

Vicente Molina

La esquizofrenia no existe

Universidad de Valladolid

LA ESQUIZOFRENIA NO EXISTE

Serie: Medicina, nº 82

La esquizofrenia no existe / Vicente Molina Rodríguez), ed. Valladolid: Ediciones Universidad de Valladolid, 2021

164 p. ; 24 cm. -(Medicina, 82)

ISBN 978-84-1320-134-4

1. Enfermedades mentales. 2. Esquizofrenia. 3. Psiquiatría. 4. Salud mental. I. Molina, Vicente, ed. II: Universidad de Valladolid. III. Serie

616.895.8

Vicente Molina

LA ESQUIZOFRENIA NO EXISTE



EDICIONES
Universidad
Valladolid^{de}



Reconocimiento–NoComercial–SinObraDerivada (CC BY-NC-ND)

Vicente Molina. Valladolid, 2021

EDICIONES UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Preimpresión: Ediciones Universidad de Valladolid

Diseño de cubierta: Ediciones Universidad de Valladolid

Motivo de cubierta: Carlos de Paz (1993)

ISBN: 978-84-1320-134-4

Para Alba y Carlos, mis hijos, mi luz en los días oscuros

Y para Susana, un regalo de la vida

qua propter bene cum superis e rebus habenda
nobis est ratio, solis lunaque meatus
qua fiant rationes, et qua vi quaeque gerantur
in terris, tunc cum primis ratione sagaci
unde anima atque animi constet natura videndum,
et quae res nobis vigilantibus obvia mentes
terrificet morbo adfectis somnoque sepultis
cernere uti videamus eos auri quoque coram,
more obita quorum tellus amplectitur ossa.
(Lucrecio; De Rerum Natura, 127 ss.)

“Bueno es que conozcamos de las cosas de allá arriba
la razón, del sol y de la luna las causas que su curso gobiernan,
y en virtud de qué fuerza ocurren cosas en la tierra.
Más lo primero ha de ser que con sagaz razonamiento
averiguemos de qué consta el alma, y cual es del espíritu la naturaleza,
y qué es aquello que aterra nuestras mentes al salirnos al encuentro
cuando estamos despiertos mas enfermos, o hundidos en el sueño,
haciéndonos creer que vemos y escuchamos cara a cara a aquellos
que la muerte sorprendió y cuyos huesos abraza ya la tierra.”
(Traducción de Ana Agud, Los Poemas del Ser y el No Ser)

ÍNDICE

1. Introducción: Una visión general	15
2. La enfermedad mental grave	25
2.1 Un poco de historia	26
2.1.1 Negando la evidencia	31
2.2 ¿Qué es la enfermedad mental?.....	41
2.2.1 La clasificación actual basada en síndromes	45
2.3 ¿Son reales las enfermedades mentales?	51
2.4 Homeostasis, alostasis y adaptación	54
3. Factores de riesgo	57
3.1 Factores ambientales de riesgo	57
3.2 Genética.....	62
3.2.1 Polimorfismos de nucleótido único	62
3.2.2. Variaciones en el número de copias	69
4. Funciones alteradas	73
4.1 ¿Dónde está la mente?	76
4.2 Redes cerebrales	83
4.2.1 La selección de las asambleas sinápticas	87
4.3 Fenomenología aplicada	92
4.4 Conexiones estructurales.....	106

4.4.1 Alteraciones conectivas estructurales en las psicosis	108
5. El modelo médico	113
5.1 Enfermedades dentro de los síndromes	116
5.1.1 Relevancia clínica de las alteraciones anatómicas	119
5.1.2 ¿Podemos predecir la respuesta a un tratamiento?	126
5.1.3 Grupos basados en alteraciones de la función inhibitoria	128
5.2 Y todo esto ¿por qué?	133
5.3 Epigenética	135
5.3.1 Mecanismos epigenéticos.....	136
5.3.2 Epigenética y esquizofrenia.....	145
6. A manera de conclusión	147
7. Referencias	151

Agradecimientos

A Ana Agud, sin su apoyo este libro no habría visto la luz. Además, por su revisión del texto.

A Javier Sanz, por moderar con ecuanimidad mis inclinaciones anti-antipsiquiátricas

A los pacientes que me han enseñado tanto. A Jaime, Azucena, Sergio, Yolanda, Moisés, Ana, Rubén, Clara, Silvia, Enrique, Gaspar, Miriam y a tantísimos otros que me concedieron el privilegio de permitirme intentar mejorar su vida y accedieron con tanta paciencia a nuestras investigaciones, que pretenden mejorar la de otros.

1. Introducción: Una visión general

No hay enfermedades más polémicas que las mentales, porque son infinitas las metáforas que podemos hacer sobre las similitudes entre sus manifestaciones y ciertos estados subjetivos de la vida cotidiana. Así, un pensamiento intrínsecamente dualista, que considere la vida mental desligada del sistema nervioso, puede tomar una manifestación subjetiva inusual como una simple expresión de disconformidad, opresión o malestar. Los delirios más extraños, y más desadaptativos para quien los padece, se pueden considerar, y se han considerado, como meras expresiones de no aceptación del orden social o familiar, incluso cuando se acompañan de graves alteraciones de funciones como la memoria o la velocidad y coordinación de los movimientos, que difícilmente pueden entenderse en esos términos.

Estas interpretaciones han conducido históricamente a un tipo de error que vuelve a proliferar en años recientes, el de tomar tales metáforas como verdades cuya comprobación no necesita someterse al método científico. Al ignorar parte de lo que ya son evidencias, como las que ligan al menos ciertos trastornos mentales o/y algunas de sus manifestaciones a determinadas alteraciones del cerebro, resulta más fácil interpretar los hechos conforme a las propias creencias o prejuicios.

Este libro se propone salir al paso de este tipo de actitudes equivocadas por referencia a la enfermedad mental, y defender resueltamente que la enfermedad mental como objeto de estudio debe abordarse en toda su complejidad y desde el método científico, para no caer en las falacias de determinadas creencias y no reducir su consideración a las meras apariencias o a las metáforas.

Es sin embargo un hecho que la medicina y la neurociencia en general han fracasado hasta la fecha en encontrar para los trastornos mentales correlatos cerebrales como los que se encuentran en otros procesos, los que genéricamente llamamos neurológicos. Los tratamientos que se emplean para los trastornos mentales, sobre todo (pero no solo) los de tipo biológico, son en consecuencia más sintomáticos que

causales o específicos, y a veces su eficacia es limitada. Sus fracasos son un hecho obvio, no menos claro que los de la tendencia a reducir a metáforas los trastornos mentales.

Pero esto sugiere también la conveniencia de preguntarse si el actual modelo médico o neurocientífico, tal y como se lo suele entender, no necesitará tal vez un profundo ajuste para explicar la naturaleza de la enfermedad mental. Es bastante posible que en el fracaso neurocientífico para describir este tipo de enfermedad influya el hecho de que el cerebro es fundamentalmente un órgano de relación con el entorno, que para el ser humano es altamente interpersonal, y que, por tanto, para entender la naturaleza de los trastornos mentales, es indispensable tomar en consideración tanto el aspecto biológico como el relacional. Y por supuesto, considerar los mecanismos que van siendo conocidos en la interacción de ambos aspectos. Este libro pretende hacer alguna aportación en el progreso hacia ese modelo comprensivo.

Uno de los aspectos básicos que han contribuido a esta situación de parcial estancamiento actual en el conocimiento del fundamento de los trastornos mentales ha consistido en ignorar, como si no existiera, lo que ya sabemos y continuamos aprendiendo sobre el cerebro y su manera de relacionarse con el entorno. Nuestro sistema nervioso consiste ni más ni menos que en el conjunto de órganos con que la evolución nos ha ido dotando a través del tiempo para conocer el medio en que vivimos y responder al mismo, favoreciendo así nuestras probabilidades individuales de supervivencia y reproducción. Por tanto, ese sistema nervioso posee necesariamente capacidades de respuesta al entorno, entre las que se incluyen modificaciones de su propio funcionamiento y de su estructura, sobre todo en las etapas más tempranas del desarrollo individual.

Estas capacidades de modificación del sistema nervioso están basadas en la premisa, frecuente en la naturaleza, de que lo que el animal encuentra en sus meses o años iniciales de vida será lo que caracterice ésta en el futuro. Si el entorno es por ejemplo hostil o amenazante, el sistema nervioso de los mamíferos se ajusta para aumentar las respuestas ante el estrés que favorecen la supervivencia inmediata, facilitando la liberación sostenida de cortisol, una de las principales estrategias que poseen estos animales para defenderse en situaciones que ponen en peligro su vida.

Las respuestas más usuales frente al estrés suelen ser la lucha o la huida, que favorecen tales posibilidades de sobrevivir en el corto plazo. Lo veremos más en detalle en un capítulo posterior, pero baste decir por ahora que este mecanismo de incremento de respuestas al estrés, bien conocido en la actualidad, se basa en la modificación de la expresión genética de receptores para el cortisol presentes en el cerebro de los mamíferos. Y que esta regulación se puede producir, y de hecho se produce, en respuesta no sólo al estrés manifiesto en los primeros años de la vida del animal, como puede ser una grave amenaza, sino también en relación con el estilo temprano de cuidado de las madres de las crías. Cuanto más contacto físico entre las crías y su madre, más capacidad tienen aquellas de regular adecuadamente en su futuro su respuesta hormonal ante situaciones de estrés.

Esta adaptación está mediada por mecanismos bioquímicos bien conocidos, que representan la interacción directa entre la experiencia afectiva temprana de los animales y la propia estructura (y por tanto función) de su cerebro.

Tener una respuesta incrementada a las situaciones de estrés puede ser ventajoso en el corto plazo, pero sin embargo resulta muy desfavorable para el mantenimiento de la salud en un plazo más largo. Al “prever” el animal que el entorno va a ser un medio hostil en el futuro, en base a su experiencia temprana de un cuidado no afectivo por su madre, hipoteca su salud a largo plazo, y seguramente está acertando su vida en comparación con la situación alternativa, es decir, en comparación con haber recibido un cuidado maternal de mejor calidad, que no llevara implícita la asunción de un futuro lleno de estrés.

Las modificaciones del funcionamiento cerebral de este tipo pueden entenderse en el marco evolutivo, que ha determinado que los mamíferos recién nacidos sean altamente dependientes de sus madres para la supervivencia. Por ello, un cuidado deficiente por parte de éstas resulta ser altamente amenazante para la cría, al poner en riesgo su propia supervivencia.

En el caso del ser humano, este efecto probablemente se multiplica en duración e intensidad, dado que en nuestra infancia dependemos de los otros humanos adultos en medida mucho mayor que los demás mamíferos. Al nacer no podemos andar ni alimentarnos por nosotros mismos, y carecemos durante un largo tiempo de capacidades como el habla, que son imprescindibles en nuestro entorno humano. Siendo nuestro índice de encefalización (el cociente entre el tamaño de la cabeza y el del cuerpo) el más alto entre los mamíferos, la salida por el canal del parto se haría imposible si los niños hubieran de esperar a tener un desarrollo físico similar al de otras especies para nacer (por ejemplo, siendo capaces de caminar por sí mismos nada más nacer). El tamaño de la cabeza de un niño capaz de andar (es decir, de en torno a un año de vida extrauterina) haría inviable el parto.

Esto determina que nazcamos extraordinariamente inmaduros desde el punto de vista físico, incluyendo un cerebro muy poco desarrollado para poder llevar a cabo los requisitos de una vida autónoma, y que por tanto seamos en esa época completamente dependientes de quienes nos cuidan. Sin ellos simplemente no podríamos sobrevivir más allá de algunas horas. Nuestro mundo es por tanto intrínsecamente interpersonal desde el mismo momento del nacimiento, y por ello los cambios con que la evolución nos ha dotado, sobre todo en términos de nuestras capacidades cerebrales y mentales, están especialmente orientados a ese mundo interpersonal. Estos cambios evolutivos favorecen las posibilidades de supervivencia tanto de los individuos como de la especie humana en su conjunto.

El tamaño de nuestra cabeza está en relación directa con el de nuestro cerebro. La maldición que para el parto representa ese tamaño, lejos de ser un obstáculo para la supervivencia de nuestra especie, se ha transformado en nuestra ventaja definitiva sobre las demás. El gran tamaño del cerebro del niño (en comparación con el de otras especies) lo convierte en sus primeros años en una máquina perfecta para aprender,

y por tanto para recibir los conocimientos de sus progenitores y de quienes le rodean. Gracias a ello, un ser humano recién llegado al mundo no necesitará descubrir por sí mismo lo que otros ya saben, sino que puede beneficiarse del saber acumulado durante generaciones. No tendrá, por ejemplo, que inventar un lenguaje, sino que aprenderá el que ya otros conocen y en el que pueden comunicarse, ni inventar herramientas o descubrir el entorno en que vive por sí mismo.

Las enormes capacidades de aprendizaje del niño están firmemente basadas en la biología de su gran cerebro, en base a fenómenos bien conocidos como, entre otros, la proliferación inicial de conexiones entre neuronas (o sinapsis), el predominio inicial de la transmisión que excita a las neuronas sobras las que se realiza (excitatoria, mediada por glutamato), y la progresiva maduración de la cobertura de mielina de las fibras que conectan unas partes del cerebro con otras (que facilita la eficiencia de la transmisión de las señales nerviosas entre esas regiones). Es verosímil pensar que la evolución nos ha ido dotando de un cerebro cada vez más capaz de aprender con relación a la vulnerabilidad infantil que nos hace tan dependientes de otros. La ventaja enorme que supone el disponer de los conocimientos acumulados de la especie en un corto plazo de tiempo ha introducido por otro lado una nueva variable en la ecuación evolutiva, que en caso humano se hace menos dependiente de las variaciones individuales.

El hecho de que nuestra biología nos haga tan dependientes en nuestra infancia sin duda ha jugado también un papel primordial en la configuración de nuestras sociedades y de lo que consideramos esencial en nuestras vidas. Las personas somos, por esa dependencia, animales necesariamente sociales, por lo que los eventos relacionados con otras personas (individuales o en grupo) son procesados y valorados por el cerebro de manera preferente. Y por la misma razón, los afectos hacia otras personas son tan esenciales en nuestras vidas. Erich Fromm habla del amor como una emoción cuyo fin es superar la “separatidad” que nos caracteriza como individuos y que nos hace tan vulnerables. Por eso el amor entendido en un sentido amplio es tan importante en nuestras vidas.

De esta forma, el hecho de que las circunstancias personales (o sociales, que muchas veces son de la misma naturaleza, y que implican a más o menos personas) sean factores determinantes tanto del bienestar y malestar de la vida cotidiana como de lo que podemos entender como salud y enfermedad mental, no supone ningún problema conceptual ni invalida la comprensión de este tipo de enfermedades como trastornos en los que está implicado un sistema corporal (el nervioso en este caso). Este sistema posibilita la experimentación y la atribución de valor a las circunstancias personales en que vivimos, y por tanto no puede separarse de ellas si queremos entender las alteraciones mentales.

La enorme dependencia interpersonal de los seres humanos es particularmente importante en las primeras etapas de la vida, pero no exclusiva de ellas. Necesitamos a los demás todos y cada uno de los días de nuestra vida, objetiva y subjetivamente. Así, si nuestra mente puede entenderse como un mecanismo de adaptación para

afrontar el entorno, para comprender adecuadamente la naturaleza de las enfermedades mentales parece imprescindible atender a ambos lados de la ecuación, el del entorno y el del sistema nervioso que sustenta a la mente y sus manifestaciones. Pues estas enfermedades representan en buena medida fallos en la función primaria de la actividad mental, entendida como mecanismo adaptativo. Esto es particularmente cierto para los procesos psiquiátricos más graves, que plantean menores dudas de que constituyan una enfermedad. Y uno de estos procesos graves es el que denominamos esquizofrenia, sobre el que tratará buena parte de este libro.

Pero la situación es muy similar para otras enfermedades también, donde la interacción entre el entorno y un sistema orgánico en lo referido a la función de éste es la clave para determinar el estado de salud o enfermedad. El sistema orgánico correspondiente falla en su relación con las circunstancias de su entorno, de modo que no puede entenderse la enfermedad sin considerar tanto el sistema como el entorno, y no meramente como una simple manera de hablar.

Dos ejemplos pueden ilustrarlo.

El tipo de alimentación influye de modo determinante en enfermedades endocrinológicas tan conocidas como la diabetes, de modo similar a lo que hace la contaminación sobre el asma, pues estos son factores ambientales relacionados con la función del sistema alterado. Sin embargo, no todas las personas que toman calorías en exceso enferman de diabetes, ni todos los que viven en entornos con una polución muy alta sufren asma. Antes bien, existe una relación entre el riesgo de padecer esos trastornos y ciertas variantes genéticas que lo aumentan al exponerse a determinadas circunstancias del ambiente.

Del mismo modo, las relaciones personales, como el abandono parental o el maltrato infantil, laborales, como el paro, o familiares, como las malas relaciones de pareja, son factores de riesgo para muchos problemas psiquiátricos que van más allá de las reacciones emocionales o cognitivas esperables en la población en general ante problemas como esos y de una magnitud similar. Esto no significa sin embargo que el papel de estos eventos desfavorables sea lo único que causa este tipo de problemas, pues al igual que en los ejemplos antes mencionados del asma o la diabetes, la mayor parte de las personas que se ven expuestas a tales circunstancias no desarrollan problemas psiquiátricos, sino que sus mecanismos psicológicos de adaptación les permiten afrontarlas con éxito. Es decir, muchas, incluso la mayor parte de las personas, pueden sobreponerse a esas circunstancias y, con un poco de suerte, aprender de ellas.

Todo esto subraya la importancia, o más bien la imprescindible necesidad, de considerar el otro lado de la ecuación, el papel del sistema nervioso, a la hora de entender qué les sucede a las personas que padecen enfermedades mentales. Es además un paso necesario para poder ofrecer mejores remedios a quienes las padecen. Abandonarse a una postura puramente ambientalista, como vemos que vuelve a suceder con cierta frecuencia, implica atenerse a un estado del conocimiento ya ampliamente superado y por lo tanto insatisfactorio, lo que en verdad no merecen las personas que padecen este tipo de enfermedades.

Aquí es muy relevante precisar qué puede entenderse por enfermedad mental. Para mí, como médico, ese concepto no es en sí mismo distinto del de las enfermedades que afectan a cualquier otro sistema corporal, por más que en ellas sea indispensable tomar especialmente en consideración las mencionadas peculiaridades que caracterizan la relación entre el sistema nervioso y el entorno personal. La palabra “enfermedad” no implica por tanto en este campo estigmatización alguna, sino el reconocimiento de un problema que se puede y sería deseable aliviar. Una enfermedad es una alteración de la función de un órgano o sistema que produce malestar o dolor, o que disminuye las posibilidades de sobrevivir, incluso causando algunas veces la muerte de modo directo. Las razones de esas alteraciones a veces son manifiestamente externas, como en la diabetes tipo II secundaria a una alimentación hipercalórica y el sedentarismo, y otras veces completamente endógenas, como en el caso de las alteraciones claramente relacionadas con un problema genético, como son la hemofilia o la enfermedad de Huntington, contra el que no puede hacerse nada por evitar las manifestaciones patológicas. La mayor parte de los problemas que afectan a nuestra salud, sin embargo, son el resultado de una compleja interacción de factores internos, como nuestra dotación genética, y externos, desde nuestro estilo de vida a las infecciones a las que nos vemos expuestos. Sabemos bien por ejemplo cómo estos factores influyen de forma determinante, aunque en proporciones variables, en el riesgo para padecer problemas como los infartos de miocardio o el cáncer.

Las enfermedades obedecen a mecanismos a los que los médicos, con nuestra proclividad a poner nombres nuevos a cosas que ya tenían una denominación válida, llamamos ahora “fisiopatológicos”. El asma se caracteriza por el mecanismo fisiopatológico de la disminución brusca del diámetro de los bronquios, que dificulta respirar. La identificación de esos mecanismos es clave para entender y clasificar las enfermedades y para poder desarrollar tratamientos adecuados, orientados a su control. Podemos clasificar así las enfermedades respiratorias entre las que causan o no obstrucción de las vías que llevan el aire hasta los alveolos pulmonares, y dentro de las que las obstruyen, entre aquellas en las que esto sucede de manera brusca y (“aguda” en el idioma de los médicos, que suelen ser además transitorias siempre que no haya un desenlace fatal como consecuencia) y las “difusas”, en las que la obstrucción está menos localizada y es permanente. Esto ayuda a definir los mecanismos que contribuyen a cada enfermedad y, mediante su estudio científico, a mejorar su tratamiento,

Pues bien, en el caso de los trastornos o enfermedades mentales, la situación es exactamente la misma, con la salvedad de que sabemos mucho menos sobre cómo desarrolla el cerebro las funciones que englobamos en el concepto de “mente”, y esto hace mucho más complicado identificar sus mecanismos fisiopatológicos, sobre todo en lo relativo al sustrato de las funciones cerebrales que sustentan la vida subjetiva.

En cuanto a las causas de las enfermedades mentales, hay pocas dudas de que ciertos factores internos son determinantes en su riesgo y de que esos factores vienen con nuestra dotación genética. Se admite por ejemplo que la contribución genética al

riesgo de padecer esquizofrenia o trastorno bipolar está en torno al 70%, si bien no creemos que exista ningún gen de la esquizofrenia como sí existe el de la hemofilia. Volveré sobre esto más adelante. Pero también hay muy pocas dudas de que hay muchos factores externos que contribuyen a la aparición de estas enfermedades, y de muy diferentes tipos. El paro, la emigración, el consumo de drogas, los conflictos graves entre personas o el maltrato sufrido en la infancia son ejemplos de factores que sabemos que incrementan el riesgo de muchas enfermedades mentales, desde los trastornos de ansiedad a las más graves como la esquizofrenia. La influencia de estos factores ambientales probablemente se media por mecanismos epigenéticos, que repasaremos más adelante, y su presencia en la vida de una persona no implica que ésta vaya a padecer ningún trastorno mental. Los factores de riesgo genético individuales y los de protección (genéticos o no) pueden, y normalmente lo hacen, disipar el efecto deletéreo de esos problemas ambientales.

Un mayor conocimiento neurocientífico, combinado con mejores datos epidemiológicos y elaborado en un marco conceptual adecuado, sin duda ayudará a resolver el rompecabezas que en la actualidad suponen este tipo de enfermedades. Mencionaré aquí un ejemplo que desarrollaré también más adelante: sabemos que un cierto tipo de neurotransmisión, la mediada por el ácido gamma-amino-butírico (GABA), es clave para la selección del conjunto de sinapsis (o conexiones neurales) cuya activación simultánea y transitoria subyace a cualquier acto mental. Siendo así, uno puede preguntarse legítimamente si, entre los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a las alteraciones presentes en enfermedades en las que estos actos mentales no se corresponden fiablemente con la realidad, como en la esquizofrenia, podrían encontrarse alteraciones de la transmisión por GABA. Es una posibilidad que tiene muchos apoyos, y que no excluye en absoluto el papel de otros eventos de naturaleza distinta, como el maltrato infantil (también factor de riesgo en esta enfermedad): la transmisión por GABA se desarrolla durante la infancia y la adolescencia, y situaciones como las del maltrato tienen un gran potencial para alterarla.

Sin embargo, uno de los más grandes obstáculos para entender las enfermedades mentales lo hemos creado los propios médicos psiquiatras. No sin necesidad en el tiempo en que se creó, todo sea dicho. Las clasificaciones de las enfermedades mentales han resultado en una reificación de los conceptos de tales enfermedades, haciéndolos parecer entidades que realmente existieran en la naturaleza, con la consecuencia de que asumimos implícitamente que tiene que ser posible encontrar mecanismos fisiopatológicos correlativos a los constructos contenidos en esas clasificaciones. Así, asumimos que lo que definimos, por ejemplo, como esquizofrenia es una entidad que existe como tal en la naturaleza, del modo en que existen la neumonía por neumococos o el cáncer de páncreas. Además, implícitamente asumimos que la esquizofrenia así definida existiría como una entidad unitaria, por lo que sería posible encontrar un sustrato cerebral común alterado en las personas que la padecen. Como veremos, esta situación no es la que muestran los resultados de las investigaciones sobre los sustratos cerebrales de esa enfermedad.

