CA2 y CA3. Los números 1, 1' y 2 son líneas de referencia. V es el ventrículo lateral, (e) Comparación de la orientación de las células piramidales de un corte hipocámpico transversal en un sujeto normal (arriba) y en un esquizofrénico (abajo), (f) Corte transversal histológico en un control normal, (g) Corte transversal histológico en un paciente esquizofrénico. (De Kovelman y Scheibel, 1984, Elsevier Science Publishing).



Es indudable que la patología encefálica en la esquizofrenia está siendo estudiada con renovado vigor. Muchos de los cambios patológicos descritos se han hallado en regiones del sistema límbico implicadas en los mecanismos neurales de la emoción. Algunas de estas observaciones anatómicas también parecen generar un sistema clasificatorio de la esquizofrenia más útil, ya que es evidente que una patología estructural clara no caracteriza a todos los pacientes esquizofrénicos. Aunque existen problemas metodológicos en estas investigaciones y algunas observaciones pueden ser poco fiables, estos estudios han inaugurando una nueva era de investigación que con el desarrollo tecnológico actual se espera que rápidamente nos brinde nueva información en esta área.

Perspectivas neuroquímicas de la esquizofrenia

A través de la historia las explicaciones del trastorno mental han destacado sus orígenes biológicos. Los factores corporales considerados en relación con la esquizofrenia han incluido lesión, infección, dieta y patología cerebral. A medida que ha aumentado el conocimiento sobre la neuroquímica del encéfalo, las hipótesis sobre las causas de la esquizofrenia se han hecho más precisas. Varias opiniones principales apoyadas en gran cantidad de datos experimentales y observaciones clínicas caracterizan las orientaciones contemporáneas sobre los orígenes biológicos de la esquizofrenia. Un enfoque mantiene que la esquizofrenia surge de errores en procesos metabólicos encefálicos que llevan a excesos o insuficiencias de sustancias neuroquímicas encefálicas. En la mayoría de los casos estas sustancias son neurotransmisores o neuromoduladores. Un ejemplo de ello es la opinión más influyente en la actualidad en las investigaciones sobre esquizofrenia, que se centra en el papel de la dopamina (descrito más adelante). Efectos funcionales de este tipo de cambio producirían hipo o hiperactividad de determinados circuitos encefálicos. Una segunda perspectiva general propone que la esquizofrenia proviene de procesos metabólicos encefálicos erróneos que producen sustancias que generan conducta psicótica. Estas sustancias hipotéticas, denominadas psicotógenos o esquizotoxinas, pueden ser similares en algunas de sus propiedades a los agentes alucinógenos. La hipótesis de la “transmetilación” (también descrita más adelante) es un ejemplo de esta orientación.

Aunque en esta investigación surgen interesantes ideas y datos, diversos problemas continúan frustrando un progreso mayor. En primer lugar, es muy difícil separar eventos biológicos que constituyen la causa primaria de trastornos psiquiátricos, de los efectos secundarios. Los efectos secundarios surgen de las profundas alteraciones de la conducta social y pueden abarcar desde limitaciones

dietéticas a estrés prolongado. Las variables del tratamiento, especialmente el uso a largo plazo de sustancias antipsicóticas, también pueden enmascarar o distorsionar la búsqueda de causas primarias, ya que frecuentemente producen intensos cambios en la fisiología y bioquímica encefálicas y corporales. Otro problema central en esta investigación es la definición del término esquizofrenia. ¿Es una alteración única o varios trastornos con orígenes y evoluciones muy diferentes? Los psiquiatras se han enfrentado con este problema durante largo tiempo, y muchos han sugerido que la esquizofrenia no es un concepto uniforme, ya que pueden distinguirse dos tipos principales de trastornos esquizofrénicos. Un tipo, denominado proceso esquizofrénico, presenta una historia precoz de reclusión social, y estos pacientes se vuelven psicóticos al final de la adolescencia; a menudo durante toda la vida se produce un curso crónico de episodios psicóticos intermitentes o continuos. No existen aparentemente factores situacionales que provoquen la ruptura psicótica. El otro tipo, denominado esquizofrenia reactiva, presenta en contraste una conexión más obvia con factores de estrés situacional. Estos pacientes manifiestan un periodo psicótico más agudo y tienen más posibilidades de realizar un ajuste satisfactorio. Más recientemente se ha realizado una distinción similar entre pacientes con síntomas «positivos», como alucinaciones e ilusiones, y aquellos con síntomas «negativos», como falta de respuesta emocional y lentitud de movimientos (Andreasen. 1985). Estos dos grupos de pacientes presentan diferentes características psicológicas y biológicas.

Hipótesis dopaminérgica

Numerosos hallazgos clínicos y de la investigación básica han sugerido niveles anormales de dopamina como base de la esquizofrenia. La dopamina es un neurotransmisor importante en el cerebro, y su papel en los circuitos del refuerzo la hemos discutido previamente en este texto. Los primeros datos sobre el papel de la dopamina en la esquizofrenia provienen de diversas fuentes, incluyendo las psicosis por anfetaminas, los efectos de los agentes tranquilizantes y la enfermedad de Parkinson.

Parte de la investigación sobre la dopamina se inicia con la búsqueda de modelos experimentales de esquizofrenia. Los avances científicos básicos en la comprensión de las enfermedades humanas frecuentemente dependen del desarrollo de modelos controlados de la patología, basados generalmente en una réplica animal, que puede ser estimulada y frenada por los experimentadores. Algunos científicos implicados en investigación psiquiátrica han sugerido los efectos de ciertos agentes alucinógenos como modelos de esquizofrenia. No hay duda que

muchas drogas, como el LSD y la mescalina, producen profundos cambios perceptivos, cognitivos y emocionales. Y muchos aspectos de las psicosis son reproducidos por estos agentes. Sin embargo, algunas características de los efectos conductuales de estas drogas son bastante diferentes a los de la esquizofrenia. La mayoría de psicosis inducidas por drogas se caracterizan por confusión, desorientación y delirio franco; estos síntomas no son típicos de la esquizofrenia. Las alucinaciones producidas por estas drogas son generalmente visuales, en contraste con las alucinaciones predominantemente auditivas de la esquizofrenia. Los pacientes esquizofrénicos que han tomado LSD refieren que la experiencia producida por la droga es muy diferente de las experiencias de su trastorno, y los psiquiatras pueden distinguir fácilmente conversaciones grabadas de esquizofrénicos de las de sujetos que han consumido agentes alucinógenos. El efecto de una droga, sin embargo, logra replicar bastante bien el estado esquizofrénico: la psicosis por anfetaminas.