Sin embargo, como antes apuntaba, ha sido necesario crear esas clasificaciones para progresar sobre la situación previa. El desarrollo de esas clasificaciones de las enfermedades mentales durante el siglo XX se basó en la necesidad, más que justificada, de tener un marco de referencia homogéneo que permitiera entenderse entre clínicos e investigadores. Es decir, que todos los implicados, al diagnosticar y tratar a un paciente o al investigar una enfermedad, cuando se refiriesen a cualquiera de las categorías incluidas en esas clasificaciones hablasen de lo mismo. De esta manera, se han ido desarrollando y refinando sucesivas ediciones de esas clasificaciones, en las que las definiciones de las enfermedades o trastornos incluidos en ellas están basadas en agrupaciones de síntomas y signos *decididas* por comités de expertos.

Sin duda, esto fue un gran avance respecto situaciones previas, pero la citada reificación, esto es, considerar como entidades naturales lo que, si no se demuestra lo contrario, son acuerdos, aunque estén basados en la evidencia disponible, ha conducido a reiterados fracasos de los que resulta necesario aprender. Esto no podía ser de otra manera, porque se estaba tratando de encontrar los sustratos neurobiológicos (o los factores ambientales) implicados en la causa de cualquiera de las categorías de estas clasificaciones. La realidad de la gran mayoría de las investigaciones neurobiológicas de las últimas décadas es que se ha tratado de encontrar un único mecanismo cerebral aplicable a todos los casos contenidos en esas clasificaciones con un mismo diagnóstico, pero la obstinada realidad se empeña en demostrar que esos casos muestran alteraciones muy distintas entre sí.

Y lo mismo puede decirse para los factores ambientales o psicológicos implicados en esas categorías. Esta realidad objetiva apunta más bien a que cada diagnóstico incluye grupos de pacientes que en realidad se caracterizan por diferentes alteraciones o/y factores de riesgo ambiental, y que manifiestan diferentes signos y respuestas al tratamiento. En definitiva, cada categoría diagnóstica de nuestras clasificaciones parecería incluir distintas enfermedades, lo que sin duda es un obstáculo para definir su naturaleza si nos empeñamos en agruparlas como si fuesen una sola. Quizá por ejemplo la alteración de los mecanismos neuronales mediados por el GABA solo sea clave en un cierto grupo de pacientes con esquizofrenia, pero identificarlos resultaría esencial para mejorar sus posibilidades de afrontar esta enfermedad.

Así, pienso que los dos obstáculos para mejorar nuestra comprensión de la enfermedad mental: el desconocimiento relativo del sustrato neurobiológico de la actividad mental y la reificación de los diagnósticos, están muy relacionados. Esto es especialmente cierto en lo aplicado a las alteraciones mentales más graves, como la esquizofrenia, en las que muchos de los pacientes que las padecen ven muy mermaidas muchas de sus capacidades mentales. No conocemos los sustratos de esas enfermedades porque no entendemos bien el cerebro y su relación con el entorno, aunque ya poseemos pistas muy valiosas para ir haciendo luz en este campo. Pero también es cierto que nuestros conceptos modernos de los diagnósticos mentales nos condenan, como a Sísifo, a fracasar una y otra vez en el intento de describir esos sustratos,

porque tales sustratos cerebrales no existen, ni posiblemente puedan existir, para los conceptos a los que se los atribuimos, ya que cada uno de ellos incluye poblaciones con alteraciones cerebrales muy diferentes, incluso quizá inexistentes en algunos.

El objeto de este libro es por tanto analizar la posibilidad de una aproximación diferente al problema: si partimos de las alteraciones cerebrales que realmente existen, aunque sean muy variables, en muchos pacientes con diferentes enfermedades mentales, ¿sería posible definir un nuevo marco teórico donde los hallazgos den lugar a una clasificación de las enfermedades similar a la del resto de la Medicina? Y de manera complementaria: ¿nos puede ayudar a comprender mejor el sustrato de estas enfermedades la consideración de los fundamentos ya conocidos de las funciones mentales?

A lo largo del libro voy a tratar fundamentalmente de la esquizofrenia, como ejemplo más claro de lo que he expuesto hasta ahora y como uno de los trastornos mentales más graves. Siendo posiblemente la enfermedad mental más estudiada desde el punto de vista clínico y neurobiológico, incluyendo el genético, es además sobre la que contamos más datos que pueden permitir reevaluar nuestro enfoque actual conceptual e identificar nuevos modos de entender qué les sucede a los pacientes a quienes hoy diagnosticamos de ese modo. Es posible que esta reflexión pueda aplicarse también a otros grupos de pacientes que hoy tratamos los psiquiatras. En cambio, para otros síndromes psiquiátricos, los más relacionados con el malestar de la vida cotidiana, que pueden ser muy graves también, pueden ser de más utilidad otros modelos epistemológicos más basculados hacia la comprensión de la experiencia subjetiva.

Como vamos a hablar con frecuencia de la esquizofrenia, voy a precisar qué entiendo por tal. Solemos entender por esquizofrenia la presencia en una persona, durante un tiempo prolongado, habitualmente más de un mes, de una serie de síntomas y signos que interfieren gravemente en su funcionalidad global. No es necesario que una persona reúna todos esos síntomas y signos para recibir el diagnóstico de esquizofrenia, sino que hay combinaciones de ellos que lo permiten. Las clasificaciones al uso incluyen varios grupos de síntomas de los cuales el paciente debe reunir un número determinado de cada uno. Entre los más frecuentes están los denominados síntomas positivos, o manifestaciones que no cabría esperar en las personas saneas, como los delirios, las alucinaciones, la desorganización del lenguaje y de la conducta. Hay otros signos y síntomas, a los que denominamos síntomas negativos, entre los que encontramos la disminución o ausencia de rasgos psicológicos que esperaríamos encontrar en una persona sana de la misma cultura y edad que el paciente. Por ejemplo, esperamos encontrar en una persona sana cierta reactividad y riqueza afectivas, un lenguaje con un contenido esperable por su nivel cultural, una capacidad básica para disfrutar de actividades placenteras y un mínimo interés por relacionarse con otras personas. Todo o parte de ello puede estar ausente o disminuido en personas que padecen esquizofrenia.

Este es el núcleo de la definición contenida en los esquemas diagnósticos al uso: un conjunto de síntomas padecidos al menos durante un tiempo y que dificultan gravemente la vida de la persona. Sin embargo, hay otros rasgos, muy característicos de muchos pacientes con esquizofrenia, que no aparecen en estos esquemas diagnósticos. Entre ellos destacan las denominadas alteraciones neuropsicológicas. Se trata de una disminución, a veces grave, de la capacidad de ejercer funciones cognitivas básicas, como la memoria verbal y la operativa, la resolución de problemas simples, la velocidad para ejecutar tareas cognitivas simples o tareas motoras, o la fluidez verbal. Con frecuencia, además, los pacientes presentan alteraciones a otros niveles, tampoco incluidos en las definiciones diagnósticas actuales. Entre ellas están sutiles alteraciones motoras en forma de discinesias o parkinsonismo, o alteraciones en la experiencia de sí mismos, de las que trataremos con más detalle en la sección dedicada a la visión fenomenológica de la esquizofrenia. Estas últimas alteraciones de la experiencia de sí mismos han dado lugar a sugerentes descripciones de los fenómenos básicos subyacentes a los síntomas de la esquizofrenia, que han sido conceptualizados por algunos autores como la “pérdida de la evidencia natural”.

2. La enfermedad mental grave

Muchos de los trastornos mentales graves se caracterizan por una *pérdida de contacto con la realidad*, bajo la forma de creencias, percepciones o afectos que no están en absoluto justificados por la realidad objetiva de la persona que los padece. Esta pérdida de contacto con la realidad generalmente perjudica mucho a quien la padece: puede alterar profundamente su conducta y menoscabar seriamente sus capacidades adaptativas. Estos problemas afectan a la mayoría de las personas que hoy incluimos bajo diagnósticos como esquizofrenia y trastorno bipolar, aunque otras enfermedades mentales también pueden causar graves perjuicios a quienes las sufren.

Las enfermedades mentales graves están documentadas desde que existen registros médicos fiables, como los escritos hipocráticos, en los que se describen cuadros que sin duda hoy se calificarían como tales, aunque bajo nombres diferentes a los actuales, como la melancolía. En estos escritos, relacionados con la tradición filosófica jónica basada en la observación para explicar el mundo, se proponían relaciones entre esos cuadros mentales y alteraciones en el organismo de quien los padecía. Una referencia en el corpus hipocrático sobre la epilepsia es especialmente interesante ahora que los hay que defienden que la ausencia de una base cerebral conocida para los trastornos mentales significa que carecen de ella. Dice su autor “*Me parece que esta enfermedad no es más divina que cualquiera. Tiene, como toda enfermedad, su causa natural. El hombre piensa que es divina porque no la comprende;*

pero si llama divino a todo lo que no comprende, ¡bueno! Las cosas divinas serían interminables”(Farrington 1957).

También apoyan la presencia de los trastornos mentales en el pasado otros datos más indirectos, como la mención en el Antiguo Testamento del castigo divino a Nabucodonosor, consistente en “reducirle a una locura bestial”, o la descripción en la *Iliada* de la desaforada conducta de Áyax matando ovejas en la creencia de que eran soldados enemigos¹. En los siglos siguientes, múltiples referencias fehacientes en escritos médicos e históricos dan cuenta de la existencia de individuos con graves alteraciones del pensamiento, la conducta o/y el afecto, que no resultaban comprensibles, a la luz de la época correspondiente, como modos de reaccionar ante una situación personal presente o pasada. Hoy entenderíamos probablemente muchas de esas descripciones como cuadros compatibles con lo que denominamos psicosis², y posiblemente muchas corresponderían al tipo de psicosis que hoy llamamos esquizofrenia, aunque este concepto pueda tener los inconvenientes de los que iremos hablando a lo largo de este libro.

2.1 Un poco de historia

Las ideas sobre la naturaleza de este tipo de trastornos han ido cambiando desde las primeras descripciones compatibles con la enfermedad mental grave. Algunas ideas sobre el origen de estos trastornos mentales estuvieron casi completamente centradas en lo que se pensaba que era su origen puramente cerebral. Estas ideas culminan en lo que Edward Shorter describe en su historia de la psiquiatría como la “Primera Psiquiatría Biológica” (Shorter 1997). Este periodo se sitúa a caballo entre los siglos XIX y XX, y, durante el mismo, investigadores médicos de la enorme talla de Carl Wernicke, Aloïs Alzheimer, Joseph Babinski, Jean Martin Charcot, Theodor Meynert, Hughlings Jackson o Emil Kraepelin se esforzaron por encontrar un sustrato discernible para la “locura”, denominación general para los trastornos

¹ Sin duda, similar al quijotesco episodio del rebaño de ovejas.

² La psicosis no es una categoría de diagnóstico en la actualidad, sino un grupo de alteraciones con límites mal definidos, cuya principal característica es la pérdida más o menos grave de correspondencia entre la realidad objetiva y la experiencia subjetiva del sujeto que la padece. Lo más frecuente es que englobemos en este concepto síntomas como los delirios, en los que se confunden creencias o temores con certezas absolutas, o las alucinaciones, en los que las percepciones objetivas, del mundo exterior, se confunden con contenidos mentales privados. Estos síntomas, y otros que incluimos en lo que hoy llamamos psicosis, como la desorganización del pensamiento y la conducta, pueden aparecer en la esquizofrenia y en otros cuadros, que incluyen en periodos más o menos largos alteraciones de ese tipo, como el trastorno bipolar, la depresión o el abuso de drogas psicoactivas. También puede aparecer un cuadro psicótico como consecuencia de la afectación del sistema nervioso central por diferentes causas, desde la abstinencia del alcohol a las alteraciones neurodegenerativas (es frecuente encontrar delirios o/y alucinaciones en las diferentes clases de demencias), o como efecto de diferentes fármacos.

mentales graves aceptada en la época. Como es lógico, lo hicieron empleando las herramientas de las que disponían entonces, que eran fundamentalmente las proporcionadas por la anatomía patológica. Es decir, que sus análisis sobre el sustrato cerebral de lo que hoy denominamos enfermedad mental grave se basaban en el análisis tanto macroscópico como microscópico del cerebro de los pacientes que ya habían fallecido.

Pese a algún éxito aislado, si bien de gran importancia práctica (como la identificación de la causa de la parálisis general progresiva, que resultó ser la afectación del sistema nervioso central por la infección en estado terciario o tardío por el *Treponema Pallidum*, la bacteria de la sífilis³), la “Primera Psiquiatría Biológica” dejó globalmente la impresión de que la naturaleza de los trastornos mentales debía de ser distinta de la de los neurológicos. No parecía posible relacionar alteración cerebral alguna con la causa de la “locura”.

El origen “orgánico” de los problemas que hoy entendemos como “neurológicos”, en cambio, sí se pudo demostrar fehacientemente en esa misma época, por ejemplo, relacionando lesiones en ciertas áreas cerebrales y con la pérdida del lenguaje hablado o afasia de Broca. Sin embargo, no se lograba demostrar la existencia de un sustrato anatómico para los problemas que hoy consideramos enfermedades mentales graves (la “locura” de épocas pasadas). Conviene insistir en que para este tipo de investigaciones no se disponía entonces de otro medio que el examen del tejido cerebral tras la muerte. No era posible por lo tanto evaluar función alguna de este órgano, ni en consecuencia relacionar funciones cerebrales con las manifestaciones de las enfermedades mentales. Además, tampoco podían estudiarse las propiedades estructurales del cerebro en el sujeto vivo, algunas de las cuales veremos que tienen mucha relevancia para entender el contenido de lo que hoy llamamos esquizofrenia.

Por esta época se producen los primeros enfrentamientos entre quienes abogaban por buscar una alteración orgánica (en este caso anatómica) que explicase el trastorno mental y los que enfatizaban la necesidad de la comunicación con el paciente. Estas posiciones excluyentes anticipan lo que había de ser una pauta reduccionista que se mantiene a día de hoy.

Comprender mejor qué alteraciones puede haber en el cerebro de los pacientes y comunicarse del mejor modo posible con ellos no son objetivos excluyentes, pero a lo largo de la historia se los ha interpretado así en bastantes ocasiones. Por ejemplo, a principios del siglo XX, Theodor Meynert, un reputado anatomista, se quejaba de que a los directores de los asilos psiquiátricos les importase bastante más la estructura

³ Este fue un éxito de una magnitud difícil de entender hoy, pues la proporción de los pacientes admitidos en el siglo XIX y principios del XX a los hospitales psiquiátricos como consecuencia de la parálisis general progresiva era enorme. Se trata además de una enfermedad en la que el deterioro mental progresivo precedía a la muerte del paciente.

interna de sus edificios que conocer la alteración de la estructura cerebral de sus pacientes. Desde el otro lado, Ludwig Shlager, director del Asilo Imperial de Viena, acusaba a los anatomistas como Meynert de no tener ningún interés en las necesidades de los enfermos (Harrington 2019). Alguna razón debía tener este último si consideramos que toda una serie de anatomistas alemanes fueron nombrados sucesivamente directores del hospital psiquiátrico más grande de Suiza (el Burghözli), pese a no saber una palabra del dialecto suizo local que hablaban los pacientes, y por tanto sin poder entenderse apenas con ellos.

Afortunadamente, había algunas excepciones inspiradoras para esa aparente oposición entre ciencia y clínica. Por ejemplo, el también neuroanatomista Bernhard von Gudden introdujo, en los hospitales que dirigió (en Werneck, Zurich y Munich), cambios tan significativos para la época (y aun para la actualidad) como una política de prohibición de toda contención mecánica y la autorización de permisos para que los pacientes pudieran viajar a la ciudad sin acompañamiento (Harrington 2019).⁴

Como consecuencia parcial de ese fracaso relativo de la “Primera Psiquiatría Biológica”, las teorías psicoanalíticas sobre el origen de los trastornos mentales, que aparecieron en la misma época, fueron ganando terreno como paradigmas explicativos de esos trastornos, fundamentalmente a lo largo de la primera mitad del siglo XX. En muchos entornos, como el norteamericano, llegaron a convertirse en las explicaciones dominantes de los trastornos mentales, incluso de los más graves. Estas teorías dieron forma a la idea de que serían los conflictos psíquicos los que constituirían el auténtico origen de los problemas psiquiátricos, sin excluir de esta explicación a los más graves entre ellos, como la esquizofrenia.

En la teoría freudiana, al menos en su versión original, se admitía que esos conflictos podrían tener una base en la función cerebral, que podría descubrirse en el futuro, pero la realidad es que el desarrollo de estas teorías desplazó completamente el estudio de ese sustrato para centrarse en los contenidos de esos supuestos conflictos psicológicos, prescindiendo del método científico. Para algunos de los posteriores autores psicoanalistas, como los seguidores más ortodoxos de Freud, los conflictos serían más bien intrapsíquicos, es decir, su naturaleza tendría que ver con el malestar relacionado con la falta de aceptabilidad de los impulsos individuales presentes desde la infancia.

Otros seguidores de esta corriente, en cambio, situaron el origen de estos problemas mentales graves en las normas y la estructura sociales, que impondrían al sujeto dificultades insuperables, aunque sin explicar por qué sólo algunos de los

⁴ Un problema importante para esta política se presentó cuando en 1886 el rey Luis II de Baviera, que hizo construir muchos castillos del estilo del de Blancanieves y que padecía un probable trastorno bipolar, salió desde el hospital a pasear sin acompañamiento y se fue a un lago, del que horas después se recuperó su cadáver. Todavía seguimos debatiéndonos en las unidades psiquiátricas entre nuestro deber de cuidado de los pacientes y la necesidad de respetar sus derechos individuales. No es una cuestión fácil, por la imprevisibilidad de las conductas que no podemos controlar con nuestros conocimientos actuales.

miembros de la sociedad en que se producían esos problemas mostraban tales problemas psiquiátricos. Tampoco quedaba claro por qué, en el caso de los conflictos intrapsíquicos, solo algunas de las personas que los experimentaban (pues eran bastante universales) sufrían consecuencias tardías e incluso graves de los mismos.

De manera paralela, a lo largo de los siglos XIX y XX, con la progresiva urbanización de la población, se fue evidenciando el enorme hándicap que suponían los trastornos mentales graves para quienes los padecían y quienes les rodeaban. Pero ni el psicoanálisis ni los demás tratamientos disponibles entonces (incluyendo algunos farmacológicos o de otro tipo, como los comas insulínicos inducidos) fueron eficaces en grado apreciable para aliviar ese tipo de trastornos, y esto siguió así hasta la introducción de los psicofármacos más modernos en la década de 1950⁵. Un procedimiento previo a la época de los psicofármacos modernos, sin embargo, es la terapia electroconvulsiva, para la que hay un acuerdo científico más que suficiente en cuanto a su eficacia y seguridad para el tratamiento de determinados pacientes aún en la actualidad.

Como ilustración del estado de la cuestión a finales de la década de 1940 con relación a las diferentes explicaciones sobre la naturaleza de los trastornos mentales graves, y la manera de tratarlos, vale la pena leer la descripción que hace Anne Harrington, en su libro *Mind Fixers*, de la situación en que se encontraba la conceptualización y el manejo clínico de la esquizofrenia:

“(a finales de esa década) la esquizofrenia podía ser mayormente biológica o mayormente ambiental. Era incurable o no lo era. Si era curable, podía ser tratada mejor con psicoterapia intensiva o con insulina, choques eléctricos o cirugía. Si era biológica, la investigación metabólica o endocrinológica era la dirección más prometedora. Si era ambiental, probablemente estaba causada por una mala madre, aunque nadie podía decir qué hacía mala a una madre. Algunos decían que rechazaba al hijo, otros que era rígida, otros que dominante, e incluso otros se centraban en su ansiedad” (Harrington 2019).

Esta descripción sugiere que el concepto de esquizofrenia ya encerraba una gran heterogeneidad de presentaciones desde bastante antes de que se desarrollasen las clasificaciones actuales de las enfermedades mentales. Podían encontrarse explicaciones para todos los gustos sobre su naturaleza, que posiblemente se justificaban por la enorme variación entre los casos así denominados, que favorecía que las explicaciones asumidas a priori, fueran psicoanalíticas o biológicas, obtuvieran la deseada “confirmación” a base de casos seleccionados.

⁵ Con la obvia excepción del uso de la penicilina para tratar las consecuencias de la infección por sífilis del sistema nervioso central. A la terapéutica médica psiquiátrica se fueron incorporando procedimientos y fármacos, como el arsénico o la inducción de procesos febriles o de comas insulínicos, cuya utilidad pareció suficiente inicialmente, pero después se demostró que su eficacia era muy inferior a lo supuesto, e insuficiente globalmente para justificar los riesgos y efectos secundarios asociados.

De hecho, un motivo importante para el desarrollo de esas clasificaciones de las enfermedades mentales fue precisamente tratar de resolver el caos resultante del empleo de criterios y conceptos variables sobre lo que era una enfermedad como ésta, manifiesto por ejemplo en la conocida discordancia entre psiquiatras de Inglaterra y Estados Unidos en cuanto a la tasa de diagnóstico de esta enfermedad. Sin embargo, como veremos a lo largo del libro, el problema no se solucionó con la propuesta de criterios diagnósticos compartidos, y quedó de manifiesto que en realidad el problema de la heterogeneidad iba más allá, quizá hasta el punto de hacer muy verosímil la sospecha de que la esquizofrenia no existe como entidad unitaria. Otra cosa bien distinta, sin embargo, es que los pacientes que hoy englobamos bajo ese diagnóstico no padezcan enfermedad alguna. El que la esquizofrenia no exista como una entidad natural (que es a lo que me refiero en el título del libro) no significa en absoluto que los pacientes a quienes hoy diagnosticamos de esta manera no padezcan un problema serio. Lo más probable es que padezcan problemas diferentes, no todos el mismo ni de la misma gravedad.

Los debates puramente ideológicos, en buena parte ajenos al terreno científico, también han contribuido y contribuyen en no pequeña medida a retrasar el avance real del conocimiento en este campo, empeorando las consecuencias del problema epistemológico sobre nuestro conocimiento de la enfermedad mental. Son debates que, teniendo una base real, pueden generalizar de forma excesiva e injustificada sus razonamientos, llegando a negar la propia existencia de los trastornos o enfermedades mentales.

El objeto de estudio de la Psiquiatría lo constituyen las alteraciones de la conducta, el afecto y el pensamiento. Esto hace que nuestra rama de la Medicina sea particularmente vulnerable a abusos por parte de quienes la ejercen o/y de quienes detentan algún poder político, pues si quienes la ejercen carecen del exigible rigor ético, pueden definir de manera arbitraria como alteraciones patológicas las variantes de conducta que les parezcan. También puede suceder que la cultura de un determinado momento y lugar sostenga ideas en cuyo contexto fuera posible usar la psiquiatría con ese fin. Así, en la antigua Unión Soviética, se llegó a considerar la disidencia como un signo de enfermedad mental, o en épocas anteriores a ésta se propuso que los intentos de fuga de los esclavos también serían un signo indudable de trastorno mental.

Resulta más ilustrativo aún de la posibilidad de usar la psiquiatría con fines desviados lo sucedido sobre la base de ciertas teorías con poca base científica, como las que sostuvieron la tesis de la “degeneración” de las sociedades contemporáneas (sobre todo entre los anglosajones entre los siglos XIX y XX)⁶. El sustento teórico de esa visión de la “degeneración” social era la idea que las ganancias evolutivas podían revertirse, de manera que las formas más complejas (las humanas) podían llegar a

⁶ En boca del alienista inglés Henry Maudsley, “el castigo que recibe necesariamente el incremento en nuestra presente civilización es la locura”

retroceder a escalones anteriores de la evolución. Esto explicaría, para quienes lo proponían, un amplio rango de conductas que estarían aumentando en las sociedades contemporáneas y que incluirían los crímenes violentos, el suicidio, la ebriedad y, por supuesto, la “locura” (Harrington 2019). La idea subyacente era que todas esas conductas tendrían una base cerebral común, de manera que podrían aparecer en distintos miembros de una misma familia como una condición hereditaria⁷. La locura de uno, los crímenes de otro o el suicidio de un tercer miembro de la familia serían la evidencia de que esa familia suponía un riesgo para la sociedad, al transmitirse con ella las semillas de la degeneración. Esas familias, por tanto, con su regresión a formas evolutivas primitivas, representarían un riesgo para la sociedad entera. Las conclusiones que podían extraerse de esta línea de pensamiento no tardaron en irse evidenciando.

Así, y en el contexto de una teoría de la evolución mal entendida, en el siglo XX parte de la profesión psiquiátrica participó en algunas de las más infames manifestaciones de la historia de la Humanidad. Algunos de mis colegas se sumaron al apoyo o/y la práctica de la esterilización forzosa (que se legisló en algunos estados norteamericanos) e incluso al exterminio de pacientes mentales (en la Alemania nacionalsocialista), donde las primeras cámaras de gas se ensayaron de hecho en centros de internamiento de pacientes psiquiátricos o/y con deficiencias intelectuales.

Estos execrables abusos, unidos al aparente fracaso científico de no lograr identificar las causas cerebrales de estos problemas, dieron sustento adicional a la idea de la inexistencia de la enfermedad mental, incluyendo las más graves (o incluso especialmente éstas), a las que se empezó a negar una entidad patológica real. Merece la pena detenerse a prestar cierta atención a esta idea, que resurge periódicamente, pues puede ser un buen punto de partida para entender los matices del concepto de enfermedad mental y de esquizofrenia en particular.

2.1.1 Negando la evidencia

El filósofo post-estructuralista Michel Foucault, autor de la “Historia de la Locura en la Época Clásica” publicada en 1961, describió en su segundo capítulo lo que llamó “el gran encierro”. Con este término aludía a la situación supuestamente propia de los siglos XVIII y XIX en Francia, y por extensión en el resto de Europa, durante la cual la Medicina (pues la Psiquiatría aun no existía como tal) se pervirtió, en opinión de Foucault, transformándose en un instrumento de control social. Este control médico habría sido ejercido entonces mediante la reclusión de las personas que no se

⁷ El propio Emil Kraepelin, que era como muchos de sus contemporáneos un degeracionista, explicó en una lección en 1899 que ciertas formas de trastorno mental hereditario podía explicar los crímenes sexuales, las agresiones peligrosas, el incendio intencionado y los robos (citado en Harrington, A. (2019). *Betting on Anatomy. Mind Fixers*. New York, W.W. Norton & Co: 3-31.

adecuaban a las normas sociales. La idea de Foucault es que los asilos, el aproximado equivalente a nuestros actuales hospitales, se llenaron de mendigos, pequeños criminales y otros tipos de “desviados sociales”, y así se habrían transformado en recursos más policiales que sanitarios. Esta es una idea que Foucault extendería a la Psiquiatría en general, a la que consideraba meramente un instrumento de control social, no simplemente en siglos pasados sino también en la época en la que escribía su libro. Esta idea sigue vigente para algunos autores y colectivos.

Sin embargo, una visión más ajustada a la realidad, y con consecuencias muy diferentes, es la que expone Jan Goldstein en su libro *“Console and Classify. The French Psychiatric Profession in the Nineteenth Century”*. Este autor confirma la inclusión, en las postrimerías del siglo XVIII, de *“una amplia variedad de desocupados y potencialmente disruptivos no solamente lunáticos, sino también vagabundos, mendigos, inválidos y prostitutas”* (la traducción es mía) en las mismas instituciones (los *“hôpital-généraux”*) (Goldsetin 1987). Estas instituciones carecían de finalidades médicas, siendo en cambio parte de la política general de orden social. No eran instituciones sanitarias, ni puede deducirse de su existencia que la profesión psiquiátrica (que además no existía entonces) se ocupase del control social. Es más, al cabo de poco tiempo de crearse tales asilos, se empieza a pensar dentro de esas mismas instituciones en la posibilidad de encontrar *“curas”* para los *“lunáticos”*, diferenciándolos del resto de los allí internados. Como describe el mismo autor, en 1785 se emite por la imprenta real una directiva oficial sobre *“el modo de manejar (gouverner) a los lunáticos y trabajar hacia su curación en las casas de refugio reservadas para ellos”*. Esta *Instrucción* estaba escrita por Jean Colombier y François Doublet (Goldsetin 1987), y en ella encontramos dos partes, derivadas de la responsabilidad del estado hacia los miembros más débiles de la sociedad (en este caso, los *“lunáticos”*): la primera prevé evitar que tales gentes alterasen el orden social, y aplacar el miedo público, mediante su encierro, y la segunda busca intentar, de forma concertada, encontrar un medio para curarles o, al menos, disminuir su sufrimiento. Así pues, el hecho de que muchos enfermos mentales compartieran instituciones con otros miembros *“improductivos”* de la sociedad no implica que la finalidad primaria fuera su encierro. Más bien, a partir de esa situación pre-existente, se empiezan a realizar esfuerzos por entender y aliviar el sufrimiento mental, diferenciándolo de formas *“no lunáticas”* de alteración del orden social. En la *Instrucción* encontramos de hecho una discusión sobre el diseño de instituciones para los lunáticos curables⁸ y una revisión de la nosología de la época sobre la *“locura”* y las formas más avanzadas de su tratamiento⁹.

⁸ Que incluía aire puro, paseos regulares por lugares sombreados y una dieta adecuada.

⁹ Se incluían cuatro formas de locura: frenesí, melancolía, manía e imbecilidad, como aparecen igualmente en la *Encyclopedie*. Hoy las llamaríamos, en una aproximación, estados confusionales, depresión, delirio y grave deterioro o alteración orgánica mental. Los tratamientos en boga incluían sangrías, purgas (sobre todo con heleboro), baños tibios y duchas frías

Por otro lado, las evidencias que apoyan la veracidad de la magnitud de ese supuesto “gran encierro” son muy débiles en el mejor de los casos. De hecho los historiadores de la Psiquiatría, como Edward Shorter en su magnífico libro *A History of Psychiatry* (Shorter 1997), desmienten con datos fehacientes que ese gran encierro tuviera lugar a una escala que justificara las conclusiones de Foucault. Entre otros datos, las cifras disponibles sobre los números de personas internadas por trastornos neuropsiquiátricos en instituciones en los siglos XVIII y XIX (incluyendo la contabilización de quienes eran admitidos a esas instituciones, permanecían o salían de las mismas) más bien muestran una proporción baja y decreciente de tales internamientos. En 1788, por ejemplo, solo había 245 internos en el hospicio de Bicêtre, en París (uno de los dos establecidos en el reinado de Luis XVI para el cuidado de los enfermos mentales, en este caso varones (el otro, La Salpêtrière, era para mujeres). En esas 245 personas se incluían, además de pacientes con trastornos mentales, otros pacientes con demencia y con retraso mental (Shorter 1997). Por su parte Roy Porter, en el libro *“Madness, A Brief History”*, asimismo califica de simplista y sobre-generalizadora la idea del “gran encierro” (Porter 2013), en tanto sólo en Francia, y con muchos matices, hubo un marcado aumento de la institucionalización de los pacientes mentales, dentro de un rango que no puede justificar la terminología empleada por Foucault, y sin una intención primariamente reguladora de la “locura”. Se trataba simplemente, en la visión de la época, de disminuir la conflictividad social, pero el desarrollo inmediato de esfuerzos “curativos” denota que la identificación de los “lunáticos” hizo que se les tratase de modo distinto a como se trataba al resto de elementos sociales disruptivos.

Sin embargo, esa idea del “gran encierro”, y como corolario la de la Psiquiatría como instrumento ilegítimo de control social, ha permanecido relativamente poco alterada en la cultura de una parte importante de la población, prestando apoyo a otra teoría más general, la de que los trastornos mentales en general, y los graves en particular, como la esquizofrenia, no existen sino como meras construcciones sociales, que etiquetan y estigmatizan a personas con modos alternativos de comportarse que en sí mismos no podrían calificarse de enfermedades. En términos más radicales aun, en ocasiones se propone que es la propia psiquiatría la que genera los trastornos que trata, como veremos un poco más adelante.

Siguiendo esta línea, el psicoanalista húngaro Thomas Szasz, uno de los autores clave de la llamada “antipsiquiatría” (paradoja donde las haya, no es concebible una anti-endocrinología o una anti-cardiología), negaba la existencia de las enfermedades mentales basándose en un aparente oxímoron: si son mentales, estas enfermedades no tienen un sustrato “orgánico” (cerebral) y por tanto no pueden ser a la vez mentales y enfermedades. Parece claro que esto implica una separación radical entre mente y cerebro, pues si no fuera así, sería perfectamente posible que una alteración cerebral diera lugar a un trastorno mental. Tal dualismo hoy ya no es científicamente sostenible.

Szasz, en base a esas ideas, entendía que la propia noción de enfermedad psiquiátrica era “científicamente inválida y socialmente dañina”. En la época en la que escribe su libro “*El Mito de la Enfermedad Mental*”, en el que defiende todas estas ideas (también 1961), no había evidencias sólidas de relación entre los diagnósticos psiquiátricos y posibles alteraciones o disfunciones del sistema nervioso, pese a que venían buscándose con los métodos disponibles desde mediados del siglo XIX como mínimo. Dicho de otra manera, que si se descubriera en el futuro a partir de 1961 un sustrato neurobiológico de cualquier tipo para esas enfermedades (si yo fuera Szasz pondría la palabra enfermedades entre comillas), dejarían de ser el campo de la Psiquiatría para pasar a serlo de la Neurología.

Szasz negaba de hecho la propia legitimidad de la psiquiatría, afirmando que la libertad debía estar siempre por encima de cualquier definición de salud mental. Uno de los eventos claves para entender el contexto de esta postura tuvo lugar cuando, en 1962, la Universidad de Mississippi admitió a su primer estudiante negro, James Meredith, de acuerdo con las normas federales, pero en oposición a antiguas leyes segregacionistas aún vigentes. Un antiguo general del ejército, Edwin Walker, organizó un motín nocturno en el campus, que dejó dos muertos y cientos de heridos. Walker fue arrestado y el fiscal general, Robert F. Kennedy, ordenó que fuese internado en un centro psiquiátrico para evaluación durante 90 días sobre la base de que su “violento racismo” podría obedecer a un trastorno mental. Szasz intervino persuadiendo a los psiquiatras del centro en que Walker fue internado para que le dieran el alta y así hiciera frente a la justicia¹⁰(Harrington 2019). Posteriormente, Szasz colaboró con Ron Hubbard, el creador de la Iglesia de la Cienciología que, empleando los argumentos del primero, es desde entonces un acérrimo adversario de todo lo que representa la psiquiatría. Claro, que también afirma que los humanos realmente somos seres inmortales que hemos olvidado nuestro glorioso pasado...

En la misma época, de hecho también en 1961, Ervin Goffman publica su libro “*Asylums: Essays on the condition of the Social Situation of Mental Patients and Other Inmates*”, en el que describe lo que vivió durante el periodo de disfrute de una beca en el Instituto Nacional de Salud Mental. Durante ese tiempo realizó su trabajo de campo en el hospital de St. Elizabeth, que por entonces (en torno a 1955) contaba con 6000 internos¹¹. La descripción que hace Goffman del trato que recibían las personas que allí ingresaban era la de una completa humillación y degradación, muy similar a la que sufrían quienes ingresaban en una prisión, o incluso peor. Para el autor, los hospitales mentales eran las instituciones más insidiosas de todas, porque

¹⁰ Si bien después el gran jurado se negó a acusarle, lo que no deja de ser una vergüenza.

¹¹ En 1955 los hospitales psiquiátricos en Estados Unidos albergaban 559.000 personas. A partir de entonces, coincidiendo con el descubrimiento y la introducción de los primeros fármacos antipsicóticos y posteriormente con las reformas que promovían el tratamiento en la comunidad de esos pacientes, ese número fue cayendo progresivamente, hasta 108.000 en 1980.

privaban a los internos que allí residían de toda oportunidad de resistencia, ya que cualquier acto de este tipo era interpretado como una evidencia más de su trastorno mental¹². Siendo sin duda justificables muchas de las críticas de Goffman, su libro también incluía la idea de que la enfermedad mental como tal no existía, y que todo lo que hacían quienes trabajaban en el hospital de St. Elizabeth era ejercer poder sobre personas más débiles sin razón terapéutica alguna.

En una línea similar, Ronald Laing fue un psiquiatra escocés que, con su libro *El Yo Dividido*, popularizó en la década de los 1970 la idea de que los trastornos mentales más graves, como la esquizofrenia, no se originaban en un problema cerebral de cualquier tipo, sino que representaban formas de expresar la disconformidad. De hecho, allí afirmaba cosas como que “*El esquizofrénico con frecuencia se engaña a sí mismo y al médico, jugando a estar loco*”. Laing, a diferencia de los anteriormente citados Szasz y Goffman, no negaba la existencia de las enfermedades mentales. En cambio, sí negaba la legitimidad de la epistemología psiquiátrica, en el sentido de que para él resultaría ilegítimo diagnosticar enfermedades en base a la observación de la conducta (lo que, dicho sea de paso, también negaría la legitimidad de diagnosticar la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo). Igualmente encontraba injustificable tratar las “alteraciones” de la conducta en la esquizofrenia mediante métodos biológicos, como los fármacos antipsicóticos. Afirmaba en cambio que este tipo de trastornos mentales tenían sus raíces en los patrones de las relaciones familiares¹³ o/y sociales, y que sólo analizando y modificando éstos podrían tratarse las correspondientes alteraciones. Lo que no realizó, al menos que yo conozca, ni realizó nadie de su equipo fueron evaluaciones serias de sus teorías, basadas en el método científico, que le permitieran validarlas o descartarlas¹⁴.

¹² En 1963, el sociólogo Howard Becker definía en su libro *Outsiders* la “desviación” no como una cualidad del acto cometido por la persona, sino como consecuencia de la aplicación por otros de reglas y sanciones.

¹³ Estas ideas seguían las propuestas previamente por Gregory Bateson y Donald Jackson sobre el papel del “doble vínculo” en el supuesto origen de la esquizofrenia. Esta idea puede resumirse en que los mensajes contradictorios de una madre hacia sus hijos (como que se les ordene hacer cosas incompatibles entre sí y no se permita el diálogo sobre la incongruencia de la orden) podrían dar lugar a una desorganización tal en la capacidad de procesar la información personal y social que esos hijos acaben siendo diagnosticados de esquizofrenia. Nadie ha demostrado esto jamás, lo que no es óbice para que en determinados círculos se mantenga una creencia más o menos explícita en su posibilidad. La Psiquiatría es por naturaleza el campo de la Medicina donde las demostraciones son más difíciles, pues los factores causales son los más complejos, lo que abona el terreno para las creencias a quienes prefieren los atajos. Sin duda, la teoría del doble vínculo es más compleja que lo enunciado aquí, pero las pruebas que apoyan su papel causal en un trastorno como la esquizofrenia son muy inferiores al mínimo aceptable para una teoría científica.

¹⁴ Estas evaluaciones de las teorías se basan en realizar predicciones y comprobar si se cumplen. En este caso, saber si la aplicación de esas ideas daba lugar a métodos terapéuticos eficaces y seguros o/y si se cumplían sus postulados en los pacientes con esquizofrenia de manera distinta a como podrían hacerlo en la población sana en general.

Hay que reconocer, sin embargo, que algunas de las ideas de Laing sobre la esquizofrenia parecen bastante acertadas a la luz de los conocimientos actuales. Por ejemplo, teorizó que lo que denominó “inseguridad ontológica” podría subyacer a los síntomas de este trastorno, en el sentido de que “*el paciente no podría enfrentar los azares de la vida desde un sentido firme de su propia realidad e identidad y de la de los otros*”. Como veremos más adelante, una idea bastante avalada por los datos neurocientíficos disponibles actualmente apunta a que esta “inseguridad” podría ser un hecho basado en la dificultad de integrar de manera natural y eficiente la experiencia de sí mismo y del mundo.

Nuestros datos apuntan a que esa dificultad o inseguridad tendría como posible sustrato la incapacidad de algunos pacientes con esta enfermedad para modular la actividad cerebral con relación a las tareas o el entorno, esto es, para crear y modular adecuadamente las asambleas neurales que subyacen a las representaciones mentales de la realidad externa y de nuestros estados internos. Como veremos más en detalle, la vida mental está en parte basada en la síntesis y desaparición constante de estas asambleas neurales, definidas por la sincronía de sus disparos en una ventana de milisegundos. Cualquier acto mental parece basado en el disparo transitorio y simultáneo de un conjunto de neuronas distribuido por el cerebro. Por tanto, cualquier dificultad para establecer esas asambleas adecuadamente puede distorsionar la vivencia mental más compleja, la del propio Yo, y así dificultar o impedir el “sentido firme de la propia identidad y la de los otros”, lo que a su vez representaría un grave hándicap para negociar los “azaros de la vida”, si usamos los acertados términos de Laing.

Existen de hecho bastantes evidencias, algunas de ellas aportadas por nuestro grupo de investigación, que apoyan que en los pacientes con esquizofrenia puede existir una menor capacidad para modular su actividad cortical, y que ello condiciona negativamente su rendimiento cognitivo, y posiblemente la vivencia de sí mismos. De esta manera, Laing podría haber acertado, quizá sin saberlo, al identificar uno de los potenciales mecanismos fisiopatológicos de la esquizofrenia¹⁵.

En la misma época que Laing, David Cooper desarrolla sus ideas sobre la “locura” desde una perspectiva claramente marxista, siendo para este autor la vida cotidiana un ámbito de lucha política tan obvio como la fábrica. Merece la pena considerar un pequeño fragmento de su obra, citado en (Ortiz-Lobo 2018):

La locura sobre la que escribo es la locura que está más o menos presente en cada uno de nosotros, y no solo la locura que recibe el bautismo psiquiátrico con el diagnóstico de esquizofrenia o alguna otra inventada por los agentes especializados en psicología y policía de la fase final de la sociedad capitalista.

¹⁵ De manera no del todo comprensible, Laing fue el investigador principal de la unidad de investigación sobre esquizofrenia en la clínica Tavistock de Londres.

Cuando Cooper habla de términos como esquizofrenia no parece referirse a lo mismo que la gran mayoría de los psiquiatras, lo que es un gran problema para un debate científico. Cooper además influye bastante sobre Gilles Deleuze y Félix Guattari en su libro de nombre auto explicativo *L'Anti-Edipe*, primer volumen de *Capitalismo y Esquizofrenia*.

Otro movimiento destacado en la antipsiquiatría¹⁶ del siglo XX es el que, centrado en Trieste, introduce la reforma de la asistencia psiquiátrica pública en Italia. Con muchos aspectos positivos, como la humanización de la asistencia mediante el cierre de manicomios y la promoción de la asistencia comunitaria, este movimiento compartía con los anteriores el énfasis en la raíz política de los trastornos mentales, propugnando tratar la locura como un problema social tanto en su génesis como en sus consecuencias (Ortiz-Lobo 2018). En el contexto de este movimiento de reforma, el “enfoque no psiquiátrico del sufrimiento psíquico” tenía como principales puntos, según su proponente Giorgio Antonucci, negar la posibilidad del tratamiento involuntario; negar el diagnóstico; negar el tratamiento farmacológico y las demás terapias biológicas, y cuestionar el pensamiento y el modelo de sociedad que crea las instituciones psiquiátricas (Ortiz-Lobo 2018).

Al igual que en el caso de la primacía dada a las consideraciones político-económicas en la génesis de los trastornos mentales, la negación por sistema del diagnóstico, como herramienta que permite saber algo importante sobre la persona a partir de lo que les sucede a otros, y de los tratamientos biológicos tiene más bien poco sentido a la luz del estado actual de la ciencia. Pero en psiquiatría seguimos moviéndonos en terrenos pantanosos.

Así, aunque estas ideas deberían estar superadas hace muchos años¹⁷, su influencia intelectual sigue vigente, en parte por el fracaso relativo de una “segunda oleada de Psiquiatría Biológica” (de nuevo siguiendo la terminología de Edwards Shorter). Desde la incorporación de los fármacos antipsicóticos, el carbonato de litio y los primeros antidepresivos en la década de 1950, y gracias a la enorme eficacia demostrada por estos tratamientos en comparación con los anteriormente disponibles, fue creciendo la idea de que sus mecanismos de acción estarían compensando las alteraciones que causarían las correspondientes enfermedades. Aunque ciertamente esto no tiene por qué ser así (a fin de cuentas, casi nunca lo es en los tratamientos médicos, que suelen aliviar o compensar alteraciones sin necesariamente corregir su causa), la expansión de los conocimientos neurocientíficos y la disponibilidad de herramientas para estudiar el cerebro en personas vivas parecía ofrecer la promesa de descubrir los secretos de las causas de los trastornos psiquiátricos.

¹⁶ Hay que precisar sin embargo que Franco Basaglia, su principal promotor, no aceptaba la etiqueta de antipsiquiatra, considerándose en cambio un auténtico psiquiatra.

¹⁷ Lo que no significa que no contengan observaciones importantes que puedan incorporarse a un modelo auténticamente científico de trastornos mentales como la esquizofrenia. Siempre, claro está, que se demuestre su validez con métodos adecuados.

Sin embargo, esta esperanza se ha visto en buena parte defraudada, al menos en lo que se refiere a la posibilidad de incorporar la neurociencia al diagnóstico psiquiátrico. En ello posiblemente influyen muchas de las razones que iremos contemplando en secciones siguientes. Esta esperanza nuevamente defraudada ha contribuido a que ciertas ideologías hayan asumido la falacia de que, si con un determinado medio no se encuentra la causa de una enfermedad, es que esa enfermedad no existe, devolviendo por tanto a la palestra ideas como las de Foucault, Szasz o Laing.

Todas estas ideas no carecen de valor, pues señalan inequívocamente el fracaso de modelos anteriores explicativos, si bien lo hacen de un modo un tanto selectivamente nihilista, al ignorar buena parte de las evidencias disponibles, y por tanto dificultar el avance del conocimiento real. Aun hoy asistimos a un cierto rejuvenecimiento de las mismas, que conviene considerar como un toque de atención sobre el hecho de que nuestros modelos actuales están lejos de explicar la realidad que observamos. Por tanto, conviene considerar las reflexiones y propuestas de esta corriente de pensamiento actual, con el objetivo de integrar lo que puedan ser ideas y observaciones acertadas con las procedentes de otras áreas de saber para avanzar en la obtención de un conocimiento más válido.

Como ejemplo, valga el denominado “Marco de Poder, Amenaza y Significado” que se propone desde la Asociación Psicológica Británica en 2018. Esta propuesta se elabora como alternativa no solo al “modelo médico” tradicional que, en la línea de Szasz, supone que toda enfermedad está causada por una alteración orgánica, sino también al más reciente modelo “biopsicosocial”, según el cual las enfermedades se producen por desequilibrios interactivos en los tres niveles que se incluyen (con expresión final en la alteración biológica). El “*Marco de Poder, Amenaza y Significado*” (Johnstone and Boyle 2018) es una propuesta que trata de ofrecer un encuadre explicativo para todas las formas de sufrimiento psicológico, y que pone en el mismo plano a todas las posibles fuentes de ese sufrimiento, independientemente de la naturaleza de cada trastorno. La idea es que los elementos culturales, interpersonales, biológicos, económicos o políticos pueden entremezclarse para dar lugar a cualquier manifestación psicopatológica, con lo cual se niega la posible realidad de cualquier enfermedad mental. Los autores definen el Marco de la siguiente manera (copio literalmente):

“El Modelo PAS procede de un conjunto extenso de teorías e investigaciones de distintas disciplinas y métodos de investigación. Comprende cuatro aspectos interrelacionados:

*1. El ejercicio del **PODER** (biológico, corporalizado, coercitivo, legal, económico, material, ideológico, social, cultural, e interpersonal).*

*2. La **AMENAZA** que el ejercicio negativo del poder puede suponer para la persona, el grupo y la comunidad, con una referencia centrada en el sufrimiento emocional y las formas en las que éste es mediado por nuestra biología.*

3. *El papel central del **SIGNIFICADO** (producto de los discursos sociales y culturales, y que activa las respuestas corporales evolutivas y adquiridas) en la configuración de la acción, la experiencia y la expresión del poder, la amenaza y nuestra respuesta a la amenaza.*

4. *Como reacción a todo lo anterior, se encuentran las **RESPUESTAS A LA AMENAZA**,*

aprendidas y evolutivas, que una persona, familia, grupo o comunidad puede necesitar usar para garantizar su supervivencia emocional, física, relacional y social. Estas respuestas abarcan, desde reacciones fisiológicas en gran parte automatizadas, hasta respuestas basadas en el lenguaje y las elegidas deliberadamente.”