El abuso de anfetamina causa una psicosis poco habitual. Algunos individuos emplean diariamente anfetaminas como estimulante. Pero para mantener el mismo nivel de euforia, la dosis autoadministrada debe incrementarse progresivamente y puede alcanzar hasta 3.000 miligramos por día (mg/día). Compárese este nivel con los habituales 5 mg tomados para controlar el apetito o prolongar la vigilia. Muchos de estos individuos desarrollan síntomas paranoides, incluyendo a menudo ilusiones de persecución con alucinaciones auditivas. El recelo y las posturas extrañas se incluyen en el cuadro. La semejanza entre ambos cuadros es también sugerida porque la anfetamina exacerba los síntomas de la esquizofrenia. Los efectos neuroquímicos de la anfetamina consisten en promover la liberación de catecolaminas, especialmente dopamina, y prolongar la acción del transmisor liberado bloqueando su recaptación. Se obtiene una rápida mejoría de la psicosis por anfetaminas con una inyección de clorpromacina, una sustancia que nos lleva a la segunda parte de la hipótesis dopaminérgica.

Aunque el excesivo uso de anfetamina puede producir un estado que imita la esquizofrenia paranoide, las opiniones actuales enfatizan que este efecto probablemente está más relacionado con los efectos de la anfetamina sobre la noradrenalina que sobre la dopamina (Carlton y Manowitz, 1984). Muchas otras sustancias que incrementan la actividad dopaminérgica pueden no producir síntomas que imiten la esquizofrenia.

A principios de los años cincuenta la población de los hospitales psiquiátricos de los Estados Unidos era aproximadamente de medio millón de personas. Esta población ha disminuido considerablemente a partir de entonces. Diversos factores contribuyeron a esta reducción, siendo el más significativo la introducción de un fármaco notable en el tratamiento de la esquizofrenia. En la búsqueda de una sustancia que produjese relajación muscular para la cirugía, el cirujano francés Henri Laborit descubrió un compuesto que disminuía también la inquietud y la tensión preoperatorias. Con gran intuición, Laborit colaboró con psiquiatras usando esta sustancia en sus pacientes; hallaron notables efectos antipsicóticos (Laborit et al., 1952). Este fármaco, clorpromacina, fue entonces introducido a gran escala en los hospitales psiquiátricos de todo el mundo y produjo un profundo impacto en la psiquiatría. En la actualidad un masivo número de estudios bien controlados señalan que la clorpromacina y otras muchas sustancias relacionadas (llamadas fenotiacinas) tienen un efecto antipsicótico específico. Los estudios neuroquímicos muestran que esta sustancia actúa en el encéfalo bloqueando los lugares receptores postsinápticos para la dopamina (Figura 8), específicamente los receptores dopaminérgicos tipo D2. Se sabe que hay diversas vías neurales para dopamina. Se cree que la acción fundamental de los fármacos antipsicóticos (también llamados neurolépticos) es sobre las terminales dopaminérgicas del sistema límbico. El origen de estas células está en el tronco encefálico, cerca de la sustancia negra. La efectividad clínica de los agentes antipsicóticos (también llamados tranquilizantes) está directamente relacionada con la magnitud del bloqueo postsináptico de los receptores dopaminérgicos. Este resultado sugiere que la esquizofrenia puede ser producida, tanto por niveles anormales de dopamina disponible y liberada, como por excesiva sensibilidad postsináptica a la dopamina liberada, debido a una población excesivamente amplia de lugares receptores para la dopamina.

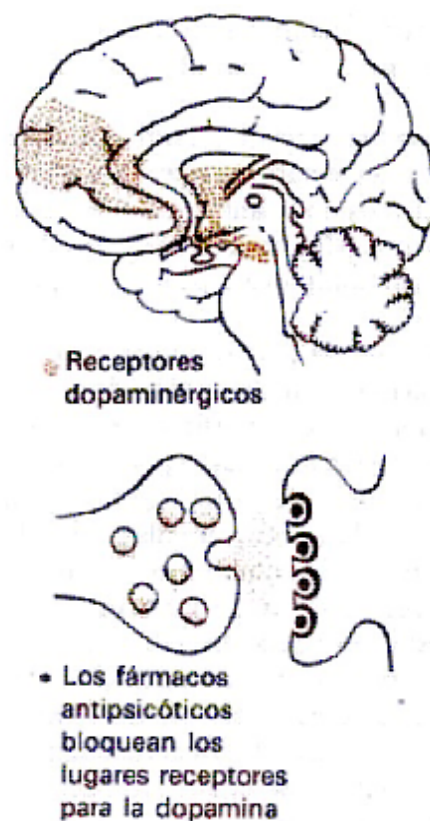


Figura 8. Distribución de los receptores dopaminérgicos en el encéfalo.

Otro rasgo que conduce a la hipótesis dopaminérgica en la esquizofrenia refiere a la enfermedad de Parkinson. Este trastorno es causado por degeneración de células nerviosas localizadas en el tronco del encéfalo (en la zona denominada sustancia nigra). Estas células contienen dopamina, y se produce cierta liberación con la administración de la sustancia L-dopa, que es precursora de la síntesis de dopamina. La L-dopa incrementa la cantidad de dopamina liberada. Dos conexiones entre la esquizofrenia y la hipótesis dopaminérgica surgen del estudio de los pacientes parkinsonianos. En primer lugar, algunos pacientes tratados con L-dopa para aliviar la sintomatología parkinsoniana se vuelven psicóticos. En segundo lugar, algunos pacientes psicóticos que reciben clorpromacina desarrollan síntomas parkinsonianos. De hecho, los trastornos del movimiento como consecuencia de un tratamiento tranquilizante pueden ser permanentes (ver Cuadro A sobre la discinesia tardía). En varios estudios ha surgido un vínculo entre atrofia encefálica en la esquizofrenia y alteración en el metabolismo de la dopamina. Un grupo de investigadores (Van Kammer. et al., 1983) señaló que los pacientes esquizofrénicos con ventrículos aumentados presentan en el líquido cefalorraquídeo una notable reducción en los niveles de dopamina beta hidroxilasa, que es un enzima implicado en la conversión de dopamina en noradrenalina.

Se han presentado críticas recientes al modelo dopaminérgico de la esquizofrenia (Alpert y Friedhoff, 1980). En estas valoraciones se destaca que se carece de evidencia directa del nivel de funcionamiento de los receptores dopaminérgicos en los pacientes, o que ésta es confusa. Aunque los encéfalos de esquizofrénicos presentan un incremento en los receptores dopaminérgicos (Lee y Seeman, 1980), este resultado puede provenir de una reducida circulación de dopamina. Los críticos señalan que un incremento en los receptores dopaminérgicos es significativo sólo en presencia de niveles normales de dopamina. Otra dificultad para esta hipótesis es la falta de correspondencia entre el momento en que los fármacos producen bloqueo dopaminérgico (bastante rápido) y los cambios conductuales que señalan la efectividad clínica del fármaco (generalmente del orden de semanas). De este modo la relación entre dopamina y esquizofrenia puede ser menos completa de lo supuesto en el modelo simple de sinapsis dopaminérgicas hiperactivas. Quizá cierto tipo de alteración dopaminérgica explica sólo algunos aspectos del síndrome esquizofrénico (Carlton y Manowitz, 1984).

CUADRO A. Discinesia tardía y psicosis por hipersensibilidad: dilemas en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia.