A continuación, este Marco PAS afirma:

“A diferencia del modelo biopsicosocial más tradicional sobre el sufrimiento mental, no asume la existencia de patología y no privilegia los aspectos «biológicos», sino que constituye un nivel explicativo que se une indisolublemente a todos los demás. Con la misma importancia, si bien el modelo de tres partes es adecuadamente heurístico, los cuatro elementos de Poder, Amenaza, Significado y Respuesta a la amenaza tampoco son independientes, sino que se derivan el uno del otro. La persona no existe de forma aislada, y, de hecho, no se la puede entender separada de sus relaciones, su comunidad y su cultura; el significado sólo surge cuando se combinan los elementos sociales, culturales y biológicos; y las capacidades biológicas no se pueden separar del entorno social e interpersonal. En este contexto, el «significado» es intrínseco a la experiencia y expresión de todas las formas de sufrimiento emocional, a la vez que configura de forma única las respuestas propias de cada persona.”

Estando bastante de acuerdo en la importancia que este “Marco” atribuye a la interdependencia entre biología, relaciones, comunidad y cultura, no puedo entender la atribución implícita de las causas de todo sufrimiento emocional, o de las alteraciones de conducta de las que nos ocupamos habitualmente los psiquiatras, a un ejercicio de poder (¿por parte de quién o de qué?) ¿Realmente alguien tiene pruebas de que cualquier tipo de poder político, económico o de cualquier otro tipo tenga la intención y la capacidad de causar alteraciones como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o la depresión?

Puede que no, pero tampoco parece disparatado pensar que el resultado del ejercicio de un poder económico impersonal pueda determinar condiciones de vida muy desfavorables para personas que, como consecuencia, sufran psicológicamente de forma intensa. Pero esto en modo alguno negaría la existencia de la enfermedad mental como una realidad, seguramente heterogénea, y no dependiente en exclusiva del poder de otros o de las circunstancias sobre quien lo padece. En cuanto a las fuen-

tes del poder que ejerce tales influencias negativas, el “*Marco PAS*” afirma explícitamente en su página 23: “*Estas manifestaciones del poder, tanto negativas como positivas, operan a través de estructuras sociales, instituciones y organizaciones; a través de nuestro entorno físico; a través de los medios y la educación; y a través de las relaciones sociales y familiares*”.

En el punto 2 de la definición antes expuesta se alude a que la “amenaza” que procede del ejercicio de un poder de cualquier tipo se centra en el sufrimiento emocional, y que es mediado por “nuestra biología”. Esto encierra una grave contradicción: si la biología individual no jugase un papel determinante, la respuesta de todo el mundo sería similar, y no lo es. En cambio, si fueran diferencias en la biología individual las que determinasen la respuesta, en forma de alteraciones emocionales o/y del comportamiento, estaríamos ante el modelo médico en su esencia: desequilibrios de la función orgánica, en este caso cerebral, relacionados en muchas ocasiones con eventos desencadenantes, son relacionados directamente con la función que desarrolla el órgano en cuestión. En el caso del cerebro, esa función en el ser humano es muy centralmente la relación con otras personas, por lo que no es de extrañar que sean esas relaciones en sus distintas formas las que contribuyan a las expresiones de sufrimiento que denominamos enfermedades mentales. La vulnerabilidad de la persona, condicionada por las características de su cerebro, sería así un elemento clave en el enfermar psíquico, lo que parece demostrado por la investigación actual. A su vez esa vulnerabilidad puede ser en medida variable primariamente genética o más bien condicionada por la influencia del medio físico o interpersonal durante el desarrollo cerebral.

En un modelo como el del *Marco PAS* se concede una enorme importancia a la experiencia de trauma temprano, al conjunto de situaciones en que la persona puede haber sufrido la influencia nefasta de ese “poder” en cada caso. La experiencia del trauma temprano es un relevante factor de riesgo para padecer esquizofrenia, como veremos más adelante. Sin embargo, conviene recordar la poca fiabilidad del recuerdo de las experiencias de haber sufrido tales malos tratos. En un meta-análisis publicado en 2019 (Baldwin, Reuben et al. 2019), sus autores compararon las evidencias prospectivas de haber padecido distintos tipos de malos tratos (es decir, la confirmación objetiva de tales sucesos) con el recuerdo muchos años después de haberlos sufrido. El principal resultado fue que el acuerdo entre haber sufrido malos tratos y tener un recuerdo fiable de los mismos fue bajo, tanto en el sentido de recordar haberlos sufrido cuando no había evidencias objetivas que lo apoyasen, como en el contrario, de que existieran evidencias y la víctima no lo recordase.

Es importante enfatizar que los estudios incluidos en ese análisis (que incluían un total de 25.471 participantes) hacían seguimientos de los sujetos desde su infancia hasta la edad adulta, habiendo recogido en la infancia los datos objetivos necesarios para afirmar fiablemente si existió el maltrato o no, y de qué tipo fue. El acuerdo era

más completo si la recogida de los datos en el adulto se hacía con una entrevista que con un cuestionario, pero aun así era bajo.

Muchos de los estudios sobre maltrato infantil actualmente emplean cuestionarios y dan por válidos los resultados obtenidos, con una confianza un tanto ingenua en los recuerdos de las posibles víctimas. Como ejemplos, la proporción de personas para las que existía evidencia de haber sufrido maltrato físico pero que no lo recordaban así era del 58%, y un 62% recordaba haberlos sufrido sin que se pudieran encontrar pruebas de ello. En cambio, la experiencia de la separación de los padres, otro hecho traumático, mostraba un acuerdo casi completo entre el hecho objetivo y su recuerdo. Es pues importante integrar datos como éstos en nuestra interpretación de las causas de trastornos como la esquizofrenia, además de considerarlas a la luz del resto de los datos útiles en ese campo.

La idea de que no es posible defender la existencia de la enfermedad mental, incluida la esquizofrenia, da un paso más con la aparición de la “corriente” denominada post-psiquiatría o “psiquiatría crítica”. En este caso la tesis central subyacente es que, en todos, absolutamente todos los casos, el malestar psicológico se debe a las circunstancias en las que vive la persona. La existencia del concepto de enfermedad mental se atribuye aquí a un proceso más o menos deliberado de “medicalización” del sufrimiento psíquico. Dicho de otro modo, los médicos inventamos la enfermedad mental, y le conferimos una “categoría ontológica” que el sufrimiento no tendría en sí, al ser (según quienes defienden esas ideas) independiente de cualquier causa o predisposición cerebral. Por tanto, no habría, para sus proponentes, influencia alguna de factores biológicos o cerebrales que justificase la presencia de la medicina en la psiquiatría. Más bien atribuyen los intentos de tratar lo que la comunidad científica entiende como trastornos mentales (y de mejorar su conocimiento) a “un autoritarismo psiquiátrico fundamentado en la idea renovada de los problemas mentales como enfermedades del cerebro que condiciona la práctica diagnóstica y terapéutica de las profesionales”¹⁸ (Ortiz-Lobo 2018).

2.2 ¿Qué es la enfermedad mental?

A lo largo de la segunda mitad del siglo XX y en lo que va del XXI se han desarrollado importantes esfuerzos de consenso para definir qué es la enfermedad mental y qué englobamos dentro de sus categorías. Una idea básica subyacente a

¹⁸ A lo largo del libro citado se usa el femenino como género para designar a hombres y mujeres en cualquier ámbito. En el mismo capítulo, al tratar sobre el rol de “la” profesional en el marco propuesto, se declara que “el conocimiento de modelos y teorías y del saber...se convierten en obstáculos en la aprehensión de la singularidad del paciente cuando son empleadas unilateralmente y sin crítica. La ignorancia requiere que la comprensión y las interpretaciones no estén limitadas por el conocimiento, las experiencias previas o ciertas “verdades” forjadas teóricamente. Desde la ignorancia sería imposible enjuiciar al otro y desde la curiosidad siempre se le tendría en consideración”.

estos esfuerzos es la de facilitar el diagnóstico de esos trastornos, de manera que todos los especialistas implicados en el cuidado de los pacientes supieran qué significa lo que cualquiera de esos especialistas diagnostique.

Otra idea importante en ese contexto es posibilitar la investigación sobre los sustratos de los trastornos mentales cuando se demuestren válidas las correspondientes categorías de trastorno mental, lo que a su vez permitiría mejorar los tratamientos correspondientes. Desde la década de 1950, sucesivos acuerdos han dado lugar en cada caso a nuevas definiciones y clasificaciones de enfermedades. Entre ellas, en la actualidad predomina el uso de las de la Asociación Psiquiátrica Americana (o DSM, por Diagnostic and Statistical Manual)(Association 2013) y de la Organización Mundial de la Salud (CIE, o Clasificación Internacional de Enfermedades) (2004).

En cuanto a la definición de qué es un trastorno mental, podemos echar mano de los conceptos contenidos en esos manuales, junto al habitualmente aceptado de enfermedad, para ilustrar, o proponer en su caso, qué se puede entender por enfermedad mental.

En primer lugar, la enfermedad en sí. Solemos entender por tal una alteración del organismo que produce dolor o malestar y/o amenaza la vida. Un poco más concreta es la definición de la Organización Mundial de la Salud, que entiende por enfermedad la “*alteración o desviación del estado fisiológico del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos y cuya evolución es más o menos previsible*”.

A su vez, así define la Asociación Psiquiátrica Americana el trastorno mental¹⁹ (“*mental disorder*”) en la última (quinta) edición de su citado manual, que creo suficientemente acertada:

Un trastorno mental es un síndrome caracterizado por una alteración clínicamente significativa en la cognición, regulación emocional o conducta de una persona, que refleja una disfunción de los procesos psicológicos, biológicos o del desarrollo que subyacen al funcionamiento mental. Los trastornos mentales se asocian normalmente con malestar o discapacidad significativos en actividades sociales, ocupacionales o importantes de otro tipo.

Esta definición incluye dos puntos clave: una alteración de las funciones mentales (de origen biológico o psicológico, aunque la situación real sugiere más bien que ambos aspectos son caras de la misma moneda) respecto de lo esperable en el grupo al que pertenece el sujeto, y, derivada de esa desviación, una marcada obstaculización del desarrollo de su vida personal. Esto, que no es mucho, implica que el diagnóstico se hace en base a la observación de la conducta o la comunicación verbal con el paciente, y que no hay un límite objetivo universal para discernir con claridad objetiva qué es enfermedad y qué no lo es: dependiendo de la cultura de la persona

¹⁹ No deja de ser interesante que la propia Asociación Psiquiátrica Americana evita el término enfermedad a la hora de hablar de este tipo de problemas.

pueden entenderse como patológicas algunas manifestaciones que no se calificarían así en otras. De hecho, la definición de la quinta edición del DSM de trastorno mental continua así:

Una respuesta esperable, o culturalmente sancionada, a un factor de desequilibrio o a una pérdida común, como la muerte de una persona cercana, no es un trastorno mental. Las conductas socialmente desviadas (sean políticas, religiosas o sexuales, por ejemplo) y los conflictos primariamente producidos entre los individuos y la sociedad tampoco son trastornos mentales, excepto si las desviaciones o los conflictos resultan del tipo de disfunción individual antes descrita.

Estos dos aspectos de la definición de trastorno mental contienen a su vez dos puntos implícitos muy importantes: que la enfermedad condiciona por sí misma una discapacidad para el sujeto, *sin que sea la reacción social frente a la desviación la que produzca primariamente tal discapacidad*, y que el individuo, en base a su enfermedad, puede, o más bien suele, comportarse, pensar o sentir de modo muy distinto a como lo hacen quienes comparten la cultura con él en circunstancias similares. Dicho de otro modo, la enfermedad es por sí misma lo suficientemente poderosa como para imponerse más allá de las influencias colectivas habituales (familiares, culturales o sociales) sobre el psiquismo, sin dejar de estar sujeta a las mismas, desde luego²⁰.

Por otro lado, las manifestaciones de las alteraciones de las funciones psicológicas se pueden encontrar en muchos casos como simples variantes de las reacciones humanas frente a circunstancias desfavorables, como es el caso de la tristeza o la ansiedad. Hay que tener en cuenta que esto complica la definición de trastorno mental, en sentido estricto, pues hay un amplio terreno en el que estas reacciones comprensibles producen un intenso sufrimiento y por tanto disfunción en quien las sufre,

²⁰ La psiquiatría ha estado investida prácticamente desde su origen de una importante connotación “política”, en el sentido de poder limitar las libertades de algunas personas, de manera dramática en el caso del ingreso en los tradicionales manicomios. Esto es un muy importante foco de las críticas que ha recibido esta especialidad médica, y que siguen realizándose (véase por ejemplo el libro *Our Future Psychiatry*, de Nikolas Rose (2019)). En tiempos más recientes la coerción a las libertades no es tan dramática como la atribuida al “encierro” en los manicomios, sino que se centra más bien en el papel de la psiquiatría para la definición de la normalidad y el consiguiente desplazamiento de lo considerado anormal al terreno de lo enfermo, que para muchos críticos supone la marginación o estigmatización de ciertos modos de vivir. Sin embargo, como se desprende de las evidencias repasadas en el capítulo anterior los hechos fehacientes muestran que, usando los medios disponibles, gran parte del papel de esos manicomios era mucho más terapéutico que político. Por su parte, los intentos de definición de los límites de la enfermedad forman parte de un esfuerzo colectivo para identificar problemas como primer paso para su alivio. Estoy completamente de acuerdo en que pueden dar lugar (y lo han hecho) a una sobre-estimación de lo que entendemos por trastorno mental, quizá en base a que los cálculos de prevalencia se han hecho en muchos casos con encuestas a la población y no con valoraciones clínicas por expertos. Pero estas estimaciones no pueden entenderse como guiadas por una intención política de control por parte de la profesión (o mediante la profesión) psiquiátrica para controlar las conductas sociales. De hecho, como se ha mencionado antes, la definición actual de trastorno mental por la DSM (por ejemplo) incluye el proceso de descartar los rasgos que pueden entenderse como parte de la cultura prevalente o de grupo.

no pudiendo excluirse a priori del campo de actuación de la Psiquiatría por muy esperables que sean.

Conviene considerar otra palabra muy importante, clave además para la tesis de este libro, que aparece al inicio de la definición de trastorno mental que hace la clasificación DSM-5: síndrome. En Medicina entendemos por tal un conjunto de síntomas (molestias o disfunciones expresadas por el paciente) y signos (alteraciones observadas por el médico u otras personas, directamente o mediante instrumentos), que suelen aparecer agrupadas en los pacientes que lo padecen. Un síndrome no es lo mismo que una enfermedad, ya que ésta se caracteriza además por tener un origen discernible.

Por ejemplo: diversas alteraciones cardíacas resultan en un conjunto de síntomas y signos comunes, como la fatiga, la dificultad para respirar, la hinchazón de los tobillos y ciertas alteraciones en la auscultación pulmonar. Esas alteraciones cardíacas, manifiestas en un síndrome común, corresponden a varias enfermedades diferentes, que pueden originarse, entre otras causas, por isquemia del músculo cardíaco, estrechamiento o/y problemas para el cierre de las válvulas cardíacas, y disfunciones en la conducción de los estímulos eléctricos esenciales para la coordinación de la función de las diferentes cámaras cardíacas.

Hoy por hoy seguimos utilizando síndromes psiquiátricos, es decir, conjuntos de síntomas que suelen presentarse juntos, para realizar nuestros diagnósticos e investigaciones. Al final de la introducción mencioné el concepto actual de esquizofrenia, que se ajusta perfectamente a esta idea de síndrome, pues es un conjunto de síntomas y signos presentes durante un tiempo y que producen una grave disfunción para quien los sufre.

En conjunto, si consideramos las definiciones de enfermedad y de trastorno mental, puede proponerse que las enfermedades mentales serían una categoría real si los síntomas de ese tipo de trastorno se relacionasen con una desviación o alteración de los mecanismos fisiológicos cerebrales, pues el cerebro es el órgano de las funciones mentales. Como veíamos antes, el argumento de Thomas Szasz era que tales enfermedades no existen porque no se aprecia en ellas una alteración cerebral. Pero para la OMS, en su definición, la “alteración o desviación” no tiene por qué ser intrínseca (habla de causas en general conocidas, pero no de que primariamente se deba a una disfunción independiente del entorno). Siendo así, los trastornos mentales podrían considerarse enfermedades en tanto se relacionen con desviaciones o alteraciones del estado fisiológico cerebral, ya sean éstas causas primarias (en las que hubiera un mínimo peso del entorno) o secundarias (dependientes de la experiencia del sujeto). No serían en cambio enfermedades mentales aquellos trastornos en los que la función cerebral se mantuviera en el rango de la normalidad pese a que el sujeto experimentase malestar o sufrimiento mental (lo que no obstaría para que debiera hacerse lo posible por aliviar tal malestar, si ése fuera el deseo de quien lo padeciera).

Pero como veremos en las secciones centrales de este libro, existen evidencias más que suficientes para afirmar que en una parte muy significativa de los pacientes

que habitualmente se atienden en los servicios de Psiquiatría se encuentran alteraciones del funcionamiento cerebral que justificarían plenamente el uso del término “enfermedad”, sobre todo cuando se trata de pacientes con alteraciones tan graves como las que hoy englobamos dentro del concepto de esquizofrenia.

En este contexto, la llamada post-psiquiatría vuelve a las ideas de Szasz al llamar la atención sobre el hecho de que los trastornos mentales hoy día se definen por síntomas y signos, y que, al no haberse encontrado un marcador biológico para, por ejemplo, la esquizofrenia, se debe concluir que esta enfermedad simplemente no existe. Esto es muy probable, es decir, que la esquizofrenia como entidad natural no exista, pero la verdad, para quien quiera verla en la literatura científica, es que existen sin duda alguna desviaciones anatómicas y funcionales, por no hablar de variantes genéticas implicadas, en el conjunto de casos que denominamos esquizofrenia. No son las mismas en todos los casos, por lo que no definen a la esquizofrenia, pero existen sin duda alguna, y uno no puede ignorar este dato.

Así, la ausencia de un marcador biológico en la esquizofrenia en realidad debe entenderse como la falta de un marcador con suficiente especificidad y sensibilidad como para aplicarse en la práctica clínica como confirmación del diagnóstico efectivo de esquizofrenia. Pero si es verdad, como proponemos muchos investigadores en el campo, que bajo el concepto común de esquizofrenia existen varias, o incluso muchas, enfermedades diversas, la situación cambiaría radicalmente. Podrían encontrarse los sustratos de tales enfermedades, como se desarrollará especialmente en el último capítulo del libro. Siempre y cuando, claro está, que el desarrollo de la ciencia no se vea especialmente interferido por posturas como la que defiende que “*esta inexistencia de un marcador biológico que defina la enfermedad mental ha supuesto que el orden social de cada época condicione qué ciudadana es normal y quien está loca...en estas circunstancias la psiquiatría... cumple un papel crucial como reguladora de los comportamientos que la sociedad considera anormales*”(Ortiz-Lobo 2018). La inexistencia de UN marcador biológico es sobre todo consecuencia de la heterogeneidad de lo incluido en la definición de cada diagnóstico o tipo de trastorno mental, según se entienden hoy, así como de una comprensión todavía deficiente de los mecanismos cerebrales subyacentes a las funciones mentales.

2.2.1 La clasificación actual basada en síndromes

Así, la situación en la que nos encontramos en la actualidad en Psiquiatría es que el procedimiento diagnóstico se realiza en base a síndromes, no a enfermedades concretas. Es a estos síndromes a los que hoy denominamos trastornos mentales. Conviene hacer una pequeña digresión histórica para saber por qué las cosas son así en la actualidad.

Hasta la década de 1980, la fiabilidad de los diagnósticos psiquiátricos, entendida como el grado de acuerdo entre distintos psiquiatras sobre el diagnóstico de un

determinado paciente, era muy baja. Antes de eso el grado de acuerdo entre, por ejemplo, psiquiatras americanos sobre el diagnóstico de un determinado paciente, estaba en torno al treinta por ciento. Una de las razones clave para esto era que hasta entonces las definiciones de cada uno de los trastornos mentales dejaban mucho terreno para la interpretación subjetiva del profesional que realizaba el diagnóstico. Por ello, en la década de 1980 se realizó un importante esfuerzo para hacer más operativos esos diagnósticos, en el sentido de reunir una serie de criterios más claros y con menos margen para interpretaciones diferentes por distintos psiquiatras. Estos criterios eran los que un panel de expertos consideraba requisitos necesarios, en diferentes combinaciones, para realizar los correspondientes diagnósticos. En sucesivas ediciones de estos criterios se han ido empleando modificaciones generalmente basadas en el progreso de la investigación en los campos relevantes.

El primer impulso en este sentido lo promovió un grupo de académicos de la Universidad de St. Louis, en Washington, el único departamento universitario de psiquiatría en Estados Unidos que entonces no estaba dirigido por un psicoanalista (Harrington 2019). En 1978, Gerald Klerman formula un manifiesto que implica una crítica devastadora del estado de la psiquiatría en ese momento, por las cosas que se ve obligado a recordar. Entre ellas (Harrington 2019):

- La Psiquiatría es una rama de la Medicina
- La Psiquiatría debe usar la metodología científica moderna y basar la práctica en el conocimiento científico
- La Psiquiatría trata a personas que están enfermas y que necesitan tratamiento para sus enfermedades mentales
- Hay un límite entre la normalidad y la enfermedad
- Hay enfermedades mentales discretas (es decir, distintas entre sí)
- El principal foco de los médicos psiquiatras debe estar en los aspectos biológicos del enfermar
- Debe existir un interés explícito sobre el diagnóstico
- Los criterios diagnósticos deben codificarse, y un área legítima de investigación debe relacionarse con su validación con otras técnicas
- Deben usarse técnicas estadísticas para mejorar la validez y fiabilidad de los diagnósticos y la clasificación

Independientemente de la reificación a que acabaron contribuyendo estos modos de realizar los diagnósticos psiquiátricos (aunque muy probablemente ya existía antes), no cabe duda de que esta línea de pensamiento supone el inicio de un camino para introducir la ciencia en la psiquiatría, y ciertamente un avance muy importante frente a lo que existía en épocas anteriores.

También conviene recordar que este manifiesto se escribe en un contexto en el que el grado de acuerdo sobre lo que le pasaba a un paciente determinado era bajísimo, como evidenció un estudio sobre 35 pacientes evaluados por tres psiquiatras diferentes, en el que el acuerdo diagnóstico fue del 20%. En buena parte, esta falta de fiabilidad de los diagnósticos se debía al predominio de las ideas psicoanalíticas en

la época: según estas ideas, la descripción de los síntomas era secundaria y lo que realmente importaba era el “descubrimiento” de las raíces del cuadro. El problema es que ese descubrimiento no ofrecía ninguna garantía de corresponderse con la realidad, ni había muchos modos de comprobar su eficacia como criterio de veracidad. A partir de esta situación, algunos psiquiatras retomaron el interés, introducido por Emil Kraepelin, por la descripción empírica de los cuadros observados, para basar sobre ella una clasificación más fiable que permitiese como mínimo hablar de lo mismo al usar un término que denominase una enfermedad.

Este trabajo inicial dio lugar a la tercera edición de la clasificación DSM, liderada por Robert Spitzer, en la que se especificaban para cada síndrome psiquiátrico los síntomas o/y signos que deberían reunirse para realizar el correspondiente diagnóstico. El esquema general de esta clasificación suponía que, para realizar el diagnóstico de cada síndrome, se debería reunir un número especificado de esos síntomas o/y signos de entre una lista que incluía un número mayor, de manera que el perfil clínico de los pacientes incluidos en un diagnóstico podía coincidir más o menos. Si había por ejemplo 12 síntomas posibles para un trastorno determinado, podía realizarse un diagnóstico con 6 de ellos, por lo que el grado de coincidencia podía ser variable entre los pacientes que lo recibían. En esta clasificación se incluyeron además nuevos diagnósticos, como el de anorexia nerviosa o el de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Este esquema se ha mantenido en sucesivas ediciones²¹. En el caso de la clasificación de la OMS, la vigente en 1980, su novena edición, era más inclusiva, pues definía cada síndrome de una manera más abierta y sujeta a la interpretación de los clínicos, pero en ediciones sucesivas se ha ido haciendo más similar a la de la DSM, al incluir síntomas y signos concretos siguiendo el mismo esquema general.

Globalmente, el mejor resultado de estos esfuerzos nosológicos ha sido mejorar la fiabilidad de los diagnósticos entre profesionales, lo cual tiene una importancia práctica enorme. Dicho de otra manera, esa mejor fiabilidad permite tener un lenguaje común mediante el cual podemos estar razonablemente seguros de que nos estamos refiriendo a lo mismo cuando empleamos un término concreto, como depresión o esquizofrenia. Desde el punto de vista de la investigación, esos sistemas diagnósticos han supuesto también un avance respecto la situación previa, y por la misma razón, al permitir aplicar métodos científicos a grupos caracterizados por una mínima homogeneidad clínica. Así, aunque la heterogeneidad de los casos siga siendo un obstáculo, podemos estar más seguros de que investigaciones realizadas en diferentes

²¹ Y también aumentando el número de diagnósticos o categorías de trastorno mental, lo que ha dado lugar a numerosas polémicas por la posible inclusión de experiencias o variantes de la vida normal en la correspondiente clasificación de las enfermedades mentales. Esta polémica se ha agudizado con la quinta edición de la DSM, incluso con la denuncia del coordinador de la edición anterior de esa misma clasificación.

sitios sobre un trastorno, como la esquizofrenia, incluyan muestras de pacientes más homogéneas que si no se empleasen estos sistemas.

Sin embargo, el problema principal de estas clasificaciones de los trastornos mentales, resultantes en definitiva del consenso entre expertos, es el de la validez objetiva de los síndromes que incluyen. La validez en este caso significa la capacidad de discriminar entre los grupos definidos en la clasificación de los trastornos mentales mediante marcadores externos a la definición. Es decir, la clasificación será válida si los grupos definidos en ella difieren entre sí también en otros parámetros importantes no usados en la propia definición. Aunque el consenso entre los expertos de cada comité a la hora de enunciar y describir operativamente los criterios diagnósticos de un determinado trastorno se basa en la evaluación de la evidencia publicada y no en su mera opinión, ese consenso necesariamente se establece al margen de datos biológicos que caractericen en ese plano sus categorías y permitan validarlas. Dicho de otro modo, se ganaría validez para nuestros diagnósticos actuales si algún rasgo anatómico o funcional cerebral o algún marcador genético distinguiese claramente a la esquizofrenia o al trastorno bipolar, o si la respuesta a un determinado tratamiento pudiera usarse para distinguir entre quienes padecen ambos problemas.

Lamentablemente, los resultados de décadas de investigación han mostrado que no hay marcadores suficientemente específicos para diferenciar los grupos incluidos en las correspondientes clasificaciones, ni para distinguir entre pacientes y sujetos sanos. Y es que, dentro de cada una de las categorías diagnósticas, muchos de los pacientes no presentan ninguna de las anomalías que, con diferentes técnicas de investigación cerebral, se han descubierto en esas décadas de investigación en esos grupos de pacientes (en trastorno bipolar, obsesivo, esquizofrenia o cualquier otro frente a sujetos sanos, o entre esos grupos diagnósticos). Esto hace que no se pueda descartar un diagnóstico determinado ante la ausencia de una determinada alteración, pero a la vez este hecho (la ausencia de alteraciones en algunos pacientes con un cierto diagnóstico que sí presentan otros en la misma categoría) es un dato que puede ser clave para mejorar en el futuro la validez de las clasificaciones de las enfermedades mentales.

Es así perfectamente posible que los casos que comparten un cierto mecanismo cerebral alterado dentro de cada categoría de diagnóstico psiquiátrico actual (esquizofrenia, trastorno obsesivo, depresión mayor...) pudieran formar un grupo más homogéneo dentro de la misma categoría, que sirviese para definir enfermedades dentro de esos síndromes. De esta manera, la validez de las agrupaciones de pacientes basadas en alteraciones cerebrales comunes estaría avalada por la inclusión de criterios objetivos con una clara distinción respecto la normalidad (por ejemplo, el grado de desviación del grosor de la corteza cerebral respecto de la población sana, o del nivel de actividad metabólica de regiones como la de los ganglios de la base). Si fuéramos capaces de asociar de manera más específica la presencia de ciertas alteraciones a grupos concretos de pacientes, estaríamos más cerca de definir dianas sobre las que actuar para mejorar su tratamiento, y más cerca también de la utilización de

un verdadero modelo médico científico, que no debe entenderse al modo del tratamiento de los trastornos mentales exclusivamente con fármacos o con electro-shock (de la misma manera que la dieta o el ejercicio son también parte integral del tratamiento de muchos problemas médicos).

No obstante, todo esto sería la situación en la que, en el mejor de los casos, podríamos encontrarnos en el futuro. Se trata de un objetivo que, en la medida en que obliga a basarse en hechos verificables, puede guiarnos en nuestro esfuerzo por entender mejor la realidad de la enfermedad mental para tratarla con la mayor eficacia. Pero todavía no estamos ahí. Hoy todavía entendemos este tipo de enfermedad como se ha descrito antes: como un conjunto de síndromes en los que diferentes alteraciones de la experiencia mental, explicados por mecanismos de diversa naturaleza, dificultan la adaptación de la persona que lo sufre. Esta es la razón por la que actualmente las clasificaciones se hacen sobre trastornos (“disorders”) y no sobre enfermedades (“illnesses”) mentales.

Para tratar de superar el estancamiento en la investigación biológica que se deriva de la definición de las enfermedades como síndromes, en años recientes, desde 2009, el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) de Estados Unidos ha propuesto una alternativa parcial. Se trata del marco denominado “Research Domain Criteria” (RDoC; <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc.shtml>), que, sin ser una alternativa para el diagnóstico psiquiátrico, define una estrategia de investigación basada en una matriz de elementos. Según podemos ver en la página web del NIMH, estos criterios tratan de ayudar a superar los problemas que para la investigación suponen la heterogeneidad de los pacientes (“*because of the varied ways people can qualify for a symptom-based disorder diagnosis. Two people, in some cases, can be diagnosed with the same disorder despite having few symptoms in common*”); su comorbilidad (el hecho de que los pacientes con un determinado trastorno mental tiendan a reunir los criterios diagnósticos para otros trastornos mentales); el hecho de que, para reducir esas interferencias, se trate de incluir en las investigaciones pacientes con diagnósticos “puros”, lo que implica que no se “incluyen individuos representativos del rango funcional de los trastornos correspondientes”; y finalmente el problema de la categorización más o menos arbitraria que suponen inevitablemente los diagnósticos (“*Research indicates that there are important similarities between those whose symptoms meet the criteria for a disorder versus those who just miss the cutoff for diagnosis due to fewer and/or less severe symptoms*”), para lo que los criterios RDoC proponen una aproximación dimensional en lugar de categórica.

La matriz que define el marco RDoC incluye seis *dominios* amplios del funcionamiento personal (sistemas cognitivos, de valencia²² negativa, de valencia positiva, procesos atencionales, sensoriomotores y de “arousal” o excitación y regulación). En este marco, se entiende que esos dominios están alterados (todos o alguno) en los distintos trastornos mentales. Por ejemplo, en la esquizofrenia se podría encontrar una alteración marcada de algunos sistemas cognitivos, dadas las alteraciones neuropsicológicas frecuentes; de los sistemas de procesamiento social, dados los frecuentes síntomas negativos; o/y de los sistemas de valencia positiva, dada la atribución aberrante de relevancia que se puede entender que se realiza en los delirios. Para esos dominios se asume que debe existir un sustrato neurobiológico discernible en distintos niveles (genes, células, circuitos, fisiología, conducta), cuya investigación sería más provechosa para entender los correspondientes trastornos que la investigación global de los trastornos.

Cada uno de esos dominios contiene determinados elementos conductuales que se denominan constructos (por ejemplo, la ansiedad en el marco de la valencia negativa), y sobre los que influyen los contextos ambientales y del neurodesarrollo. Esos constructos se estudian en la escala de funcionamiento que va desde la normalidad hasta la alteración, y para ellos pueden medirse varias clases de variables, desde la genética a la conductual (observada o mediante auto-informes). Así, en el caso de la ansiedad como constructo (no como síndrome ni como diagnóstico), se plantea el estudio de moléculas como la oxitocina, la cole-cisto-quinina o la serotonina, entre otras; de células como las GABAérgicas o la glía; de circuitos neurales como el *locus coeruleus*, la amígdala basal o la corteza insular; de marcadores fisiológicos como la respuesta de sobresalto, la pupilometría o el seguimiento ocular; de elementos conductuales como la analgesia, la conducta de aproximación social o las expresiones faciales; auto-informes o test conductuales específicos para valorar el constructo de la ansiedad.

Esta aproximación puede aportar sin duda una información valiosísima para entender mejor tanto el funcionamiento del cerebro sano como sus alteraciones en lo

²² Valencia aquí significa el tipo de valor emocional atribuido a algo que resulta ser relevante para el sujeto. La dirección positiva o negativa implica el interés/atracción o el rechazo/temor hacia esa situación. Así, los sistemas de valencia negativa incluyen la amenaza aguda (miedo), la amenaza potencial (ansiedad), la amenaza sostenida, la pérdida y la ausencia frustrante de recompensa. En cada uno de esos elementos se busca en el marco RDoC ir definiendo el papel de genes y moléculas, circuitos cerebrales y marcadores fisiológicos en las correspondientes manifestaciones conductuales de la ansiedad, miedo, pérdida,...En el caso de los sistemas de valencia positiva se habla en cambio de constructos como la respuesta a la recompensa (que incluye subconstructos como la anticipación de la recompensa o la satisfacción de la recompensa); el aprendizaje de recompensa (con los subelementos de aprendizaje probabilístico y de refuerzo, el error de la predicción de recompensa y el desarrollo de hábitos) y a valoración de la recompensa (o el proceso mediante el cual la probabilidad de una recompensa se calcula en el marco del contexto y la experiencia previa; incluye los subconstructos del cálculo de la probabilidad de la recompensa y de la capacidad de apilarla).

relativo a los trastornos mentales, al poder relacionar las diferentes escalas que integran ambos, desde los genes a la conducta. Por lo demás, y aunque no pretende suplantarse a los sistemas diagnósticos actuales, a nadie se le escapa su capacidad para llegar a hacerlo. En caso de que, por ejemplo, se demostrase una relación fehaciente y replicable entre la alteración de determinados sistemas fisiológicos y ciertas manifestaciones conductuales alteradas, máxime si esa alteración se basa en ciertas variantes genéticas, podría definirse el correspondiente trastorno como se hace en el resto de la Medicina.

Conviene, no obstante, subrayar que la RDoC no pretende en primer lugar identificar sustratos de enfermedades psiquiátricas ni primariamente llegar a nuevos modos de entenderlas o clasificarlas. Sí es cierto que, como resultado a medio o largo plazo, tales logros podrían esperarse, pero en su estado actual esa línea de investigación pasa, como se ha descrito, por obtener una caracterización rigurosa de las dimensiones que contribuyen a las funciones mentales relevantes en los trastornos psiquiátricos. Mi propuesta, modestamente complementaria a ésta, es, al menos para la esquizofrenia, buscar la definición de grupos biológicamente homogéneos dentro de este síndrome.

2.3 ¿Son reales las enfermedades mentales?

Por todo lo antes expuesto, cabe preguntarse (aún) si, cuando hablamos de enfermedades mentales, hablamos de una realidad existente o más bien de un mero constructo teórico que cabría abandonar.

La palabra enfermedad puede usarse en un sentido literal (como una alteración en una función corporal causada por un agente interno o externo, que causa dolor, empeora la calidad de la vida o acaba con ella), o metafórico, como cuando se habla de “enfermedades sociales” o se pone ese nombre a conductas problemáticas, incomprensibles o perjudiciales. Esta segunda acepción es la que más dificultades causa a la hora de que algunas personas o grupos acepten la realidad objetiva de las enfermedades (o trastornos) mentales, como veíamos que defendían Szasz o Hoffman. En este caso, se comete el error de asumir que, como a veces se emplea mal el término “enfermedad mental” para calificar una conducta desviada, queda invalidada toda realidad posible para ese término.

Sin embargo, para quienes tratamos a los pacientes que sufren estos problemas, es bastante obvio que las enfermedades mentales son una realidad tangible, así como también lo son para la gran mayoría de los pacientes que las sufren. Todas y cada una de las áreas sanitarias de nuestro país y de los que nos rodean incluyen servicios de psiquiatría, así llamados o denominados de salud mental, que tratan diariamente a miles de pacientes a los que nadie obliga a acudir a pedir la correspondiente ayuda. Si bien hay casos en los que, en situaciones puntuales, el tratamiento se hace de modo involuntario (por ejemplo, ante la amenaza de un grave riesgo para sí

u otros) con autorización judicial, incluso estos pacientes después continúan generalmente recibiendo cuidados en el mismo sistema. Asumir que tales cantidades de personas aceptasen recibir diagnósticos difíciles de asumir y cumplir con tratamientos que suelen tener efectos secundarios relevantes, solamente porque los psiquiatras hubiéramos inventado la enfermedad mental para mantener nuestro status, se acerca bastante a las teorías conspirativas más descabelladas. Los datos del Ministerio de Sanidad en España (https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuesta-Nacional/encuestaNac2017/SALUD_MENTAL.pdf) indican que entre los 25 y los 65 años las cifras de “alguna enfermedad mental” están entre el 8.2 y el 19.8% para las mujeres, y entre un 4.9 y 9% en los varones, con un marcado aumento en ambos sexos en edades posteriores. Las cifras más altas corresponden a problemas depresivos y ansiosos, pero en torno al 2% de la población en las diferentes franjas de edad presentan “otros problemas mentales”. En el año previo, en torno al 7% de todas las mujeres y en torno al 4% de todos los varones adultos habían realizado al menos una consulta al psiquiatra o al psicólogo (con cifras paradójicamente menores a partir de los 65 años de edad). Estas cifras apoyan que la idea de que los trastornos mentales tiene una existencia real, porque la población los sufre realmente²³.

Las descripciones detalladas de lo que es un cuadro mental grave, como una esquizofrenia, por parte de quien lo sufre no son demasiado abundantes, quizá por las dificultades cognitivas que sufren esos pacientes, pero existen y no dejan demasiado lugar a dudas sobre lo que implica sufrir ese trastorno. A modo de ejemplo, Elyn Saks, actualmente profesora de Derecho, describe en su magnífico libro autobiográfico *The Center Cannot Hold: My Journey Through Madness* la terrible experiencia que para ella ha supuesto el padecimiento de la esquizofrenia desde su adolescencia. Allí encontramos perfectamente descritos los síntomas más típicamente psicóticos que sufrió, como los delirios o las alucinaciones; los trastornos del ánimo que acompañan muchas veces a este síndrome, que en su caso condujeron a intentos suicidas; sus alteraciones en la vivencia de la realidad de sí misma, tema sobre el que volveré más tarde; la vivencia de los ingresos que sufrió, terrible cuando implicaron su sujeción a la cama; o la de los diferentes tratamientos farmacológicos que recibió y aun recibe para paliar su enfermedad²⁴. Para ella, la esquizofrenia que ha sufrido es sin

²³ Algunas estimaciones de la prevalencia de los trastornos mentales, como las del National Comorbidity Study publicado en 1994 y referido a la proporción de personas que en la población general sufren distintos de esos trastornos en EEUU arrojan cifras mucho más altas. Llegan a afirmar que a lo largo de la vida un 50% de todas las personas sufren al menos uno de ellos. Seguramente la razón de esa enormemente alta estimación estriba en buena parte en el método empleado para determinarla: se basa en encuestas realizadas por personas sin formación clínica a la población general, basadas en los criterios diagnósticos de cada categoría DSM. Después se evalúa el conjunto de respuesta de cada sujeto, pero resulta imposible considerar el contexto en que se dan y la repercusión funcional que tienen en la vida de la persona.

²⁴ Desde que la leí me pareció impresionante su descripción del inicio progresivo de su enfermedad, que realmente se corresponde con la experiencia de lo que uno ve en muchos pacientes pero que no pueden

duda una enfermedad, nunca algo que haya elegido ni que pudiera estar sufriendo como efecto del poder de otros. Lo que no obsta, como es evidente, para que su sufrimiento contenga una enorme carga subjetiva e influya enormemente en sus relaciones con otros, del mismo modo que éstas lo hacen sobre su enfermedad.

Las experiencias descritas en ese libro son comunes a muchos otros pacientes, como vemos todos los días quienes ejercemos esta rama de la Medicina. Existen muchas otras descripciones de personas cercanas a quienes padecen cuadros psiquiátricos, como las realizadas por sus familiares directos. Otros trastornos mentales, si bien no aparentemente tan graves como la esquizofrenia, son igualmente devastadores para quienes los padecen por la enorme alteración que producen en sus vidas y, generalmente, también en la de quienes les rodean.

La prevalencia (porcentaje en la población de personas afectadas por un determinado trastorno) de los problemas psiquiátricos es muy alta si hacemos caso de las estimaciones epidemiológicas que realizan diferentes organismos. Es cierto que la propia naturaleza de esos trastornos (en particular la dificultad de trazar un límite claro entre trastorno y emociones dolorosas en la vida cotidiana) complica la estimación real de esa prevalencia. Sin embargo, aun asumiendo una actitud escéptica y muy conservadora frente a estas cifras, caben pocas dudas sobre su extensión en la población general.

Dicho esto, la realidad “práctica” de las enfermedades mentales se complica con las dificultades para su definición derivadas de aspectos tales como los pocos límites que hay entre la experiencia humana normal, en particular ante situaciones estresantes, y la naturaleza de lo que denominamos síntomas mentales. Esto síntomas, en el caso de la psiquiatría representan algo diferente que, en muchas otras ramas de la Medicina, donde pueden asemejarse más a una clase natural (es decir, algo que corresponde a una causa física discernible y se asocia a la respuesta a un tratamiento). En nuestra especialidad, además, estos síntomas están cargados de significado y pueden interpretarse de maneras diferentes dependiendo del marco del diagnóstico que se considere (Gorostiza and Manes 2011). En otras palabras, los síntomas psiquiátricos no son objetos naturales en la medida en la que lo son la tensión arterial o el dolor precordial, y esto complica notablemente la definición de lo que son las enfermedades mentales en base a esos síntomas. La principal propuesta de este libro trata de contribuir a afrontar esta situación, rodeando ese obstáculo mediante la definición de grupos biológicamente homogéneos dentro de los síndromes actualmente aceptados e investigando sus correlatos clínicos y terapéuticos.

expresar con tal claridad: “Schizophrenia rolls in like a slow fog, becoming imperceptibly thicker as time goes on. At first, the day is bright enough, the sky is clear, the sunlight warms your shoulders. But soon, you notice a haze beginning to gather around you and the air feels not quite so warm. After a while, the sun is a dim lightbulb, behind a heavy cloth. The horizon has vanished into a gray mist, and you feel a thick dampness in your lungs as you stand...in the afternoon dark”.

2.4 Homeostasis, alostasis y adaptación

Se conoce como homeostasis la capacidad de los organismos vivos para mantener la estabilidad de su medio interno compensando los cambios que acontecen en ese medio y que pueden afectar a su funcionamiento fisiológico o incluso amenazar su vida. Nuestro organismo es por ejemplo capaz de adaptar su secreción hormonal (de insulina y otras hormonas) para afrontar cambios en la ingesta de alimentos o/y líquidos con relación a los requisitos de energía del resto de sistemas orgánicos. Del mismo modo, nuestro sistema inmune se modifica en diferentes aspectos para responder a la presencia en nuestro organismo de elementos potencialmente patógenos, como virus o bacterias procedentes del medio. En estrecha relación con este concepto, entendemos como alostasis los procesos a través de los cuales el organismo, sometido a situaciones de estrés, logra recuperar su estabilidad (homeostasis) realizando cambios en el comportamiento fisiológico o psicológico que le permitan mantener un equilibrio estable y afrontar situaciones exigentes futuras.

De una manera bastante similar a este tipo de cambios para la mejor adaptación al entorno podemos entender algunas de las funciones de nuestro cerebro, en tanto experimenta modificaciones de algunas de sus propiedades en relación con las circunstancias en que se encuentra la persona. Por ejemplo, en situaciones de mayor estrés, la respuesta de alerta cerebral mediada por ciertos neurotransmisores como la noradrenalina es ciertamente más marcada que en ausencia de tal estrés.

Sin embargo, y de manera similar a lo que sucede con otros mecanismos alostáticos de nuestro cuerpo, las modificaciones del funcionamiento cerebral pueden no ser suficientes para afrontar los cambios en el entorno. Este desequilibrio entre las capacidades adaptativas y los requerimientos del entorno afecta al funcionamiento global y por tanto puede considerarse una enfermedad, que es lo que hacemos cuando un sistema orgánico es incapaz de funcionar con la normalidad necesaria para mantener el bienestar y no menoscabar posibilidades de supervivencia. En condiciones habituales, el contenido en calorías de la ingesta condiciona modificaciones de la secreción de hormonas como la insulina, que sirven para los fines que la evolución ha ido sentando, como el uso de energía y el almacenamiento de la sobrante en forma de grasas. Cuando la ingesta y el sedentarismo son excesivos, el almacenamiento se transforma en obesidad y la respuesta hormonal a la ingesta se hace ineficaz, de manera que la persona desarrolla lo que denominamos una diabetes tipo II. Esta diabetes aumenta a su vez el riesgo de problemas como los cardiovasculares que disminuyen la esperanza de vida. Del mismo modo, cuando por circunstancias propias del patógeno (si posee una gran virulencia, por ejemplo) o/y del sujeto (como una marcada debilidad de su estado general o de su sistema inmune en particular), se rompe el equilibrio entre los factores externos infecciosos y la modulación de su respuesta inmunológica, el sujeto sufre una infección en lugar de neutralizar la capacidad patógena de los microorganismos.

En el caso de nuestro cerebro, siendo una de sus funciones primarias la de mantener la adaptación en el mundo interpersonal y social que caracteriza al ser humano, podemos esperar que tanto circunstancias más primariamente biológicas (propias del cerebro) como sociales (debidas a las características de las relaciones interpersonales, de los muchos tipos que existen) sean capaces de romper su homeostasis. Los procesos alostáticos que puede emprender nuestro organismo son consecuencia de la adaptación entre el cerebro y el entorno, y la capacidad de aquel de predecir las circunstancias de éste. En este marco, la enfermedad mental puede ser considerada un desequilibrio alostático entre las capacidades cerebrales y los requerimientos sociales (en un sentido amplio, incluyendo los personales afectivos, laborales y familiares). Este desequilibrio podría originarse en una genética determinada o en unas circunstancias tan desbordantes que casi nadie pudiera ser capaz de afrontarlas, pero lo más habitual sería que naciese de una combinación de ambas. Es decir, de una dotación genética que en sí misma no determinase tal desequilibrio, pero confirmase algunas propiedades al organismo que, bajo ciertas circunstancias, pero no bajo otras, fuesen desfavorables. De hecho, tales propiedades del organismo podrían ser incluso favorables bajo otras circunstancias, como sucede con ciertos rasgos del temperamento. Ser más introvertido o extrovertido puede ser más o menos favorable en diferentes entornos o profesiones, por ejemplo.