Es incuestionable que fármacos como la clorpromacina han tenido un impacto revolucionario en el tratamiento de la esquizofrenia. Muchas personas que de otro modo estarían en hospitales psiquiátricos durante el resto de sus vidas pueden ocuparse de sí mismas en su domicilio. Los fármacos de este tipo pueden ser considerados justamente antipsicóticos.

Sin embargo, estos fármacos a menudo tienen otros efectos que plantean cuestiones y nuevos problemas de investigación en las neurociencias. A poco de la introducción de estos fármacos, los usuarios desarrollaron diversos síntomas motores inadaptativos (discinesia). Muchos de estos síntomas eran transitorios y desaparecieron al disminuir las dosis. Pero algunos cambios motores inducidos por fármacos emergen sólo con un tratamiento prolongado durante meses o incluso años, lo que se conoce como discinesia tardía. Este trastorno motor se caracteriza por movimientos involuntarios, afectando especialmente a la cara, boca, labios y lengua. Son especialmente prominentes los movimientos elaborados de la lengua, con un enrollamiento constante y movimientos labiales de succión y lamido. En algunos pacientes se producen ocasionalmente movimientos de torsión o súbitas sacudidas de brazos o piernas. Estos efectos de las sustancias antipsicóticas aparecen en la tercera parte de pacientes tratados con fármacos, lo que supone un porcentaje muy elevado. Las mujeres suelen afectarse con mayor severidad que los hombres (Smith et al., 1979). El aspecto alarmante de esta alteración motora es que con frecuencia persiste como trastorno permanente, aunque se suspenda el tratamiento farmacológico.

El mecanismo que subyace a la discinesia tardía continúa siendo un misterio. Algunos investigadores consideran que surge de un bloqueo crónico de los receptores dopaminérgicos, que provoca su hipersensibilidad. Sin embargo, los críticos de este punto de vista señalan que la discinesia tardía tarda mucho en desarrollarse y puede ser irreversible, curso temporal que se diferencia del de la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos. Figiber y Lloyd (1984) han presentado una hipótesis sobre la discinesia tardía basada en el GABA. Consideran que la discinesia tardía es el resultado de una destrucción de neuronas gabaérgicas estriatales producida por los fármacos. En animales experimentales se han observado cambios inducidos por neurolépticos en las enzimas relacionadas con GABA.

El tratamiento farmacológico a largo plazo puede producir otros efectos además de los motores. El bloqueo prolongado de los receptores dopaminérgicos con neurolépticos parece incrementar su número y producir hipersensibilidad. En algunos pacientes la supresión del tratamiento o la disminución de la dosis provoca un súbito y notable aumento de los síntomas «positivos» de la esquizofrenia, como ilusiones o alucinaciones. El efecto es a menudo reversible incrementando la dosis de agentes bloqueantes de los receptores dopaminérgicos. Sin embargo, algunos datos sugieren que esta «psicosis por hipersensibilidad» puede ser permanente.

Tanto la discinesia tardía como la psicosis por hipersensibilidad constituyen problemas acuciantes para las futuras investigaciones, ya que limitan la efectividad de las fenotiacinas y sustancias relacionadas en el tratamiento de la esquizofrenia.

Teorías de las esquizotoxinas

Los químicos orgánicos han constatado una semejanza en la estructura química de los alucinógenos sintéticos y algunas sustancias que se encuentran normalmente en el encéfalo. Esta semejanza estructural entre sustancias naturales y artificiales plantea la posibilidad de que el encéfalo pueda producir accidentalmente un psicotógeno (es decir, una sustancia química que produce conducta psicótica). Alteraciones metabólicas en determinadas vías pueden posibilitar que en el encéfalo se produzcan reacciones peculiares convirtiendo a una molécula inocua en una sustancia tóxica, capaz de producir síntomas esquizofrénicos. La hipótesis principal sugiere que la adición de un grupo metilo (CH_3) a algunos compuestos habituales del encéfalo puede convertir a determinadas sustancias en conocidos agentes alucinógenos. Esta teoría se denomina hipótesis de la transmetilación; se inició con el trabajo de Osmond y Smythies en los años cincuenta y mostró propiedades alucinógenas para una sustancia llamada adrenocroma. Se consideró a esta sustancia como un posible producto metabólico de la noradrenalina (que como ahora se sabe, actúa como neurotransmisor en el encéfalo, además de en el sistema nervioso autónomo).

Más recientemente, numerosos experimentos han demostrado que la transmetilación puede producir un compuesto que provoca esquizofrenia (una esquizotoxina). Una forma de comprobar esta idea es administrar sustancias (donantes de metilo) que proporcionan un buen suministro de grupos metilo. Cuando se administran a pacientes, algunas de estas sustancias provocan la exacerbación de los síntomas, aunque el efecto no se produce de modo general con todas ellas. Esta inconsistencia, unida a problemas para comprender como explica este mecanismo la acción de los tranquilizantes, limita la credibilidad actual de esta propuesta. Una reciente modificación de la hipótesis de la transmetilación presentada por Smythies (1984) hipotetiza que la alteración en la esquizofrenia es un trastorno en el mecanismo de transmetilación mismo, más que la generación de una sustancia inusual productora de esquizofrenia. Para apoyar esta idea, Smythies presenta evidencias de que la tasa de transmetilación en algunos pacientes es más lenta que en los sujetos normales.

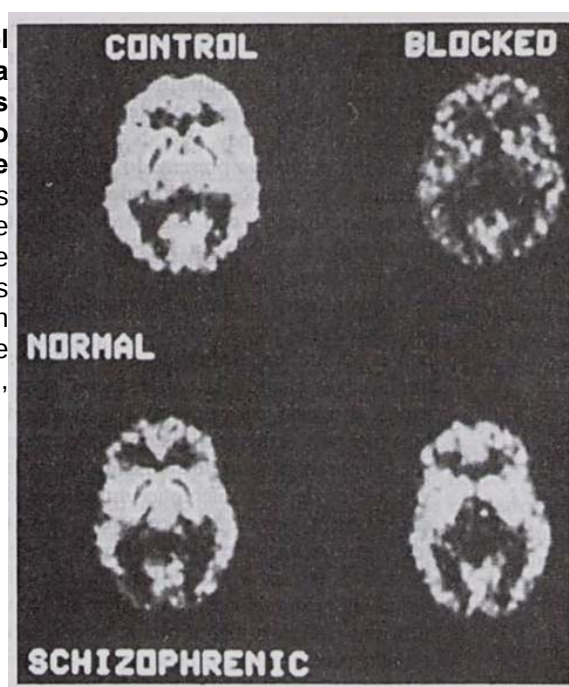
¿Puede el cuerpo producir sustancias similares a la anfetamina metabolizando noradrenalina? Se ha comprobado que la molécula de anfetamina se parece a las moléculas de las catecolaminas. La psicosis por anfetaminas se parece a la esquizofrenia paranoide, y la producción de sustancias parecidas a la anfetamina podría ser un hallazgo extremadamente interesante. Recientemente diversos

investigadores han argumentado que la feniletilamina se produce en pequeñas cantidades en el metabolismo de la noradrenalina. Esta sustancia tiene propiedades similares a la amfetamina. La investigación actual intenta valorar los niveles de este metabolito en los esquizofrénicos, dado que se observó en algunos que casos estos niveles estaban elevados.

Neuroquímica y esquizofrenia: un comentario

El desarrollo de técnicas neuroquímicas desde mediados de los años setenta ha proporcionado numerosas oportunidades de describir las actividades metabólicas del encéfalo. Algunas de estas investigaciones se ven limitadas porque las claves sobre los eventos encefálicos suelen derivarse del análisis de productos metabólicos hallados en sangre, orina o líquido cefalorraquídeo. Estos fluidos distan de las zonas en las que pueden ocurrir cambios significativos. Recientes desarrollos en exploraciones con TEP usando fármacos radiactivos pueden aportar una visión más directa de los eventos neuroquímicos en el encéfalo esquizofrénico. En la Figura 9 se muestra un ejemplo de la aplicación de esta técnica al encéfalo humano. Otro problema para examinar la neuroquímica de la esquizofrenia es que las concepciones sobre el mecanismo químico encefálico cambian rápidamente, de modo que la idea de un sólo transmisor, como en la hipótesis de la dopamina, es difícil de reconciliar con la sofisticación de las influencias interactivas que aporta la investigación moderna.

Figura 9. Imágenes con TEP a nivel del núcleo caudado que indican la distribución de los receptores dopaminérgicos D2 en un sujeto normal (arriba) y en un paciente esquizofrénico (abajo). Las secciones derechas superior e inferior se obtuvieron tras la administración de haloperidol, un bloqueante de los receptores D2. Las áreas claras son regiones de elevada concentración de dopamina. (Cortesía de D. F. Wong, Johns Hopkins Medical Center.)



Un modelo psicobiológico integrador de la esquizofrenia

Las estrategias de investigación y técnicas modernas han producido una avalancha de nuevos datos e hipótesis sobre diversos aspectos de la esquizofrenia. A veces parece que tenemos muchas piezas de un gran rompecabezas cuya apariencia global dista de ser evidente. Algunos esfuerzos recientes de integración de numerosos hallazgos psicológicos y biológicos en este campo han producido importantes nuevos enfoques sobre la etiología de la esquizofrenia. Uno de estos modelos, presentado por Mirsky y Duncan (1986) contempla la esquizofrenia como resultado de la interacción de factores genéticos, evolutivos y estresantes. Según este modelo, en cada estadio de la vida hay características específicas que contribuyen a aumentar la vulnerabilidad a la esquizofrenia. Las influencias genéticas se contemplan como «anormalidades cerebrales» que aportan el sustrato neurológico básico para la esquizofrenia. Complicaciones intrauterinas y de nacimiento (a menudo evidentes en la historia clínica de los pacientes esquizofrénicos) pueden también contribuir a las anormalidades cerebrales generadoras de esquizofrenia. Mirsky y Duncan sugieren que durante la infancia y la adolescencia existen diversos déficit neurológicos que se manifiestan en conductas como alteración de las habilidades cognitivas, dificultades atencionales, irritabilidad y retraso en el desarrollo motor global. Un estudio reciente ha mostrado también déficit neurológicos similares en parientes no esquizofrénicos de los pacientes, lo que supone un nuevo apoyo para la existencia de un factor genético en la etiología de la esquizofrenia (Kinney, Woods y Yurgelum-Todd, 1986).

Según el modelo presentado por Mirsky y Duncan, la emergencia de esquizofrenia y trastornos relacionados depende de la interacción entre un sustrato biológico alterado con estresores ambientales. El supuesto carácter de esta interacción se refleja en la Figura 10.

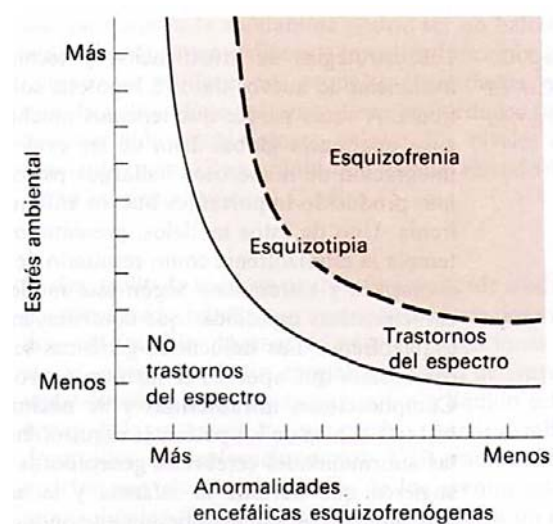


Figura 10. Modelo indicando cómo tanto el estrés ambiental como ciertas anomalías encefálicas pueden contribuir a la aparición de trastorno esquizofrénico. Los trastornos del más leve al más severo se denominan, respectivamente, trastornos del espectro, esquizotipia y esquizofrenia. (Adaptado de Mirsky y Duncan, 1986.)

Muestra que la magnitud de las anormalidades encefálicas en los individuos vulnerables determina cuánto estrés se requiere para producir un trastorno esquizofrénico. Las personas con más anormalidades esquizofrénicas encefálicas pueden convertirse en sintomáticas con estrés ambientales relativamente pequeños. Según este modelo, la esquizofrenia surge cuando la combinación entre estrés y anormalidades encefálicas excede de cierto valor umbral. Las fuentes de estrés para los individuos vulnerables incluyen características como determinados tipos de interacciones familiares, las consecuencias de alteración en las habilidades atencionales o cognitivas y el estrés de «ser diferente» durante el desarrollo, especialmente durante la adolescencia. Los modelos como éste permiten apreciar diferencias entre pacientes. También sugieren que pueden diseñarse estrategias para disminuir la probabilidad de esquizofrenia en los niños de alto riesgo. Nuevas ayudas biológicas como las exploraciones con TEP y las técnicas genéticas, pueden proporcionar una más completa identificación y comprensión de los niños de alto riesgo, en un estadio precoz de la vida, cuando las intervenciones biológicas y ambientales pueden reducir la posibilidad de la posterior aparición de esquizofrenia.

Trastornos afectivos

Muchos de nosotros atravesamos períodos de infelicidad que comúnmente describimos como depresión. Sin embargo, en algunas personas un estado depresivo es algo más que malestar, y se produce una y otra vez con regularidad cíclica. Estas personas suelen tener más de 40 años, y las mujeres son de dos a tres veces más propensas a sufrir depresión que los hombres. Para estos individuos la depresión se caracteriza por un humor triste, pérdida de interés, energía y apetito, dificultades de concentración y agitación constante. Todos los actos rezuman pesimismo. Los periodos de depresión unipolar (es decir, depresiones que alternan con estados emocionales normales) pueden producirse sin que exista estrés aparente. La depresión sin tratamiento dura algunos meses.

Algunos individuos presentan períodos de depresión que alternan con otros de humor excesivamente expansivo, con hiperactividad mantenida, charlatanería, aumento de energía y extraña grandiosidad. Esta condición se denomina enfermedad bipolar (también conocida como psicosis maníaco-depresiva). Hombres y mujeres la presentan por igual, y la edad de inicio es generalmente muy inferior a la de la depresión unipolar.