Hay sólidas evidencias de la existencia de temperamentos individuales con una fuerte carga hereditaria y una presumible, si no bien comprendida aun, organización cerebral subyacente. No es el tema de este libro, pero la literatura científica en este campo es amplia y sólida. Siendo todos variantes de la normalidad, del mismo modo que lo son las variantes genéticas implicadas en la diabetes tipo II, determinadas características del entorno pueden hacerlos más o menos adaptativos. Entre las circunstancias que pueden hacer más o menos favorables estos determinados modos de organización a los que llamamos temperamento podemos encontrar factores de riesgo para las enfermedades mentales graves, de los que hablaremos en la sección siguiente. Esto no significa sin embargo que el mero hecho de poseer un temperamento determinado (más introvertido, por ejemplo) sea la causa de padecer una de esas enfermedades. Cuanto más grave es el trastorno mental, más probable es que el componente de la vulnerabilidad individual sea mayor²⁵. En determinados trastornos, como la esquizofrenia, puede haber una similitud entre algunas manifestaciones tempranas de la enfermedad y una marcada introversión, pero seguramente el sustrato

²⁵ Aquí es bueno volver a insistir en que el concepto de gravedad puede juzgarse de varias maneras en Psiquiatría. Por ejemplo, el sufrimiento originado por la adaptación a problemas interpersonales en un sujeto previamente sano puede ser muy grande, e incluso acabar en el suicidio de la persona, o compliarse con el abuso o la dependencia del alcohol y otras drogas. Por otro lado, la esquizofrenia en muchas personas que la sufren condiciona un déficit de muchas funciones cognitivas importantes muy poco reversible, así como crisis psicóticas en las que se presentan síntomas y conductas muy alarmantes. No es fácil adscribir una mayor o menor gravedad dependiendo solamente del diagnóstico sindrómico que realizamos.

neural de ambos fenómenos observables no es el mismo, aunque no seamos capaces de discriminarlos con nuestras exploraciones clínicas en la actualidad.

En todo caso, parece claro que el equilibrio alostático entre las funciones mentales del cerebro y las características del entorno intersubjetivo e interpersonal al que sirven esas funciones puede romperse por ambos lados, como ocurre en el resto de la Medicina. Una organización cerebral más frágil, como resultado por ejemplo de un leve desequilibrio entre las proporciones normales de las funciones inhibitoria y excitatoria de la corteza o de las propiedades de sus conexiones estructurales, puede determinar que bajo circunstancias normales falle la adaptación cerebral. Otras configuraciones cerebrales más sólidas pueden en cambio ser vulnerables a circunstancias tempranas o actuales mucho más difíciles, resultando también en alteraciones de la adaptación cerebral al entorno interpersonal.

Como iremos viendo, a la posibilidad de una mejor o peor adaptación presente en función de las circunstancias se le suma la que hace que las circunstancias tempranas puedan modificar de manera más o menos permanente la expresión de determinados genes. De esta manera, aun teniendo las mismas variantes genéticas, dos personas puedan en la práctica tener diferentes resultados de esas variantes (es decir, distintos niveles o variantes de las proteínas cuya síntesis codifican los genes correspondientes) debido a cómo ha sido la vida temprana de esa persona. A esto lo llamamos epigenética, y a su relevancia en la enfermedad mental le dedicaremos una sección.

3. Factores de riesgo

El modelo hoy más aceptado entre la comunidad científica para explicar el origen de los trastornos mentales (que de acuerdo a un modelo homeostático/alostático podrían denominarse enfermedades) es el de la interacción entre ciertos factores internos, muchos de ellos genéticos, que condicionan la vulnerabilidad de la persona y otros que aparecen en su entorno transformando esa vulnerabilidad en enfermedad (Tsuang, Stone et al. 2001; van Os, Rutten et al. 2014). Esto se aplica sin duda en el caso de la esquizofrenia. Tanto unos como otros, los propios del sujeto y los que aparecen en su entorno, son factores de riesgo para los trastornos mentales, de cuya interacción, de resultados nada fácilmente predecibles, resulta la aparición de los síntomas psiquiátricos en quienes los padecen. Conviene pues que consideremos cuáles son los principales entre estos factores de riesgo, centrándonos en la esquizofrenia, pero mencionando brevemente otros factores que aumentan el riesgo de sufrir diferentes problemas psiquiátricos.

3.1 Factores ambientales de riesgo

La relación entre las circunstancias que rodean a la persona y el sufrimiento mental es evidente para el sentido común. Algunas de estas circunstancias obvias son de índole más biológica, como el consumo de alcohol, y otras de naturaleza más interpersonal, como los conflictos en las relaciones de pareja. El sufrimiento que pueden originar tanto unas como otras es enorme, hasta llegar a hacer que la vida sea indeseable para quien las sufre. Existen sólidas evidencias científicas que apoyan que ambos tipos de circunstancias pueden ser factores desencadenantes de un síndrome de los que usamos en la actualidad para clasificar los trastornos mentales. Además, si esas circunstancias ambientales se presentan en etapas tempranas de la vida, pueden

constituir factores de riesgo para la aparición de un trastorno mental en una etapa posterior de la vida.

En algunos trastornos mentales, las circunstancias de uno de esos tipos (biológico o interpersonal) tienen más peso que en otras, pero en general podemos encontrar evidencias de la influencia de ambos sobre el riesgo de padecer muchos, si no todos, los síndromes psiquiátricos que actualmente diagnosticamos. Así, para los trastornos del grupo que denominamos psicosis, como la esquizofrenia, que son los más caracterizados por una obvia pérdida de la relación esperable entre los contenidos mentales y la realidad objetiva, suele ser más evidente la relación entre el riesgo de padecerlos y circunstancias de tipo biológico. Por ejemplo, recientemente se ha revisado la evidencia existente sobre los factores que contribuyen a las casusas de estos trastornos en un estudio que evalúa los datos disponibles hasta la fecha como resultado de 55 meta-análisis que correspondían a 683 estudios prospectivos individuales (Radua, Ramella-Cravaro et al. 2018). Los hallazgos demuestran que entre los factores de riesgo más asociados al desarrollo de un síndrome de este tipo (psicótico) están ciertas infecciones en etapas tempranas como la debida al *Toxoplasma Gondii*, o el consumo de grandes cantidades de cannabis. Pero asimismo se encontraron sólidas evidencias en ese análisis del aumento de riesgo para las psicosis producido por el hecho de pertenecer a minorías socioeconómicas, en concreto a la caribeña de raza negra en Inglaterra (lo que multiplicaba por 5 el riesgo de psicosis). El antecedente más claro para padecer una psicosis según este estudio era padecer previamente lo que se ha denominado un estado de alto riesgo para la psicosis, caracterizado por rasgos clínicos atenuados propios de este síndrome (conductas extrañas, marcadas dificultades interpersonales sobre todo en forma de aislamiento, fracaso reiterado en alcanzar las metas académicas mínimas, entre otras) y habitualmente por tener antecedentes familiares de psicosis²⁶. Parece bastante plausible considerar que este estado de alto riesgo se relacione con la presencia de factores genéticos compartidos con los pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

El consumo de grandes cantidades de cannabis, en particular durante la adolescencia, como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades psicóticas, merece un análisis detallado. Es un dato bien conocido y al que puede que no se le preste suficiente atención por distintas razones, entre las que no pueden descartarse las culturales. El compuesto del cannabis que produce los efectos euforizantes que buscan quienes lo usan con fines recreativos es el tetrahidrocannabinol (THC), sustancia a la que se suele considerar responsable del riesgo aumentado de psicosis entre sus con-

²⁶ Hay distintas maneras de caracterizar los estados de alto riesgo, algunas más cercanas a la situación que podría denominarse de enfermedad completa que otras. Muchos investigadores entienden que este tipo de estados corresponden a una alteración en el neurodesarrollo cerebral, posiblemente con una base genética, que predispondría a la presentación ulterior del cuadro clínico completo de la psicosis, de manera más o menos relacionada, según los casos, con la presencia de algún factor desencadenante.

sumidores. La evidencia del incremento de riesgo para sufrir una psicosis por el consumo de cannabis es suficientemente sólida en la actualidad, y se ha demostrado repetidamente (Sideli, Quigley et al. 2020). Las formas de cannabis que se venden, más o menos legalmente, tienen una concentración que oscila entre el 3 y el 15% de THC, aunque puede llegar hasta el 70% en extractos sólidos como los comercializados en Colorado (Hasin 2018). La dependencia del cannabis, que previamente se consideraba mínima, ha aumentado hasta estar presente en un 10% de los consumidores, existiendo datos que la llegan a situar en un 30%. El riesgo de psicosis asociado al cannabis aumenta de manera proporcional a su contenido en THC y a la frecuencia de consumo, de modo que el consumo de cannabis con más de un 10% de THC multiplica por 9 el riesgo de psicosis, lo que supone un efecto similar al del aumento del riesgo de cáncer de pulmón producido por el consumo de 30 cigarrillos de tabaco al día (Di Forti, Quattrone et al. 2019). Las evidencias disponibles en Londres, Dinamarca y Portugal apoyan que el aumento del consumo de cannabis multiplica al menos por dos la tasa de incidencia de las psicosis (Murray and Hall 2020), de manera que la incidencia de este tipo de cuadros psiquiátricos en un estudio en 5 países se correlaciona con la prevalencia diaria de uso diario de cannabis en la población general correspondiente. En función de todas estas razones, es inevitable preguntarse por el efecto que la comercialización legal de los productos derivados del cannabis pueda tener sobre el riesgo de padecer procesos psicóticos en los lugares donde se implante esa comercialización, independientemente de otras consideraciones sociales que pudieran hacerse, como su potencial influencia en el poder de las bandas delincuentes de narcotraficantes. De acuerdo a los datos existentes, en los estados de EEUU donde se ha legalizado la comercialización de cannabis, su uso y la dependencia a esta droga han aumentado entre los adultos (Hasin 2018; Hall, Stjepanovic et al. 2019).

Otro factor implicado en la carga causal para las psicosis como la esquizofrenia es el maltrato infantil (en sus vertientes familiar y de acoso escolar), que puede multiplicar hasta por 4 el riesgo de padecer este tipo de síntomas en el futuro. Un estudio de 2011 en 2.232 gemelos evaluados a las edades de 5, 7, 10 y 12 años reveló que los síntomas psicóticos (en este caso, no se buscaban diagnósticos completos, sino síntomas parecidos a los que presentan los pacientes pero que no requieren atención clínica por su menor gravedad) eran más frecuentes en aquellos niños que habían sufrido acoso escolar y maltrato por un adulto y, sobre todo, si habían tenido la mala suerte de padecer ambos tipos de problemas. Este ejemplo es bastante ilustrativo de la interfaz entre las experiencias tempranas y la biología del cerebro, que se ilustra vivamente con otro tipo de estudios. Por ejemplo, sabemos que los niños criados en orfanatos, en particular en entornos donde estos orfanatos tienen peores condiciones, sufren importantes alteraciones en su conectividad cerebral, seguramente en relación con las situaciones de grave carencia afectiva como las que se encuentran en muchos de los orfanatos de algunos países. Muchos niños criados en instituciones como estas y después adoptados tienen marcadas deficiencias en el desarrollo de las conexiones

entre áreas de su cerebro (Govindan, Behen et al. 2010)²⁷. Para demostrarlo, se ha evaluado en grupos de estos niños la calidad de la materia blanca (que básicamente contiene los haces de axones mielinizados que comunican regiones cerebrales entre sí o se proyectan a la médula espinal). Esta evaluación se ha realizado mediante imágenes de tensores de difusión (DTI en el acrónimo habitual, una técnica derivada de la resonancia magnética, que permite valorar la calidad de la mielinización de las conexiones cerebrales). En estas investigaciones se ha encontrado reiteradamente que la calidad de la materia blanca, medida mediante el parámetro de la anisotropía fraccional, era menor en los niños que habían permanecido en esas instituciones. La anisotropía fraccional valora las diferencias en la facilidad con que las moléculas de agua pueden difundirse en las direcciones del espacio. Cuanto mayor sea la calidad de la mielina que envuelve los axones, que es hidrófuga, más restringida estará la difusión del agua a la dirección del axón, es decir, será más anisótropa. Por tanto, una mayor anisotropía indica una mejor calidad de la envoltura de mielina. Globalmente, los niños procedentes de los orfanatos y criados con graves carencias como las que hemos descrito tienen valores medios de anisotropía más bajos que los de otros niños de su edad estudiados con la misma técnica. Y lo peor es que, en al menos algunos estudios, la anisotropía de esas conexiones en los niños procedentes de orfanatos no parecía mejorar pese a la excelente calidad del cuidado que se les ofrecía en las familias adoptivas. En las etapas tempranas del desarrollo del sistema nervioso éste es especialmente vulnerable.

En este punto no está de más recordar que hasta épocas recientes algunas teorías han propuesto factores causales para la esquizofrenia situándolas en esas etapas tempranas, pero sin evidencia científica suficiente, e incluso sin evidencia alguna. Esto es muy importante porque esas teorías fueron fuente de enorme sufrimiento para quien era culpado por ellas. Como norma general, se trataba de teorías cuya comprobación no se sometía al método científico, y basadas además en observaciones de pocos casos, generalmente sin grupos de control que permitiesen saber si lo observado se presentaba también en otras condiciones diferentes de aquella a la que se atribuía una relación. Como ejemplo, en las décadas de 1950 a 1970 se propuso repetidamente que la esquizofrenia podía ser causada por un cierto estilo maternal, un estilo que por otro lado nadie podía definir con exactitud, y sin que se realizaran esfuerzos serios para comprobar si era cierta esa teoría (Harrington 2019).

Estas ideas se continuaron con las hipótesis, poco o nada comprobadas, que atribuían el origen de la esquizofrenia a una supuesta comunicación intrafamiliar distorsionada. En un artículo de 1956 titulado “Hacia una Teoría de la Esquizofrenia”,

²⁷ Algunas evidencias incluso apuntan a que estos niños sufren un acortamiento de los telómeros de sus cromosomas. Los telómeros son estructuras que en los extremos de los cromosomas los protegen de la degradación y que se van acortando con la edad y con procesos patológicos. Así parece que la propia experiencia infantil podría favorecer el acortamiento de la vida y la predisposición a enfermedades graves.

Gregory Bateson, Don Jackson, Jay Haley y John Weakland propusieron que los pacientes con esquizofrenia la padecerían por haberse criado en familias en las que sus miembros se comunican de maneras inauténticas y lógicamente inconsistentes. Su idea era que esos modos de comunicación trataban de ocultar verdades vergonzosas o los sentimientos reales de los unos hacia los otros. Por ejemplo, una madre podía decir a su hijo “ven, cariño, abrázame” y a la vez hacer un gesto de rechazo. Viendo la probable reacción del niño a su gesto, la madre podría decir “¿Qué pasa? ¿Ya no quieres a tu madre?”. Estas teorías produjeron sin duda una intensa culpabilización injustificada de los familiares, en particular de las madres de los pacientes tratados bajo esa óptica, que lógicamente pensaban que esos expertos debían saber de qué hablaban.

En una línea similar, Frieda Fromm-Riechmann acuñó el término “madre esquizofrenógena” para denominar a un supuesto carácter materno que sería en última instancia el causante de la esquizofrenia de sus descendientes. Se caracterizaría no por ser negligente, sino por ser una madre de “mala fe”, con una capa superficial de aparente afecto que cubriría una naturaleza real más bien tiránica (Harrington 2019).

Parece pues de una importancia crucial considerar el daño que pueden llegar a hacer las intervenciones de cualquier tipo, no solo las farmacológicas, y por tanto comprobarlas, antes de aplicarlas, con el método científico, que es el único que garantiza un nivel mínimo de fiabilidad en sus resultados²⁸.

Hecha esta digresión, volvamos al terreno en el que podemos pisar un poco más seguros, justamente con ayuda del método científico.

²⁸ La historia es similar en lo relativo al autismo infantil. Inicialmente el psiquiatra infantil Leo Kanner, que fue el primero en describir en 1943 este síndrome, lo distinguió de la esquizofrenia, donde muchos lo incluían antes. Sus primeras ideas sugerían que este problema se originaba en algún tipo de defecto heredado biológico. Sin embargo, después lo atribuyó a un estilo parental “psicométricamente superior” pero “literal y obsesivo”, llegando a decir en 1949 que los padres “mostraban una mecanización de las relaciones humanas” y que “tenían a sus hijos en una nevera que no se descongelaba”. Estas ideas fueron continuadas y reforzadas por el psicoanalista Bruno Bettelheim, quien en su libro *The Empty Fortress* de 1967 describe la “madre nevera” de Kanner como un progenitor frío y robótico: “Enuncio que el factor precipitante del autismo infantil es el deseo del progenitor de que el niño no existiera”. A la vez, los padres de niños autistas comenzaron a cuestionar tales teorías, apoyados en parte en una obra de Bernard Rimland (*Infantile Autism: The Syndrome and Its Implications for a Neural Theory of Behavior*), que fue elogiosamente prologado por Kanner. En un gesto que le honró en el congreso de la Sociedad de Autismo de América en 1969, Leo Kanner se disculpó públicamente por haber dado lugar a la teoría de la madre nevera y atacó duramente a Bettelheim (Harrington, A. (2019). Schizophrenia. *Mind Fixers*. New York, W.W. Norton & Co: 139-182).

3.2 Genética

Si hay algo claro en todo esto, es que la dotación genética es el principal factor inherente a la persona que predispone para padecer un trastorno mental grave, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar. El factor de riesgo individual de mayor peso relativo que se asocia al riesgo de padecer esquizofrenia es tener un hermano, sobre todo si es gemelo monocigótico, que padezca este trastorno. Sin duda, hay otros problemas psiquiátricos para los que esta dotación genética también aporta una predisposición significativa, pero no es tan alta como la que aporta en esos dos trastornos, que se estima en torno a 70% del peso causal total. Por ejemplo, en la depresión no bipolar, los trastornos de ansiedad o los de la conducta alimentaria, los determinantes psicológicos y sociales tienen un peso mayor que los genéticos, por lo conocido hasta la fecha.

3.2.1 Polimorfismos de nucleótido único

El genoma humano contiene unos tres mil millones de pares de bases de ADN, cuya vasta mayoría es compartida por dos individuos cualesquiera de nuestra especie. Es decir, la secuencia de bases es idéntica en su amplia mayoría entre dos personas de la población. El ADN de nuestro genoma a su vez incluye varias decenas de miles de genes (fragmentos de ADN que codifican la expresión de determinadas proteínas), pero una mayor cantidad de ese ADN del genoma es “no codificante” (en el sentido de que su expresión no resulta en la síntesis de proteínas). La importancia de este ADN no codificante todavía no es bien comprendida, pero va siendo entendida progresivamente.

La parte codificante del ADN no es sin embargo completamente idéntica en todas las personas. Cada gen, por ser un fragmento de ADN, se constituye por una cadena de un número variable de bases, que debe reconstituirse en cada proceso de división celular para dar lugar a la misma secuencia de bases en cada una de las células resultantes. Pese a la enorme fiabilidad de los correspondientes mecanismos de reconstitución del ADN en los procesos de división celular, a lo largo de la historia de la especie se han ido produciendo variantes funcionales, resultado de mínimos cambios en la correcta secuencia de bases en los procesos mitóticos, no patógenas en sí mismas, que se encuentran prácticamente para todos los genes humanos. Estas variantes difieren entre sí por mínimos cambios, como la presencia de una base en lugar de otra en una determinada posición (por ejemplo, citosina o timina en la posición *x* de la cadena de ADN del gen). A estas variantes las denominamos polimorfismos de nucleótido único, o simplemente polimorfismos en la jerga habitual del campo. En la

actualidad, se han descrito más de 80 millones de variantes de este tipo (donde una de las bases de la secuencia de ADN está cambiada por otra)²⁹.

Algunos de estos polimorfismos (no patógenos en sí, recordemos) producen ligeros cambios en las proteínas cuya síntesis codifican. Por ejemplo, si codifican una proteína clave en un determinado tipo de receptor neuronal, este receptor puede tener propiedades ligeramente distintas dependiendo de la variante del gen que codifique esa proteína entre las personas que portan una u otra de sus variantes, es decir, del correspondiente polimorfismo. Los polimorfismos no implican generalmente ninguna consecuencia patológica, pero pueden implicar leves variaciones en el funcionamiento del sistema nervioso entre los portadores de diferentes polimorfismos. Como los polimorfismos son una de las fuentes de la variación en la población normal, los cambios resultantes de la posesión de uno u otro alelo están dentro del rango de lo que consideramos normalidad. Así, generalmente estas variaciones en las propiedades del receptor resultante (o de cualquier otro sistema orgánico para el que la proteína correspondiente sea importante) son de pequeña magnitud, incluso inapreciables en condiciones normales.

Sin embargo, en interacción con determinadas circunstancias del entorno, esas distintas propiedades resultado del polimorfismo genético pueden cobrar una mayor importancia. Por ejemplo, son muchos los estudios de investigación que han ido describiendo cómo las personas que poseen determinados polimorfismos en genes importantes para la transmisión mediada por serotonina (en este caso, para el transportador sináptico de esta molécula), son más propensos a sufrir una depresión tras la presentación de situaciones vitales desfavorables, como pérdidas personales, laborales o económicas (Karg, Burmeister et al. 2011). Es verdad, por otro lado, que no todos los investigadores que han investigado esta relación la han encontrado (Sanjuan, Martin-Santos et al. 2008), pero esto es precisamente lo que esperaríamos en la situación de que hablamos. Se trata de modelos probabilísticos, no deterministas: poseer una determinada variante de riesgo influye aumentando la posibilidad de la presentación de un problema futuro, como padecer una depresión, pero no lo determina, de manera que esa relación puede aparecer en algunas personas, pero no en otras. Por lo tanto, los estudios de grupos en la población deben detectar tal efecto de manera variable, incluyendo de forma más o menos aleatoria a personas con una mayor o menor determinación asociada a otros factores de riesgo o de protección.

Los seres humanos poseemos dos copias de cada cromosoma, lo que hace que portemos una o dos copias o alelos de cada polimorfismo de nucleótido único. De esta manera, si una persona porta un polimorfismo de riesgo, puede ser homocigótica

²⁹ Estos polimorfismos son típicamente bialélicos. Es decir, que dos nucleótidos diferentes pueden encontrarse en una determinada posición, siendo la presencia de uno y otro la que determina el polimorfismo. En una población determinada, el alelo (es decir, la forma que adopta ese gen en una persona) más frecuente se denomina el alelo mayor, y es habitualmente el más antiguo en la evolución.

para el correspondiente alelo (con el alelo de riesgo en ambos cromosomas), heterocigótica si porta un alelo de riesgo y otro sin riesgo, u homocigótica para el alelo sin riesgo (no porta el alelo de riesgo en ninguno de los dos cromosomas). En principio, debería esperarse un mayor riesgo asociado en las personas homocigóticas para el alelo de riesgo, pues sería de esperar que las alteraciones biológicas resultantes de ese alelo (síntesis de una proteína defectuosa, modificaciones en la función de un tipo de receptor...) fuesen mayores.

Además, hay muchos polimorfismos de riesgo implicados en algunas categorías de trastorno mental definidas en la actualidad. En ninguna categoría psiquiátrica, si exceptuamos las alteraciones primariamente genéticas como la trisomía de cromosoma 21, existe un gen único cuya variación contribuya mayoritariamente a padecerla. En este caso, además, no se trata de un polimorfismo sino de la presencia de un tercer cromosoma 21 en lugar de los dos que hay normalmente. Pero en cambio, existen muchos genes cuya variación puede aumentar levemente el riesgo del trastorno correspondiente. Esto está particularmente bien estudiado para la esquizofrenia.