Los estudios genéticos de trastornos unipolares y bipolares revelan una gran contribución hereditaria. La concordancia es muy superior en los gemelos

monocigóticos que en los dicigóticos. En los gemelos monocigóticos las tasas de concordancia son similares en los educados por separado que en los educados juntos. Los estudios de adopción muestran tasas elevadas de enfermedades afectivas en los padres biológicos en comparación con los padres adoptivos.

Teorías psicobiológicas de la depresión

La investigación sobre la psicobiología de la enfermedad afectiva se ha visto muy influida por una teoría presentada por Joseph Schildkraut y Seymour Kety (1967) denominada hipótesis monoaminérgica de la depresión. Según este enfoque, la enfermedad depresiva está asociada con una disminución en la actividad sinóptica de las conexiones que emplean noradrenalina y serotonina. Esta disminución es especialmente característica en los circuitos hipotalámicos y del sistema límbico. La evidencia presentada por esta hipótesis enfatiza la efectividad clínica de dos formas de tratamiento. Algunas drogas antidepresivas inhiben la monoaminoxidasa y elevan por tanto el nivel de noradrenalina disponible. El tratamiento electroconvulsivo es especialmente valioso en muchos pacientes deprimidos, y estas convulsiones tienen un intenso impacto sobre las aminas biógenas. En contraste, el fármaco reserpina, que disminuye la noradrenalina y serotonina encefálicas (liberando monoaminoxidasa intra-neuronal, escindiendo por tanto estos transmisores), provoca una profunda depresión. Esta hipótesis continúa citándose como explicación biológica de la enfermedad afectiva, aunque la efectividad clínica de muchos fármacos no es fácilmente relacionable con el sistema monoaminérgico. Una hipótesis alternativa es que los fármacos antidepresivos actúan bloqueando receptores neurales para la histamina (Kanof y Greengard, 1978).

El tratamiento de los episodios maníacos ha avanzado considerablemente en años recientes con el uso de litio, un ion metálico simple. En el sistema nervioso, el litio tiene una acción similar al sodio: puede sustituir al sodio en la determinación de los potenciales de reposo y de acción de los nervios. Tiene diversos efectos sobre varios transmisores, incluyendo disminución en las respuestas a la noradrenalina. Es particularmente potente en la prevención de los episodios de excitación maníaca, y algunos estudios con animales muestran que el litio reduce la conducta agresiva en ratas y gatos.

Simple incrementos o disminuciones en liberación de transmisores no pueden explicar la gran cantidad de cambios que acompañan a la depresión. Humor, sueño, ingesta y actividad son sólo parte de estos cambios. Una simple hipótesis monoaminérgica no parece ya sostenible; de hecho, algunos investigadores han

argumentado incluso el estado exactamente opuesto (incremento en la actividad catecolaminérgica) como un factor de la depresión.

Un interesante enfoque más amplio sobre cambios en neurotransmisores como noradrenalina ha sido presentado por Siever y Davis (1985), que se refieren a su teoría como hipótesis de disregulación en la depresión. La esencia de su planteamiento es que la depresión no está relacionada simplemente con disminución de un transmisor, sino que refleja fallos en un mecanismo regulador que gobierna operaciones de los transmisores. Esta disregulación provoca actividades transmisoras erráticas, ya que dejan de estar gobernadas por estímulos externos, momento del día, o por sus propias acciones. Este fallo en el control puede aparecer en diversos niveles diferentes de la vía del sistema noradrenérgico. Por ejemplo, es evidente que la actividad noradrenérgica está gobernada por actividades de retroalimentación inhibitoria que estabilizan las respuestas noradrenérgicas. La estabilización a largo plazo de las sinapsis adrenérgicas también se produce con estrés mantenido, que puede aumentar la actividad basal de las sinapsis noradrenérgicas. La disregulación puede aparecer en éstos o en otros pasos. En cualquier caso la consecuencia de la alteración de los mecanismos reguladores, según Siever y Davis, es un sistema transmisor que responde de modo poco adecuado a las necesidades externas o internas. Se vuelve inadaptado a las necesidades ambientales. Este tipo de formulación puede llevar a los investigadores a buscar un conjunto de cambios muy diferente de los que habitualmente se espera encontrar en las valoraciones químicas de pacientes. Los efectos clínicos de algunos nuevos antidepresivos parecen adaptarse a este planteamiento, ya que su mecanismo de acción parece más elaborado que la alteración de un solo parámetro de la función transmisora o de un solo transmisor (Tyrer y Marsden, 1985).

Aproximaciones biológicas

Género y depresión. Estudios en todo el mundo muestran que más mujeres que hombres sufren depresión mayor. La revisión epidemiológica más reciente de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de Estados Unidos documenta este hecho en cinco áreas (New Haven, Baltimore, San Luis, Los Angeles y Piedmont, en Carolina del Norte). Todas las zonas revelan una diferencia del doble en la depresión mayor. Por ejemplo, New Haven tenía una tasa de 2,2/100 en hombres y 4,8 en mujeres. Proporciones similares han sido constatadas recientemente en Suecia. ¿Cómo se explican estas diferencias sexuales? Esta cuestión puede ser especialmente importante para descubrir y entender las causas de la depresión. Se han avanzado diversas hipótesis. Algunos investigadores argumentan que la discrepancia en sexo

proviene de diferencias entre hombres y mujeres en los patrones de búsqueda de ayuda, y concretamente, en el mayor uso de los servicios de salud por parte de las mujeres. Sin embargo, el informe NIH citado anteriormente se realizó de puerta a puerta, sin basarse en la asistencia a los centros de salud; aun así aparecieron diferencias según los sexos.

Se han presentado diversas explicaciones psicosociales. Una opinión dominante es que la depresión surge en las mujeres por la discriminación social que les impide adquirir dominio por autoaserción. Según este enfoque, las desigualdades llevan a la dependencia, baja autoestima y depresión. Otro enfoque psicosocial conduce al modelo de indefensión aprendida. Esta perspectiva considera que las imágenes estereotipadas de hombres y mujeres producen en las mujeres un conjunto cognitivo de valores clásicos femeninos, reforzados por expectativas sociales, en los que la indefensión es una dimensión más. Pero los estudios con deprimidos varones y mujeres no parecen apoyarlo.

También se ha realizado una interpretación genética de esta diferencia según el sexo. Según esta idea, la depresión es un trastorno heredado ligado al cromosoma X. Pero los familiares de hombres y mujeres depresivos no presentan diferencias en las tasas de depresión (como se esperaría en un factor ligado al cromosoma X). Así, pese al intenso determinante genético, no parecen existir bases genéticas para las diferencias sexuales en la depresión.

Finalmente, algunos investigadores han destacado diferencias sexuales en la fisiología endocrina. El interés en este aspecto proviene de observaciones de que las depresiones clínicas a menudo ocurren en relación con eventos del ciclo reproductor, por ejemplo, antes de la menstruación, al usar píldoras anticonceptivas, después de un nacimiento y durante la menopausia. Aunque se han vinculado con la depresión varias hormonas, existe escasa relación entre los niveles de hormonas circulantes en base a la fisiología reproductora femenina y los valores de depresión.

CUADRO B. Deprimirse en invierno: trastornos afectivos estacionales.

Los ritmos estacionales caracterizan la conducta y la fisiología de muchos animales, y de los humanos. Desgraciadamente, para muchas personas el invierno parece convertirse en un período de descenso que puede traer una profunda depresión. En algunas de estas personas, la depresión invernal alterna con manía en verano. En invierno las personas afectadas se sienten deprimidas, se enlentecen, suelen dormir más y comen en exceso. Con la llegada del verano están alegres, enérgicas, activas y adelgazan. Este síndrome aparece predominantemente en mujeres y suele presentarse al inicio de la edad adulta. En animales es indudable que muchos de estos ritmos están controlados por la duración del día. Por ejemplo, los ritmos estacionales, como la migración o la hibernación, pueden ser desencadenados por cambios en la duración de la luz diurna. Algunos investigadores han sugerido que los trastornos afectivos estacionales en humanos pueden presentar una dependencia similar. Para examinar esta posibilidad algunos investigadores han estudiado si la exposición a la luz puede actuar como antidepresivo.

Diversos estudios han examinado los efectos clínicos de someter a los pacientes a una luz artificial similar a la luz solar. En una investigación de Rosenthal et al. (1985) se obtuvo mediante un anuncio periodístico un grupo de pacientes que presentaban las características típicas del trastorno afectivo estacional. Se realizó una evaluación cuantitativa del nivel de depresión con la Escala de Hamilton, que es una escala autoadministrada compuesta por diversos ítems en los que se describen diferentes características de la depresión. El tratamiento experimental consistió en dos exposiciones de una semana de duración a luz adicional, separadas por una semana sin luz adicional. Los pacientes fueron expuestos a luz brillante durante dos períodos diarios: de las 5 a las 8 y de las 17,30 a las 20,30 horas. Esta distribución ampliaba la luz diurna normal y por lo tanto tendía a simular el largo período de luz solar característico del verano. Los efectos de esta exposición a la luz valorados por la Escala de Hamilton mostraron que la luz brillante tiene un significativo efecto antidepresor que desaparece al suprimir la luz. No se apreciaron efectos significativos tras exposición a luces débiles. La mejoría en el humor aparece a los pocos días y generalmente persiste durante la semana de tratamiento. La supresión de la luz produce rápidamente una recaída. ¿Es un factor importante el tiempo de exposición a la luz durante un día típico? Estudios de Wehr et al. (1986) comparan las diferencias en dos regímenes de exposición a la luz en personas con trastorno afectivo estacional. Un grupo recibía luz en una distribución que simulaba la del verano, y otro grupo recibía la misma cantidad de luz pero distribuida como si fuese invierno. Los resultados indicaron que ambos regímenes de luz fueron efectivos por igual como antidepresivos.

Un importante efecto biológico de la luz es la supresión de la melatonina, una hormona hipofisaria que afecta a las gonadotropinas y que tiene importancia en el control del sueño. La oscuridad estimula la síntesis de melatonina, mientras que la luz la suprime. Las personas con trastornos afectivos estacionales han mostrado poseer un umbral elevado para la supresión de melatonina. Sin embargo, observaciones recientes de Wehr y colaboradores (1986) sobre exposición de pacientes con trastornos afectivos estacionales a los diferentes patrones de luz citados no lograron demostrar que la fototerapia actúe suprimiendo la secreción de melatonina. También señalaron que la administración oral de melatonina no influye en este tratamiento. Otros mediadores neuroquímicos pueden estar implicados en el efecto antidepresor de la luz. La serotonina puede tener relevancia, ya que presenta un marcado ritmo estacional en humanos, con valores inferiores en invierno y primavera que en verano y otoño (Ergise et al., 1986). Tiene un interés particular que la atención a este síndrome provenga principalmente de la investigación animal sobre conducta fotoperiódica y sistemas de control circadiano. Es un ejemplo más de la importancia de la investigación básica para mejorar las alteraciones y enfermedades humanas.

Otro punto en el misterio de las diferencias sexuales en la depresión proviene de recientes estudios epidemiológicos en la salud mental en las comunidades amish (Egeland y Hostetter, 1983). Una exhaustiva revisión de esta comunidad religiosa, que prohíbe el uso del alcohol y rehuye la modernidad, no revela diferencias en depresión mayor. Esto sugiere la posibilidad de que en la población general el uso intenso de alcohol enmascare la depresión en muchos varones, provocando la apariencia de que sufren de depresión menos hombres que mujeres. El examen de los datos epidemiológicos relacionados con alcoholismo muestra otra principal diferencia de género, siendo en este caso afectados los hombres de modo predominante.

Marcadores biológicos de la depresión

Durante muchos años los investigadores han buscado indicadores biológicos, fisiológicos o anatómicos fácilmente valorables para varios trastornos mentales. Estos indicadores se conocen como marcadores biológicos, y pueden reflejar factores relevantes sobre las causas de los trastornos o su estado actual. El desarrollo de estos tests de laboratorio tendría una importancia especial ya que algunas valoraciones conductuales son incapaces de proporcionar claves sobre los mecanismos genéticos o las respuestas diferenciales a varios fármacos. Así, dos pacientes pueden presentar un cuadro de depresión similar, pero responder en forma diferenciada a los fármacos antidepresivos. La investigación sobre depresión ha sido especialmente productiva en la generación de marcadores biológicos potenciales, en particular de algunos ligados a la respuesta hormonal al estrés, que implica sistemas hipotálamo-hipofisarios.

El trabajo inicial en este campo se centró en el sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal porque las observaciones mostraban niveles de cortisol elevados en pacientes deprimidos hospitalizados. Esto sugería que la hipófisis anterior liberaba excesivas cantidades de ACTH. Un método desarrollado para el análisis de la función hipofisaria-adrenal en el síndrome de Cushing (alteración endocrina que supone elevados niveles de corticosteroides circulantes) incluía la administración de una sustancia llamada dexametasona. Este fármaco es un potente corticoide sintético, que generalmente suprime una elevación típica de ACTH que se produce a primera hora de la mañana. Suele administrarse por la noche. Básicamente la dexametasona parece «engañar» al hipotálamo, que cree que existe un elevado nivel de cortisol circulante. En los sujetos normales la supresión de la dexametasona es muy evidente, pero en muchos individuos deprimidos no suprime los niveles circulantes de cortisol. Cuando disminuye la depresión, la dexametasona suprime

normalmente al cortisol. Se asegura que la normalización ocurre sea cual sea la causa de la mejoría (paso del tiempo, psicoterapia, farmacoterapia o terapia electroconvulsiva). Una posibilidad planteada sobre el mecanismo mediador es que en las personas deprimidas las células del hipotálamo están sujetas a un anormal impulso excitador de regiones del sistema límbico, lo que provoca una liberación mantenida de ACTH. Se han planteado muchas cuestiones sobre la generalidad de este test de depresión, su especificidad y su sensibilidad a diversas estrategias clínicas que afectan a la depresión. Puede ser especialmente valioso en determinados subtipos de depresión, pero no en otros (Schatzberg et al., 1983).