El progreso tecnológico permite determinar las variantes genéticas (polimorfismos) que grandes grupos de sujetos tienen para cada gen (lo que implica realizar miles de determinaciones genéticas en cada sujeto), y después comparar los polimorfismos que posee cada individuo entre los grupos (por ejemplo, entre pacientes con esquizofrenia y controles). A este procedimiento lo denominamos “estudios de asociación de todo el genoma” (Genome Wide Association Studies, o GWAS en la terminología y acrónimo más utilizados). Este tipo de estudios habitualmente comparan a varios miles de pacientes y controles entre sí, lo que es necesario dado el número de determinaciones que se realizan en cada caso (pues en caso contrario, las miles de determinaciones podrían, en muestras más pequeñas, aumentar mucho el riesgo de errores estadísticos³⁰), y por tanto los estudios GWAS suelen requerir de la colaboración entre diferentes centros investigadores, cada uno de los cuales aporta un alto número de casos³¹. Los estudios GWAS han permitido determinar hasta la fecha que en la esquizofrenia existen más de 100 polimorfismos implicados (cuya presencia

³⁰ Más concretamente de los errores tipo I, que consisten en dar por cierta o significativa una diferencia que se debe al azar. El nivel habitual para la aceptación de la significación estadística es 0.05, que implica que una vez entre 20 la diferencia encontrada lo será por casualidad. Si aumentan mucho las mediciones (en los GWAS típicamente son miles), podemos estar seguros de que al menos 100 diferencias encontradas con un nivel 0.05 de significación serán falsas. Por tanto, hemos de reducir mucho el nivel de significación, haciéndolo más exigente, por ejemplo, a 0.00005, asumiendo un error cada 20.000 mediciones, para estar más seguros de nuestros resultados. Llegar a este nivel de significación requiere grandes números en las muestras.

³¹ Y esto implica estar seguro por ejemplo de que los casos se identifican de una manera equivalente entre los distintos centros, lo que no siempre es evidente. También es necesario considerar el origen étnico de casos y controles, considerando que los alelos (variantes que puede adoptar un gen) pueden ser diferentes en distintas proporciones dependiendo del origen étnico.

umenta, si bien en escasa proporción, el riesgo de esquizofrenia). Entre estos polimorfismos de riesgo, algunos se sitúan en genes con una implicación clara en el sistema nervioso central, al regular ciertos aspectos de su desarrollo como los que se relacionan con el complejo mayor de histocompatibilidad, pero otros se sitúan en genes de función poco conocida, al menos por ahora (como el que regula el denominado “dedo de zinc”, o ZNF508)³².

El efecto que produce cada una de estas variantes genéticas en el riesgo de padecer una enfermedad concreta como la esquizofrenia es generalmente bajo. Este riesgo aportado por cada variante se evalúa mediante las denominadas “*odds ratios*”, que es la relación de la presencia de una determinada enfermedad entre quienes poseen y quienes no poseen el factor de riesgo en estudio. Si es 1.1, el riesgo es 10% mayor en quienes poseen la variante estudiada, y si es 1.3, lo aumenta en un 30%. Con la salvedad de la asociación, en la esquizofrenia, de las variantes incluidas en el complejo mayor de histocompatibilidad, todas las demás variantes (polimorfismos) de riesgo tienen una *odds ratio* menor de 1.2, lo que indica un exceso de riesgo del 20%. Dicho de otra manera, si en la población general el riesgo de padecer esquizofrenia puede estimarse entre el 0.5 y 1%, en los portadores de una variante con una *odds ratio* de 1.2 el riesgo estará entre un 0.6 y 1.2% (o entre 99.4 y 98.8% de no padecer ese trastorno)³³.

Conviene hacer algunas puntualizaciones más sobre este tipo de estudios, los GWAS, para entender bien su aportación al conocimiento del papel de la genética en Psiquiatría (Andaluer, Müller-Myshok et al. 2018). Un asunto importante es el del denominado “desequilibrio de ligamiento” (LD, por “linkage disequilibrium” como término más habitual en la literatura científica). Con esto nos referimos al hecho de que existe una alta correlación entre los polimorfismos cercanos entre sí, de manera que identificando uno en la población en estudio puedan conocerse varios más (los cercanos al identificado). Esto hace que, aunque las plataformas de genotipado actualmente disponibles identifiquen entre 300.000 y 5.000.000 de variantes en cada muestra, debido al desequilibrio de ligamiento realmente pueden identificarse millones de variantes en esa misma muestra. El desequilibrio de ligamiento tiene además la consecuencia de que los estudios GWAS revelan mutaciones causales (asociadas a una determinada enfermedad) en una región cromosómica más o menos amplia (de cientos o miles de pares de bases) que puede incluir varios genes. Para concretar los

³² Las regiones identificadas en los GWAS pueden incluir genes que se expresan (codificantes o exones) o regiones de ADN “no codificantes, o intrones, cuya función puede ser reguladora de la expresión de esos genes o desconocida en la actualidad.

³³ Pequeños cambios en estas *odds-ratio* pueden suponer grandes diferencias en el tamaño de las muestras requeridas para llegar a alcanzar el habitual nivel de la significación estadística tras los ajustes necesarios por el número de comparaciones en un GWAS. Por ejemplo, pueden necesitarse 6.000 o 14.000 casos dependiendo de si la *odds ratio* es 1.3 o 1.2.

genes implicados en el riesgo los investigadores tienen que recurrir a otras herramientas muy sofisticadas, como el denominado análisis de expresión de los loci de rasgos cuantitativos, o eQTL en su abreviatura habitual).

El segundo problema de los GWAS, relacionado con el anterior, es el enorme número de comparaciones que pueden hacerse entre los grupos de control y los de pacientes (tantas como el número de variantes genéticas incluidas). Por ello, es necesario realizar estrictos ajustes estadísticos, que pueden suponer dividir el habitual umbral para considerar que un resultado no es fruto del azar (5%) entre el número de variantes incluidas. Pese a estos criterios tan estrictos los estudios GWAS están revelando aspectos muy importantes de la arquitectura genética de muchos trastornos mentales.

Finalmente, otro aspecto relevante para los estudios GWAS es la población de origen de los grupos de sujetos a estudio. La frecuencia relativa de los alelos mayor y menor en cada polimorfismo puede ser distinta dependiendo del origen étnico de la población a estudio, de manera que es necesario igualarlo entre los grupos de pacientes y controles.

Hechas estas consideraciones, el número, creciente en la actualidad, de polimorfismos de riesgo para trastornos como la esquizofrenia ha llevado a la obvia pregunta de si poseer más polimorfismos de riesgo condiciona una mayor posibilidad de padecer el correspondiente trastorno. Para contestar a esta pregunta se ha definido un parámetro de “puntuación de riesgo poligénica” (poligenic risk score, en la terminología habitual), que consiste precisamente en determinar el número de factores genéticos de riesgo que porta un determinado paciente, ajustado para el peso respectivo que cada variante aporta al riesgo de la enfermedad, y compararlo con distintas manifestaciones de esa enfermedad. Los factores de riesgo a que nos referimos aquí son los que se han identificado como tales en los estudios GWAS. Las diferentes puntuaciones poligénicas que puede tener un determinado paciente sin duda influyen en la falta de replicación de los resultados del estudio del riesgo conferido por un solo gen, ya que el riesgo que cada polimorfismo confiere será distinto dependiendo de la presencia o no de otras variantes genéticas de riesgo.

Este tipo de análisis son especialmente adecuados para la investigación de la contribución genética a los fenotipos complejos (Andaluer, Müller-Myshok et al. 2018), como los que sin duda subyacen a trastornos como los mentales graves. Si habitualmente los métodos GWAS “cualitativos” (poseer o no determinadas variantes de riesgo) pueden ser muy útiles para la evaluación de fenotipos dicotómicos (por ejemplo, ser paciente o control), lo son menos para la evaluación de parámetros más complejos, entre los que pueden estar por ejemplo los sustratos biológicos en un determinado trastorno (como las alteraciones estructurales cerebrales en un problema psiquiátrico determinado). Por ejemplo, la existencia de múltiples variantes de riesgo para un determinado síndrome explica por qué la mayoría de los pacientes que lo padecen no tienen familiares afectados, pese a ser alta la heredabilidad del mismo.

Todos portamos variantes de riesgo para cualquier enfermedad genéticamente compleja (diabetes, esquizofrenia, cáncer de muchos tipos...) pero la idea de las "puntuaciones poligénicas" indica que el peso que nuestro genoma aporta a ese riesgo es distinto y determinante hasta cierto punto. Ese peso cambia entre individuos de la misma familia, debido a las recombinaciones del ADN que se producen inmediatamente a la fusión del material genético de los progenitores.

También es relevante señalar que las puntuaciones poligénicas de riesgo no son ni pueden llegar a ser completamente predictivas del riesgo individual para padecer una enfermedad determinada. Al estar basadas en las variaciones de los polimorfismos de nucleótidos únicos, no incluyen el riesgo aportado por otro tipo de variantes genéticas, como las estructurales de las que se trata en la sección siguiente. Además, tampoco incluyen el riesgo aportado por las condiciones de vida u otros factores ambientales a los que las personas están expuestas de modo diferente para cada individuo. Se estima de hecho que apenas un 30% del riesgo para las enfermedades genéticamente complejas está explicado por los polimorfismos de nucleótido único, y este sería el tope de la capacidad predictiva de las puntuaciones poligénicas, que se alcanzaría si se identificaran todos los polimorfismos implicados en el riesgo de padecer una enfermedad y su peso relativo. Aun así, el papel de las puntuaciones poligénicas puede ser muy importante a la hora, por ejemplo, de informar a las personas de su riesgo elevado en el futuro de padecer esa enfermedad para que puedan adoptar estilos de vida que lo minimicen. En el caso de la enfermedad mental grave, como la esquizofrenia, conocemos factores evitables que aumentan el riesgo de padecerla, como el consumo de cannabis temprano, sobre todo si tiene una alta concentración de tetra-hidro-cannabinol (THC).

La influencia de los polimorfismos de nucleótido único en la posibilidad de padecer los distintos trastornos incluidos en las clasificaciones actuales es muy diversa. Pero más bien hay que hablar de la influencia genética en general, pues como veremos, la debida a esos polimorfismos puede explicar solamente una parte de esta influencia genética global. La aportación genética a la causa de lo que actualmente denominamos esquizofrenia, evaluada por métodos epidemiológicos, está en torno al 65%, si no más. En un estudio que incluyó a más de 9 millones de personas en Suecia, se pudo valorar el riesgo de padecer esquizofrenia y trastorno bipolar debido a la herencia genética y a factores ambientales compartidos y propios de cada sujeto (Lichtenstein, Yip et al. 2009). Para ello identificaron a 35.985 pacientes con esquizofrenia y a 40.487 con trastorno bipolar, y se estudiaron sus familias entre 1973 y 2004, considerando el riesgo en padres, hermanos, medio hermanos (hijos de un progenitor distinto) y adoptados. Los investigadores concluyeron que la aportación genética a la esquizofrenia era de un 64%, y de un 59% al trastorno bipolar, con un peso menor, de en torno a un 33%, de los factores ambientales individuales, y mucho menor (sobre el 3%) de los factores ambientales que hubieran compartido los hermanos.

En cambio, hay otros problemas psiquiátricos para los que el riesgo conferido por las variantes genéticas que portan los pacientes es bastante menor, y consecuentemente pensamos que es bastante mayor el conferido por los eventos ambientales. Es el caso de los problemas de ansiedad y de las depresiones no bipolares, por ejemplo, en las que a la influencia genética se le atribuye globalmente un peso en el riesgo de en torno al 20% (hasta el 40% en la depresión mayor no bipolar). En estos casos, el desequilibrio en la alostasis cerebral para hacer frente a las circunstancias del entorno está mucho más basculado hacia el peso de esas circunstancias, incluyendo seguramente las de la propia formación psicológica del individuo.

Los factores de riesgo para otros problemas psiquiátricos frecuentes que no se presentan con psicosis, son diferentes. Es, por ejemplo, el caso de la depresión (trastorno depresivo mayor en la jerga habitual), donde existiendo una cierta contribución genética, la parte mayor del pastel causal se la llevan factores socioeconómicos y psicológicos personales.

Para la depresión no bipolar, los estudios GWAS realizados hasta la fecha no han encontrado asociaciones tan claras como las descritas para la esquizofrenia. En el caso del trastorno bipolar, se han descrito algunas asociaciones comunes con este último trastorno, como las de variantes en genes que regulan la transmisión por canales de calcio (CACN1A). Obviamente la ausencia de hallazgos hasta la fecha no indica que no puedan aparecer en el futuro, pero las evidencias apuntan más bien en la dirección de una gran carga causal por parte de otros factores, en particular para el trastorno depresivo mayor no bipolar, del que conviene precisar sin embargo que puede incluir casos muy heterogéneos. En las clasificaciones actuales no se incluyen como categorías diferenciadas las formas melancólicas de la depresión, pero muchos pensamos que pueden tratarse de una presentación especialmente relacionada con alteraciones funcionales cerebrales y (quizá) con una base genética más pronunciada que la del trastorno depresivo en general.

Las evidencias disponibles muestran que, para este trastorno depresivo, los factores principales de riesgo son ser mujer (al menos hasta los 65 años, a partir de cuándo los riesgos se igualan por sexos), tener un estatus económico bajo, estar separado o divorciado, haber padecido situaciones traumáticas infantiles (como la pérdida parental o el maltrato, o el acoso escolar), o sufrir falta de apoyo social y situaciones de estrés socio-económico.

Para estas situaciones, sin embargo, no pocos investigadores encuentran que la interpretación de las situaciones por la persona es tan relevante o más que la propia situación. Esto va de acuerdo con otro dato confirmado: que la predisposición a la depresión es mayor en personas con ciertos rasgos de personalidad, en particular más introvertidas y sensitivas. Como los estilos de personalidad están en parte predeterminados genéticamente, dando lugar a lo que denominamos temperamento, y en parte son fruto de los acontecimientos personales, podríamos decir que es posible que esta relación esconda cierta vulnerabilidad genética a la depresión, que se vería incrementada por eventos vitales desfavorables.

En todo caso, también aquí podemos observar la relación entre la función cerebral y la experiencia vital, que determina que ciertas personas sufran un trastorno que otras, expuestas a las mismas condiciones, no sufren.

3.2.2. Variaciones en el número de copias

El riesgo genético para los trastornos mentales no se limita a la presencia o carga de polimorfismos de nucleótido único, que de hecho, según los cálculos actuales, explicaría en torno al 30% del riesgo total, muy por debajo por tanto del atribuido en conjunto a la variación genética de los pacientes.

Hay otros cambios genéticos que parecen estar implicados en ese riesgo para los trastornos mentales, en especial para los más graves como la esquizofrenia. El principal entre ellos, por lo que sabemos actualmente, es la variación en el número de copias (CNV por “copy number variation”, en la terminología usual). Se trata de la presencia repetida de un fragmento de ADN cromosómico más o menos largo (que por tanto contiene varios genes, cuya longitud está entre unas mil bases y varios millones de bases (o megabases), o de su borrado. Es decir, en lugar de aparecer ese fragmento en el cromosoma correspondiente una vez, aparece dos, tres o más.

Una CNV especial se produce cuando no hay ninguna copia del correspondiente fragmento (en cuyo caso hablamos de “delección”, anglicismo de origen latino que significa exactamente borrado). Este tipo de anomalías puede darse en cualquier parte del genoma también en personas sanas, siendo complicado distinguir qué CNVs son perjudiciales y cuáles no. En algunos trastornos como la esquizofrenia hay en conjunto una proporción más alta de algunas CNV, aunque, como veremos, su aportación causal a este síndrome, siendo poco dudosa, es escasa en el conjunto de la enfermedad, ya que en la gran mayoría de los casos no se identifican estas CNV.

Muchas de las CNVs que se encuentran en mayor proporción en los cuadros psiquiátricos, tal como los conocemos hoy, se forman por el proceso denominado “recombinación homóloga no alélica” (Rees and Kirov 2018). Este proceso es el resultado de una imperfecta alineación de los cromosomas durante la fase de recombinación de la división celular, que hace que en los cromosomas recombinados algunos segmentos de ADN estén repetidos o borrados.

Aunque podamos encontrarlas en relativamente pocos pacientes, algunas CNV, cuando están presentes, son un factor de riesgo muy grande para el desarrollo de enfermedades como la esquizofrenia. Por ejemplo, el borrado de un fragmento determinado en el brazo corto del cromosoma 22 se asocia a una alteración en el desarrollo de la boca y de otros órganos, llamada síndrome velo-cardio-facial, y además confiere un riesgo de esquizofrenia de más del 20% en términos absolutos (el 20% de sus portadores desarrollan una esquizofrenia). Como vimos antes, los polimorfismos que más riesgo confieren lo hacen elevando un 10% tal riesgo sobre el de la población general, de modo que para el portador de uno de estos polimorfismos

pasaría de aproximadamente 0.5 a 0.55%. Mucho menor, por tanto, que el riesgo conferido por portar la CNV mencionada.

Sin embargo, mientras que en la mayoría de los pacientes con esquizofrenia encontramos polimorfismos, la gran mayoría de los pacientes con este trastorno carecen de CNV en su genoma. Es por tanto un riesgo raro pero potente, a diferencia del que parece más habitual. el mediado por polimorfismos, basado en factores muy comunes, pero de efecto muy débil. En 2017 se habían encontrado 13 CNV fuertemente asociadas al riesgo de padecer esquizofrenia (Rees and Kirov 2018), incluyendo deleciones y duplicaciones en los brazos cortos del cromosoma 1, 3, 15 y 22 y en los brazos largos del cromosoma 16. El riesgo de padecer esquizofrenia se multiplica nada menos que por 57.6 si uno porta la deleción de riesgo en el loci 3q29 (en el brazo corto del cromosoma 29). Pero para tener una idea global y acertada del riesgo conferido por este tipo de alteración, hay que decir que aparece en un 0.082% de los pacientes frente a un 0.0014% de los sujetos sanos. Es decir, esta CNV confiere un riesgo muy alto en quien la posee, pero explica globalmente muy poco riesgo de padecer esquizofrenia, pues un 99.92% de las personas con esta enfermedad no la porta en su genoma³⁴. La situación es similar para el resto de las CNVs conocidas como de riesgo para la esquizofrenia, cuya frecuencia máxima en los pacientes es del 0.59% para la deleción en el brazo corto del cromosoma 15 (frente a un 0.28% en los controles sanos), multiplicando esa CNV el riesgo de padecer esquizofrenia por 2.15 (Rees and Kirov 2018).

El papel de las CNVs es más destacado, por lo que sabemos ahora, en la esquizofrenia (con las salvedades apuntadas) que en otros trastornos mentales, pero en algunos de éstos también son relevantes estas variantes genéticas. Es el caso del autismo, en donde se han encontrado deleciones en los cromosomas 2, 3, 16 y 22 (en un lugar diferente al que aumenta el riesgo de esquizofrenia) y duplicaciones en los cromosomas 7, 16 y 22 como factores de riesgo para ese trastorno. Es de destacar que la mayor parte (salvo las deleciones en los cromosomas 16 y 22 y la duplicación en el de estas CNVs son compartidas como factores de riesgo por la esquizofrenia. Y, además, que todas las CNVs que contribuyen al riesgo de esquizofrenia también lo hacen para el déficit intelectual³⁵, cuya relación con una alteración del desarrollo

³⁴ De hecho, existe una relación inversa bastante clara entre la frecuencia de una de estas CNVs de riesgo para la esquizofrenia en la población general y el riesgo que efectivamente aporta para esta enfermedad. Dicho de otra manera, cuanto menos frecuente es la CNV correspondiente en la población, mayor es el riesgo que supone el poseerla para padecer la esquizofrenia. Por ejemplo, la deleción 22q11.2 se presenta en un 0.0001% de las personas y multiplica el riesgo de esquizofrenia por 20, mientras que la deleción 15q11.2 aparece en un 0.004% y apenas duplica el riesgo de padecer esquizofrenia.

³⁵ Un aspecto importante es si poseer alguna(s) de estas variantes genéticas sin padecer el trastorno psiquiátrico para el que confieren riesgo influye en la capacidad cognitiva de quienes las portan. La respuesta parece ser afirmativa, pero de manera matizada. En un estudio de 144 portadores de 11 CNVs potencial-

cerebral parece clara. Por tanto, de nuevo aquí nos encontramos con la aparente paradoja de que un mismo factor genético puede aumentar el riesgo de problemas clínicos bastante distintos entre sí. Quizá una posible explicación a esta paradoja esté en la gran heterogeneidad de los pacientes dentro de los grupos diagnósticos actuales. Dentro de la esquizofrenia, por ejemplo, los estudios de agrupamiento revelan que hay una importante proporción de casos sin déficit cognitivo en las funciones alteradas en este síndrome en conjunto (memoria verbal y operativa, atención, velocidad motora y de ejecución y capacidad de resolver problemas) (Carruthers, Van Rheenen et al. 2019; Green, Girshkin et al. 2019) Dada la relación entre las CNV implicadas en el riesgo para padecer esquizofrenia o/y déficit cognitivo, uno podría preguntarse verosímelmente si estas variantes genéticas no estarán especialmente relacionadas con los pacientes con esquizofrenia caracterizados por alteraciones cognitivas importantes. No todos los pacientes con esquizofrenia padecen tales alteraciones, como problemas de memoria, atención o velocidad motora, pero al menos sí que los sufre la mitad de ellos, pudiendo pensarse que esas CNV puedan contribuir a tales déficits cognitivos. Y como además muchas de estas variantes genéticas se relacionan con el autismo, podría plantearse hipotetizarse si no contribuirán también particularmente al riesgo en pacientes con síntomas negativos más marcados en la esquizofrenia, como la apatía o los déficits de relaciones sociales. Esto parece más probable aún si consideramos que hay una relación estrecha entre los déficit cognitivos y los síntomas negativos primarios en esta enfermedad (la esquizofrenia). En un meta-análisis publicado en 2017 (Bora, Binnur Akdede et al. 2017) se describe que, aunque los pacientes con o sin síntomas negativos primarios³⁶ presentaban déficit cognitivos significativos, aquellos que tenían estos síntomas primarios rendían

mente patogénicas sin alteraciones diagnosticables cognitivas ni del neurodesarrollo, sus autores encontraron que en conjunto el rendimiento cognitivo de esos sujetos era deficitario (Stefansson, H., A. Meyer-Lindenberg, et al. (2014). "CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls." *Nature* 505(7483): 361-366.. En otro estudio llevado a cabo en gran Bretaña usando datos de su biobanco nacional, la mayor parte de los portadores de CNVs se consideraban sanos a sí mismos. Siendo su rendimiento escolar y ocupacional algo inferior al de quienes no portaban tales variantes, un 30.9% de los portadores de CNVs con potencial deletéreo sobre el neurodesarrollo llegaron a ejercer cargos de responsabilidad laboral y el 25% habían estudiado en la universidad. Por tanto, no parece que el poseer estas CNV sea en conjunto una causa inevitable para presentar déficits intelectuales significativos, si bien puede aumentar el riesgo de hacerlo en el conjunto de quienes las portan. Y también es verdad que no se puede saber cuál habría sido el desarrollo cognitivo de estas personas en caso de que no hubieran portado la(s) correspondiente(s) CNVs.

³⁶ En la esquizofrenia podemos encontrar síntomas negativos primarios cuando no hay otras circunstancias que los expliquen. Los principales síntomas negativos, como la apatía, el empobrecimiento del lenguaje o el aplanamiento afectivo, pueden deberse también a una depresión, el abuso de drogas o los propios síntomas positivos (delirios o alucinaciones). Cuando no hay otros síntomas o circunstancias que justifiquen los síntomas negativos, y estos duran al menos un año, hablamos de síndrome deficitario o, lo que es equivalente, de síntomas negativos primarios.

peor en pruebas cognitivas, particularmente las que implicaban fluencia verbal, cognición social y velocidad de ejecución³⁷.