Otros sistemas hormonales explorados en la búsqueda de marcadores para la depresión son la hormona de crecimiento y las hormonas tiroideas. En algunos estudios los pacientes deprimidos han mostrado secretar el doble de hormona de crecimiento que los controles en un periodo de 24 horas (Kallin y Dawson, 1986). Parte de esta diferencia puede atribuirse a los alterados patrones de sueño característicos de los pacientes deprimidos (Capítulo 14). Tanto el hipo como el hipertiroidismo han sido asociados con cambios afectivos. La administración de suplementos de hormona tiroidea puede aumentar la respuesta de los pacientes a las drogas antidepresivas. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para determinar si algunos de los componentes del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal son marcadores sensibles de la depresión.

Psicobiología de la ansiedad

En un momento u otro, todos hemos tenido periodos en los que nos sentimos aprensivos y temerosos. Para algunos este estado adquiere una intensidad arrolladora, incluyendo miedos irracionales, sentimientos de terror, sensaciones corporales atípicas, como vértigo, dificultad para respirar, temblores, estremecimientos y sentimiento de pérdida de control. Para otros, la ansiedad aparece en forma de súbitos ataques de pánico que son impredecibles y duran minutos u horas. La ansiedad puede ser letal. Un seguimiento de pacientes con trastornos de pánico revela un incremento en la mortalidad de varones con este problema a causa de enfermedad cardiovascular y suicidio (Coryell et al., 1986). La Asociación de Psiquiatría Americana distingue dos tipos principales de trastornos de ansiedad: trastornos fóbicos y estados de ansiedad. Los trastornos fóbicos son miedos intensos, irracionales, que se centran en un objeto, actividad o situación específicos, que la persona siente que ha de evitar. Los estados de ansiedad incluyen estados recurrentes de pánico, trastornos generalizados de ansiedad que tienen carácter persistente, y trastornos por estrés postraumático. En esta sección

exploraremos varias de las principales áreas de los estudios actuales sobre ansiedad.

Inducción de pánico

En el estudio de la ansiedad y trastornos relacionados, un curioso hallazgo de hace varios años ha sido reexaminado y aplicado a las investigaciones actuales sobre la biología de la ansiedad. Los psiquiatras habían observado que algunos pacientes experimentan intensos ataques de ansiedad durante o después de un vigoroso ejercicio físico. Se creía que este efecto podía derivar de una concentración sanguínea de lactato. Esto llevó a dos investigadores, Pitts y McClure (1968), a administrar lactato sódico a los pacientes ansiosos. Las infusiones produjeron en los pacientes ataques de pánico inmediatos idénticos a los que presentaban habitualmente. Este tratamiento químico no producía ataques de pánico en personas normales, y también existía un grupo de pacientes ansiosos que no eran vulnerables a los ataques de pánico inducidos. Este estudio ha sido contestado recientemente por Margraf et al., (1986) por no excluir factores psicológicos que provocan confusión. Su evidencia es sobre todo el hallazgo de que los pacientes también presentan cierto grado de ataque de pánico cuando se les administra placebo. La realidad del efecto de la inducción por lactato se ve apoyada por observaciones con TEP que presentaremos en la próxima sección.

Se han sugerido distintas explicaciones para este fenómeno. Liebowitz y colaboradores (1986) informaron sobre las posibilidades de diversos mecanismos que incluyen sistemas adrenérgicos. Señalan que el efecto no se produce por niveles de caldo, cambios en el pH sanguíneo o incrementos en los niveles plasmáticos de noradrenalina. La noción de que el pánico inducido por lactato se debe a una acción sobre las sinapsis beta-adrenérgicas no se ve apoyada por su observación de que el bloqueo de estas sinapsis con propanolol no impide el pánico inducido por lactato. Estos investigadores consideran que el pánico inducido por lactato puede implicar mecanismos noradrenérgicos centrales del locus coeruleus y sus outputs. Esta sugerencia es apoyada parcialmente por la observación de que otro estimulante del locus coeruleus (la inspiración de dióxido de carbono al 5%) produce pánico en individuos clínicamente vulnerables.

Anatomía de la ansiedad

Observaciones muy intrigantes con TEP en pacientes con trastornos de pánico han proporcionado una representación de la anatomía de la ansiedad. Los estudios de Reiman y colaboradores (1986) revelan anomalías en el estado de reposo, en ausencia de pánico. Esta investigación comparaba pacientes cuyo trastorno de pánico podía ser inducido por inyección de lactato sódico, pacientes que no eran vulnerables al pánico inducido por lactato y un grupo de controles normales. Los vulnerables al pánico inducido por lactato presentaron un flujo sanguíneo parahipocampal notablemente anormal. Esta anomalía consistía en diferencias izquierda-derecha en flujo sanguíneo, que parecían reflejar un incremento anormal en el flujo sanguíneo parahipocampal derecho. Esta región contiene las vías principales de input y output del hipocampo. Además del efecto regional, los pacientes vulnerables al pánico inducido por lactato también presentaban un metabolismo encefálico del oxígeno anormalmente elevado. Reiman y colaboradores relacionan estos hallazgos con la teoría de Gray (1982) que concede importancia a las conexiones septohipocampales en la neurobiología de la ansiedad. También citan observaciones de Gloor y colaboradores (1982) sobre que la estimulación eléctrica de esta región en pacientes despiertos suele generar sentimientos de intenso miedo y aprensión. Entre otras aportaciones, el trabajo de Reiman y colaboradores plantea la posibilidad de que un indicador biológico (los datos de las exploraciones con TEP) permita distinguir dos grupos principales de ansiosos: los vulnerables al pánico inducido por lactato y los no vulnerables a ataques inducidos de este modo. La diferencia podría reflejar una distinción fundamental en los mecanismos biológicos subyacentes.

Fármacos ansiolíticos: claves para el mecanismo de la ansiedad

A través de la historia los humanos han consumido todo tipo de sustancias con la esperanza de controlar la ansiedad. En otros tiempos la lista incluía alcohol, bromuros, escopolamina, opiáceos y barbitúricos. Pero en los años sesenta se introdujo un fármaco que cambió para siempre el tratamiento de la ansiedad. Este fármaco se deriva de una sustancia que había sido desarrollada como preparación antibacteriana. Algunos cambios moleculares en esta sustancia produjeron el fármaco meprobamato, cuyo nombre comercial americano, Miltown, se hizo popular como agente tranquilizante. La competencia entre compañías farmacéuticas llevó a un gran desarrollo de sustancias denominadas benzodiacepinas, que se han convertido en los fármacos más habituales en el tratamiento de la ansiedad. Una benzodiacepina, el diacepam (de nombre comercial Valium), ha sido sin duda uno de

los fármacos más presentes de la historia. Estos fármacos suelen describirse como ansiolíticos, aunque a dosis elevadas pueden tener propiedades anticonvulsivas e inductoras de sueño.

Datos conductuales y electrofisiológicos establecieron precozmente que las benzodiacepinas estaban asociadas de algún modo a la acción de las sinapsis gabaérgicas (debemos recordar que el GABA es el transmisor inhibitorio más habitual en el encéfalo). A finales de los años setenta, muchos investigadores mostraron que las benzodiacepinas ejercen sus efectos terapéuticos interactuando con receptores especiales en el encéfalo. Se estableció rápidamente que el receptor para las benzodiacepinas interacciona con receptores para GABA, lo que provoca un aumento de la acción en las sinapsis inhibitorias encefálicas que usan GABA. Así la inhibición postsináptica mediada por GABA se ve facilitada por las benzodiacepinas. La distribución de estos receptores en el encéfalo se presenta en la Figura 11.

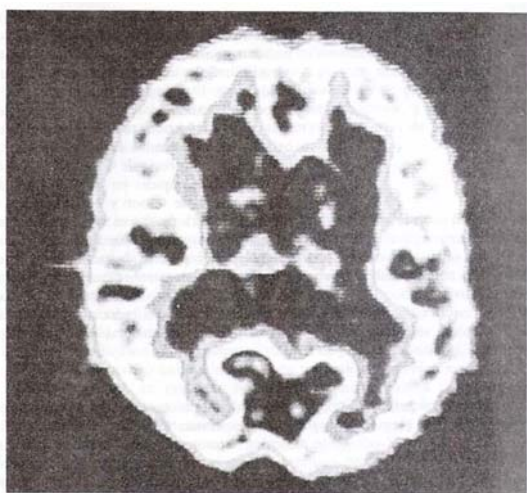


Figura 11. Una imagen TEP que muestra la distribución de receptores para las benzodiacepinas en el encéfalo humano (áreas claras). El receptor está ampliamente distribuido, especialmente en las áreas corticales cerebrales. (Goran Sedvall et al., 1986).

Los receptores para las benzodiacepinas están ampliamente distribuidos a través del encéfalo, y su concentración es especialmente densa en la corteza cerebral y en algunas áreas subcorticales, como el hipocampo y la amígdala. La función fundamental del complejo receptor GABA-benzodiacepina es regular la permeabilidad de las membranas neurales a los iones de cloro. Cuando el GABA activa su receptor al ser liberado de un terminal presináptico, los iones de cloro pueden pasar del espacio extracelular al interior de la célula nerviosa. La benzodiacepina sola tiene escaso efecto sobre la conductancia del cloro. Pero en presencia de GABA, las benzodiacepinas aumentan notablemente los incrementos en la permeabilidad para el cloro provocados por el GABA. Una investigación reciente ha señalado también la existencia de péptidos específicos para la ansiedad, que se producen naturalmente en el encéfalo y actúan en asociación con el receptor

para benzodiacepinas (Marx, 1985). Trabajos iniciales indicaron que un extracto encefálico podía disminuir la unión del diacepam con su receptor; esto implica que el extracto encefálico actúa así porque contiene un material que también se une a este receptor. Un compuesto sintetizado en una de estas investigaciones, la beta-carbolina, actúa como compuesto natural productor de ansiedad y puede inducir ansiedad en animales experimentales. Cuando se administró a voluntarios humanos un compuesto de carbolina produjo tensión muscular, hiperactividad autónoma y efectos corporales descritos como ansiedad severa (Dorow et al., 1983). En la actualidad hay un amplio bagaje de informaciones que implica el complejo receptor GABA-benzodiacepina como ingrediente clave en el mecanismo de la ansiedad.

Tratamientos quirúrgicos en psiquiatría

A través de los tiempos los perturbados mentales han sido tratados con técnicas sólo limitadas por la imaginación humana. Algunos de los métodos eran horribles y estaban inspirados en la creencia de que los trastornados mentales eran controlados por fuerzas demoníacas. Durante el siglo veinte la psiquiatría ha abandonado estos enfoques moralistas, aunque hasta hace poco los tratamientos se basaban en el ensayo y error. La inspiración para nuevos abordajes proviene de diversas fuentes. En los años treinta los experimentos sobre lesiones del lóbulo frontal en chimpancés indujeron a Egas Moniz a intentar operaciones similares en pacientes. Estaba intrigado por la influencia calmante que tenían en primates no humanos, y en el tiempo en que intentó la cirugía frontal no se disponía de muchos otros métodos. Sus observaciones le llevaron al inicio de la psicocirugía, definida como el uso de lesiones cerebrales producidas quirúrgicamente para modificar trastornos psiquiátricos severos. El empleo de esta técnica ha provocado un vigoroso debate, que continúa en la actualidad (Valenstein. 1980; 1986).

Durante los años cuarenta la cirugía del lóbulo frontal fue intensamente defendida por varios neurocirujanos y psiquiatras. Una reciente comisión presidencial sobre psicocirugía estima que durante este tiempo se realizó en 10.000-50.000 pacientes. Durante el período de entusiasmo más intenso, se operó a pacientes con cualquier diagnóstico, y se emplearon diversos tipos de cirugía.

El interés en la psicocirugía surgió de la triste constatación de que muchas personas vivían existencias vacías y alteradas en los hospitales psiquiátricos, sin esperanza de cambio. En aquel tiempo no se contaba con fármacos para tratar a los esquizofrénicos crónicos, y la población hospitalizada permanentemente aumentaba sin cesar. A medida que los hospitales psiquiátricos se iban atestando de pacientes, se intentaron numerosos remedios inusuales. Actualmente, la cirugía frontal se limita

al control de la activación emocional acompañada de intenso miedo. Prácticamente ha desaparecido su uso en psiquiatría, aunque la comisión sobre psicocirugía ha solicitado que se reconsidere el papel de la cirugía en determinados trastornos psiquiátricos (por ejemplo, el caso del uso de cirugía temporal para disminuir la conducta violenta atribuida a actividad epiléptica).

Las valoraciones sobre la importancia de la cirugía del lóbulo temporal en los tratamientos psiquiátricos plantean controversia. Algunos investigadores presentan mejorías clínicas, y recientemente William Sweet (1973) sugirió que lesiones cerebrales más localizadas podrían suponer una notable ayuda en trastornos psiquiátricos concretos. Un intenso apoyo para este enfoque proviene de Ballantine et al. (1987), que informaron recientemente sobre el tratamiento de la depresión mediante cingulotomía estereotáxica: lesiones que interrumpen vías en la corteza cingular. Las evaluaciones clínicas mostraban evoluciones altamente positivas de este procedimiento en pacientes con depresión crónica en los que habían fracasado otros tratamientos. Sin embargo, el uso de fármacos ha eclipsado a la cirugía, ya que sus resultados son mucho menos reversibles que los efectos farmacológicos.

El desarrollo de técnicas para la adecuada ubicación de electrodos profundos en humanos ha llevado a algunos cirujanos a emplear lesiones subcorticales en trastornos psiquiátricos. Algunos de estos objetivos quirúrgicos fueron elegidos en base a los resultados de la investigación con animales.