Otra prometedora línea de investigación relacionada con las CNVs en trastornos psiquiátricos es la que trata de identificar la influencia concreta que tienen estas CNVs en la biología de quienes las portan, en particular si se expresan como enfermedad. Esto no es nada fácil, pues en cada CNV, por definición (son fragmentos más o menos largos de ADN), pueden estar incluidos muchos genes. Para soslayar este problema se realizan los denominados estudios de enriquecimiento en CNVs. Mediante este tipo de investigaciones se ha encontrado que algunas de las CNVs implicadas en el riesgo para la esquizofrenia están enriquecidas para genes que codifican el complejo de proteínas de la densidad postsináptica (una estructura de la membrana neuronal distintiva de las sinapsis excitatorias (Kirov, Pocklington et al. 2012). Otros estudios apoyan la implicación de los genes en las CNV en la señal por canales de calcio (Szatkiewicz, O'Dushlaine et al. 2014) y en la función de los receptores GABA tipo A (Pocklington, Rees et al. 2015). Estos receptores para el ácido gamma-amino- butírico (GABA) son claves para el correcto equilibrio entre excitación e inhibición en el cerebro. Y, en particular, para la selección de grupos de sinapsis que, activadas sincrónicamente, sirven de base para los eventos mentales. Como veremos algo más adelante, un déficit del equilibrio excitatorio/inhibitorio es uno de los probables mecanismos neurales que contribuyen al riesgo de padecer esquizofrenia y quizá otros trastornos como el bipolar. Pero los estudios con técnicas que valoran directamente el estado de la transmisión inhibitoria y excitatoria muestran que este desequilibrio no lo encontramos más que en un grupo, quizá amplio, de personas que padecen esa enfermedad. Esto implica que puede esperarse que factores como las CNVs a las que nos referimos puedan aumentar el riesgo de que aparezca tal desequilibrio, formando un grupo biológicamente distinto de pacientes dentro de ese diagnóstico.

Todo esto sugiere, al igual que otros puntos de vista, la posibilidad de que ciertos factores causales (genéticos en este caso) contribuyan a explicar la variación que observamos en las presentaciones clínicas de los pacientes. Dicho de otra manera, la posibilidad de segregar, dentro del síndrome al que hoy llamamos esquizofrenia, grupos de casos con causas y presentaciones clínicas diferentes. Como veremos en otras secciones, es posible a fecha de hoy apoyar la idea de que el tipo de alteraciones cerebrales presentes en estos casos también pueda ser distinto, con lo que se trataría ni más ni menos que de enfermedades diferentes, que hoy agrupamos erróneamente bajo un mismo nombre.

³⁷ Un trabajo aun sin publicar de nuestro grupo muestra que los pacientes con esquizofrenia con déficits cognitivos más marcados forman un grupo especial caracterizado por alteraciones del grosor cortical y de la conectividad entre regiones cerebrales, lo que sugiere que esta es una vía adecuada para subtipificar el síndrome al que denominamos esquizofrenia.

4. Funciones alteradas

La finalidad de establecer clasificaciones de los objetos con los que trata una rama de la ciencia consiste esencialmente en facilitar su conocimiento. Así, podemos partir de las propiedades conocidas de un grupo en una cierta clasificación (si ésta es válida) para deducir las propiedades que tendrá un nuevo objeto que pertenezca a ese mismo grupo de la clasificación. Dicho de otro modo, esos objetos, en este caso las enfermedades que se clasifican juntas, tendrán propiedades comunes. Conocer, por ejemplo, las posibilidades de que un tipo de enfermedad responda a un tratamiento mejora la probabilidad de tener éxito en el tratamiento de otro proceso clasificado con esa primera enfermedad. Lo que puede ser útil en una de esas enfermedades debiera serlo para otras similares (que se clasificaran con ellas). Por tanto, lo mismo se puede aplicar a conocer el pronóstico de una determinada enfermedad o tener cierta orientación para investigar los sustratos de una enfermedad si se conocen los de otra incluida en el mismo grupo de una clasificación válida.

Lo mismo, obviamente, se aplica a individuos cuyos procesos patológicos se agrupan en una clasificación válida: el pronóstico más probable o el tratamiento más útil en general en ese grupo será el esperable en un nuevo caso identificado perteneciente a ese grupo.

Parecería pues prioritario que, en la Medicina, una clasificación de las enfermedades de cualquier tipo se basara en criterios que permitiesen mejorar los correspondientes tratamientos. Esto está implícito en lo afirmado sobre que cualquier clasificación de ese tipo debe ser válida. El más obvio de estos criterios por su utilidad potencial es el de los mecanismos implicados en la causa de las correspondientes enfermedades, cuyo conocimiento permitiera corregir o al menos intentar compensar la función alterada. De hecho, es así como se hacen las clasificaciones en la mayor parte de las ramas de la Medicina. En Cardiología, tenemos enfermedades que están causadas por la isquemia del miocardio (anginas, infartos), por alteraciones en los

mecanismos de apertura y cierre de las válvulas que comunican cavidades cardíacas y grandes vasos sanguíneos (insuficiencia y estenosis valvulares), presión excesiva en circuitos arteriales (sistémico o pulmonar), etc... En Neumología existen enfermedades cuya causa es la obstrucción de las vías aéreas de forma brusca (asma) o prolongada (enfermedades obstructivas crónicas), otras causadas por tumores (benignos o malignos) o por infecciones (neumonías, Bronquitis, a su vez dependientes del germen que las cause...). Todos estos mecanismos dan pie a aplicar o diseñar tratamientos médicos o quirúrgicos orientados a corregir (por ejemplo, sustituir una válvula cardíaca, o tratar con un antibiótico una neumonía) o a compensar (tratando por ejemplo de disminuir la presión arterial en el correspondiente circuito). Esto es así en casi todas las ramas de la Medicina, excepto en la Psiquiatría, donde el tratamiento mayoritariamente se orienta por el perfil de síntomas que presenta el paciente y que, como sabemos, es la base de nuestras clasificaciones de los trastornos mentales.

Esta excepción relativa a los trastornos mentales tiene una razón bastante simple. El conocimiento que tenemos de los sustratos de las funciones que están alteradas en la mayoría de las enfermedades incluidas en el resto de las especialidades médicas es amplio, o al menos suficiente para hacer clasificaciones como las mencionadas. Hay problemas infecciosos, genéticos, autoinmunes, tumorales, isquémicos, hemorrágicos o traumáticos, entre otros muchos, que pueden producir alteraciones en la circulación de la sangre o del aire, en la síntesis y liberación de hormonas, en el filtrado renal, en la creación (por exceso o defecto) de nuevas células sanguíneas o en la conducción de los impulsos nerviosos, de nuevo entre otros muchos ejemplos.

Para comprender bien los mecanismos que contribuyen a una enfermedad solemos dar dos pasos. El primer nivel de conocimiento para ello consiste en comprender la causa de tales alteraciones (una infección), un paso al que llamamos etiología y el segundo es el de los mecanismos que contribuyen más directamente a alterar una función esencial para el organismo (por ejemplo, la reacción inmunológica a tal infección) y son el origen inmediato de los síntomas y signos de la correspondiente enfermedad. Denominamos fisiopatología a este segundo paso, el de los mecanismos que subyacen a la expresión de la enfermedad. A su vez, la fisiopatología está bien asentada habitualmente en el conocimiento que tenemos de los requisitos normales para que esas funciones se desarrollen en condiciones de salud: la circulación sanguínea precisa de un músculo cardíaco que se contraiga con normalidad y de forma ordenada en sus cavidades, para lo que precisa de que las válvulas que las separan se abran y cierren conforme se precisa, y que la sangre que sale expulsada con cada latido no lo haga en contra de una presión excesiva. La fisiopatología está por tanto firmemente basada en la fisiología, o conocimiento de las funciones normales del organismo. La palabra griega *physios* designa a la naturaleza, por tanto, puede entenderse la fisiopatología como el estudio de la naturaleza de la enfermedad.

Aunque para el estudio de muchos trastornos del organismo disponemos de amplia información sobre las bases de las funciones alteradas, para los trastornos o

enfermedades mentales carecemos casi completamente de esa información fundamental en otras ramas de la Medicina: la base de la función alterada. En nuestro caso, esta función, que es la mental, tiene propiedades que dificultan mucho su conocimiento, pues se trata ni más ni menos que de conocer cómo a partir de unos objetos y procesos materiales (las neuronas y sus mecanismos de conexión química y eléctrica) surge una propiedad que no comparte esa materialidad, que es la experiencia consciente que todos tenemos. Esta experiencia sólo podemos percibirla de modo directo en nosotros mismos, pues para el resto de las personas sólo podemos conocer su existencia indirectamente a través de lo que suponemos son productos de su conciencia, como su lenguaje. La fisiología de la mente no solo es mal conocida, sino que por sus propiedades intrínsecas resulta muy difícil de ser explicada por las propiedades cerebrales. No obstante, siendo innegable que la función cerebral tiene un papel imprescindible y clave en la experiencia subjetiva a la que denominamos mente, no puede ignorarse el papel que juega el sustrato cerebral alterado en los trastornos mentales. Por otro lado, en el caso de los trastornos mentales, la naturaleza de la enfermedad, por el papel fundamental del órgano en que se sustenta la mente (el cerebro) en la relación con el entorno interpersonal humano, puede tener raíces tanto en el propio órgano como en las características de esa vida interpersonal.

En las próximas secciones repasaremos el conocimiento actual sobre los sustratos de las funciones mentales relevante para el de los trastornos mentales, pero baste aquí recordar que, siendo este limitado, nuestro concepto de estos trastornos se basa en la descripción de sus características. A lo largo de los últimos dos siglos se han ido observando por muchos investigadores patrones más o menos comunes de expresión de síntomas y signos en grupos de pacientes, que en la actualidad constituyen los ejes de esas clasificaciones y que de hecho tienen utilidad para predecir, globalmente, la utilidad de ciertas medidas terapéuticas. No deja de ser cierto que el tratamiento con litio tiene más posibilidades de ayudar a una persona con trastorno bipolar que a quien no lo padece, o que los antidepresivos mejoran a quien padece una depresión (más aún si es grave) que a quien padece una esquizofrenia, y que a éste es más probable que le resulte de ayuda un fármaco como la clozapina que es menos útil en otras condiciones. En tales clasificaciones se incluyen además apartados en los que se colocan las únicas alteraciones para las que se conoce la causa, si bien parcialmente, aunque no se conozcan los mecanismos por los que se producen las correspondientes alteraciones de las funciones mentales: las debidas al consumo de drogas y las secundarias a una alteración orgánica conocida, en el sistema nervioso o a otro nivel como pueden ser la demencia de Alzheimer o los procesos psiquiátricos debidos a alteraciones en las glándulas suprarrenales.

Para el resto de los problemas psiquiátricos, en ausencia de algo mejor, seguiremos recurriendo a agruparlos en base a sus aparentes similitudes clínicas observables. El problema es que estas similitudes pueden esconder enormes diferencias en los mecanismos subyacentes, así como incluir en el mismo apartado a personas que compartan muy pocos o ningún síntoma, además de poder ser diagnosticadas de varios

trastornos a la vez (es lo que llamamos comorbilidad). Como hemos visto en el apartado anterior, el síndrome al que denominamos esquizofrenia puede tener aportaciones causales significativas de muchas variantes genéticas cuya expresión verosíblemente modifica mecanismos importantes muy distintos que pueden resultar en alteraciones mentales que hoy incluimos dentro de un mismo epígrafe.

Repasaremos a continuación algunas ideas que pueden ser útiles para entender la fisiopatología de este trastorno, la esquizofrenia, comenzando por algunos de los conocimientos actuales sobre las bases de la función alterada en el mismo, la mental.

4.1 ¿Dónde está la mente?

Probablemente la mente no “está”, pues carece de propiedades espaciales. Su naturaleza exacta es un asunto ampliamente debatido y no resuelto, desde muchas disciplinas científicas y humanísticas y sobre el que no hay un acuerdo unánime. Sin embargo, caben pocas dudas de dos aspectos importantes para lo que aquí nos ocupa sobre la naturaleza de lo que llamamos mente: que se trata en gran medida de una experiencia subjetiva cuyas manifestaciones derivadas, como el lenguaje, podemos observar, y que tiene relación directa con la actividad del cerebro. La mente no puede limitarse a la actividad de ese órgano, pues incluye muchas otras dimensiones como los significados compartidos por diferentes personas o mentes, pero sin cerebro no hay mente. Así pues, cuando hablo de la localización de la mente me refiero a las propiedades cerebrales que la hacen posible y cuya alteración no puede dudarse razonablemente que esté relacionada con al menos algunos casos de enfermedad mental.

Soy sin embargo muy consciente de que la “mente” es algo mucho más amplio que su sustrato cerebral. En este sentido, me parece importante introducir la idea de la “intencionalidad” con el significado que le da la rama de la filosofía que llamamos fenomenología. La fenomenología, que trata de describir la experiencia humana de estar en el mundo, se ha definido más formalmente como “el auto-descubrimiento de la razón en presencia de objetos inteligibles” (Sokolowski 2000). Los “fenómenos” de que se ocupa esta corriente son los modos en que las cosas (los objetos del mundo, incluyendo a otras personas y nuestras relaciones) se nos presentan. Una idea central para la fenomenología y de gran trascendencia potencial en psiquiatría es la de la intencionalidad. La idea de la “intencionalidad” en el sentido fenomenológico sostiene que toda experiencia mental que se nos presenta es esencialmente ser consciente de o experimentar algo o a otra persona (Sokolowski 2000). Al contrario de otras tradiciones filosóficas, como la Cartesiana o la Lockeana, la conciencia se entiende por la fenomenología como algo inexplicable sin el mundo exterior a ella, y por tanto no puede existir como ente independiente del mundo en que habitamos. La fenomenología subraya este hecho con la centralidad que concede a la “intencionalidad”. Las propias nociones de intra-mental y extra-mental son incoherentes para la fenomenología, pues no pueden existir en la vida mental por separado. Yendo un poco más allá, existen muchísimos, probablemente ilimitados modos de intencionalidad, tantos

como modos de experimentar subjetivamente. No es lo mismo ver un objeto que ver una foto de ese mismo objeto. La intencionalidad de nuestra conciencia es diferente en la experiencia de ver el objeto al de ver su fotografía, cuando a la imagen del objeto se añade la experiencia de que no se trata propiamente del objeto, de igual modo que lo es si vemos o imaginamos algo. El hecho que se introdujo en la primera sección de este libro, y sobre el que volveremos, relativo a que a cualquier acto mental subyace una activación simultánea y transitoria de una asamblea sináptica distribuida por el cerebro es coherente con la idea fenomenológica de la intencionalidad y sus variantes. La composición de cada asamblea subyacente al acto mental, que puede ser en la práctica infinitamente variada, puede ser el sustrato de esos ilimitados modos de experimentar a los que la fenomenología llama intenciones. A fin de cuentas, las posibles combinaciones de sinapsis neurales que pueden activarse simultáneamente o/y durante periodos de tiempo más o menos prolongados, es prácticamente infinita en el cerebro. Más adelante dedicaremos una sección a la aplicación de los conceptos usados en esta corriente filosófica a la comprensión de lo que llamamos esquizofrenia.

Volviendo al tema central de esta sección, se han realizado muchos intentos previos de localizar “el sustrato de la mente”. La mayor parte de ellos han sido “modulares”, en el sentido de asumir una localización concreta para distintas funciones mentales. Por ejemplo, la frenología fue una manera de entender la relación entre mente y cerebro en auge durante el siglo XIX, cuyo proponente inicial fue Franz Joseph Gall³⁸. El principio fundamental de la frenología era que determinadas regiones cerebrales serían el sustento directo de las funciones mentales, es decir, la teoría frenológica asumía la modularidad del cerebro para tales funciones. Además, asumía una relación directa entre tamaño del área y desarrollo en el individuo de la función atribuida a esa área. Cuanto mayor fuera el tamaño de la región correspondiente más desarrollada estaría la función que sustentaría. Estas funciones mentales incluían aspectos que, juzgados desde nuestra perspectiva, nos parecerían inverosímilmente relacionados con un área concreta, como la espiritualidad, la benevolencia o la firmeza. En cambio, otros aspectos de las funciones psicológicas, como el lenguaje y la memoria pueden presentar una relación con áreas cerebrales concretas nos puede resultar más familiar, si bien no tan simple como la relación unívoca sugerida por las ideas de Gall. Los defensores de la frenología pensaban que el mayor o menor tamaño de las áreas correspondientes se vería reflejado en las protuberancias del cráneo y de esta manera, la palpación de un experto podía informar de las características psicológicas innatas de una persona en muchos ámbitos³⁹. Pese a gozar de cierto pre-

³⁸ La influencia de la frenología se prolongó en el XX con las teorías criminológicas de Cesare Lombroso. Menos directamente, puede detectarse también un aire frenológico en algunos intentos de adscribir funciones mentales complejas a regiones cerebrales circunscritas identificadas con métodos de neuroimagen.

³⁹ La frenología, con todos sus obvios errores, fue uno de los primeros intentos más o menos científicos para relacionar la actividad mental con el cerebro. Los estudios sobre la mente previos se habían venido

dicamento, y contando incluso con una publicación científica especializada, la frenología fue desapareciendo de la neurociencia a lo largo del siglo XX, pero una parte de su herencia sobrevivió en lo relativo a la localización de las funciones mentales en áreas discretas cerebrales.

Esta herencia de la frenología cobró paulatino auge en el siglo XX, cuando fueron desarrollándose técnicas que ofrecían posibilidad de estudiar la estructura anatómica del cerebro en vivo, y por tanto correlacionarlas con rasgos o con alteraciones psicológicas. La primera de esas técnicas fue la neumoencefalografía, consistente en la inyección de aire en el sistema ventricular del cerebro, y con la que se describieron ya en la primera mitad del siglo XX ciertas alteraciones cerebrales en vivo en pacientes con esquizofrenia. Con la aparición y difusión sucesiva de la tomografía axial computarizada y las técnicas derivadas de la resonancia magnética nuclear, las posibilidades de calcular con detalle las diferencias en la anatomía de los pacientes psiquiátricos se fueron multiplicando. Una idea básica subyacente a estas primeras investigaciones era que, al igual que en el resto de la Medicina, el estudio de los pacientes que sufrieran la alteración de una función ayudaría a comprender mejor esta función. En este caso, la mental, cuyo sustrato, como se viene repitiendo es mal conocido aún.

El ímpetu inicial, paralelo al de los neuropatólogos a caballo de los siglos XIX y XX tuvo como objetivo la identificación de alteraciones anatómicas características para los síndromes que, como la esquizofrenia, parecían tener una entidad sólida (es decir, a los que se suponía validez) en las décadas de los 70 y 80 del siglo XX⁴⁰. Y por supuesto se fueron aplicando estas técnicas para el estudio de las funciones mentales, tratando de relacionar volúmenes de materia gris inicialmente con rendimientos en funciones psicológicas o neuropsicológicas. Los estudios neuroanatómicos fueron ganando sofisticación con el desarrollo de las técnicas y el conocimiento

realizando mediante la introspección, es decir, sobre la reflexión de filósofos y médicos fundamentalmente sobre la mente. Habiendo dado estos intentos lugar a valiosas aportaciones epistemológicas, como las de Kant, Locke o Hume, les faltaba la experimentación, necesaria para corroborar o desmentir las impresiones derivadas de la reflexión. Por otro lado, conviene recordar como la frenología fue utilizada con fines racistas (afirmando que determinadas características craneales eran demostrativas de la inferioridad de ciertas razas, al asumir que los rasgos craneales implicaban incapacidad o inferioridad para el desarrollo de las supuestamente correspondientes funciones psicológicas). La frenología se utilizó como un instrumento para decidir sobre las tendencias criminales, principalmente por Cesare Lombroso, entre finales del siglo XIX y los primeros años del XX.

⁴⁰ Los primeros hallazgos con neumoencefalografía apuntaban a una dilatación del sistema ventricular en pacientes con esquizofrenia, un hallazgo descrito en la década de 1920. Con tomografía computarizada, este fue de nuevo el primer hallazgo consistente, descrito por el grupo de Eve Johnstone. Los pacientes en conjunto parecían tener un sistema ventricular dilatado, lo que a su vez podría relacionarse con una pérdida o falta de desarrollo del parénquima cerebral, de modo que el espacio que dejase esta falta de parénquima se hubiera rellenado con líquido cefalorraquídeo (que es lo que ocupa normalmente el sistema ventricular).

acumulado, incluyendo más tarde la evaluación la materia blanca además de la materia gris y, como veremos, el estudio de la calidad de las conexiones entre regiones o el de la composición bioquímica de ciertas áreas mediante técnicas derivadas de la resonancia magnética (respectivamente las imágenes de tensores de difusión y la espectroscopia por resonancia magnética).

Así pues, la neuroimagen dio lugar a un cierto renacimiento de las ideas frenológicas durante el siglo XX, si bien con una base científica bastante más sólida al ser aplicada al cerebro propiamente más que a las protuberancias craneales. Esta aproximación tiene algunas fortalezas y bastantes debilidades. Entre las primeras, no cabe ninguna duda de que hay áreas cerebrales concretas mucho más especializadas que otras en determinadas funciones más o menos complejas, como la percepción visual o auditiva, el control del movimiento o la percepción y emisión del lenguaje verbal⁴¹. Los datos procedentes de la neuroimagen estructural mediante tomografía computarizada o resonancia magnética en pacientes vivos, tras un accidente cerebrovascular, por ejemplo, han corroborado sin duda alguna que las lesiones de esas áreas especializadas dan lugar a alteraciones más o menos graves e irreversibles de la función correspondiente dependiendo de las características de la lesión. Estas técnicas permiten ver en vivo (y medir) lo mismo que llevó por ejemplo a Paul Broca a describir la implicación del área que lleva su nombre en el lenguaje mediante el examen necrópsico de pacientes que habían perdido bruscamente la capacidad de hablar. De la misma manera, las evaluaciones de las alteraciones de la materia blanca en particular usando imágenes por resonancia magnética permiten valorar el efecto de las lesiones de esta parte del cerebro sobre esas funciones.

Por otro lado, los desarrollos de las técnicas que han permitido valorar los aspectos funcionales del cerebro durante la ejecución de tareas relacionadas con las correspondientes funciones psicológicas han permitido refinar el conocimiento de las áreas cerebrales implicadas en aspectos parciales de tales funciones⁴². Por ejemplo,

⁴¹ Los estudios en el siglo XIX a partir de pacientes con lesiones cerebrales permitieron identificar por ejemplo las áreas de Broca (en la región frontal) y de Wernicke (en la unión de las regiones parietales y temporal) como centros respectivamente clave para la emisión y la comprensión del lenguaje. Las lesiones en la primera dan lugar a la afasia de Broca o expresiva (dificultar o imposibilidad para emitir el lenguaje verbal) y la segunda a la afasia de Wernicke o comprensiva (donde la dificultad predominante está en la comprensión).

⁴² Entre estas técnicas ocupan un lugar muy destacado las derivadas de la resonancia magnética, de nuevo, y las denominadas magnetoeléctricas. La resonancia magnética funcional permite valorar con gran resolución espacial los cambios en la perfusión que reciben las distintas regiones cerebrales cuando se desarrolla una tarea. También permite estudiar la perfusión regional en reposo. Los cambios de perfusión facilitan la identificación de las áreas más implicadas en la función correspondiente a la tarea que realizan los sujetos (memoria, atención,...). Las técnicas magnetoeléctricas, la magnetoencefalografía y la electroencefalografía, miden los campos magnéticos y eléctricos respectivamente generados por la actividad neuronal en reposo o en relación con una actividad. Aunque tienen menos resolución para localizar áreas exactas en el cerebro, tienen algunas ventajas importantes sobre la RM funcional, de la que pueden considerarse complementarias en la información que proporcionan.

el reconocimiento de caras o la prosodia del lenguaje dentro de las funciones generales perceptiva visual o de emisión y percepción del lenguaje hablado. Todo esto ha creado la sensación de poder identificar las sedes de funciones muy especializadas en puntos concretos de la corteza cerebral, que son nombradas con expresiones como “área de reconocimiento facial”, por ejemplo.

Sin embargo, el sustrato o correlato neural de ese tipo de funciones es posiblemente más complejo. Este es, en mi opinión, el aspecto más débil de las teorías localizacionistas, incluso las basadas en la identificación mediante imagen estructural o funcional de áreas implicadas en funciones mentales. Tanto más cuanto más “altas” sean las funciones que consideremos, implicarán proporcionalmente la función coordinada de más grupos neuronales distribuidos por el cerebro, y por tanto la identificación de una función con una región es más improbable. Si bien ciertas regiones pueden tener una activación más destacada en tareas por ejemplo relacionadas con un aspecto como el reconocimiento facial, la realidad es que lo habitual es que las funciones correspondientes estén imbricadas en una red bastante más amplia que aporta diferentes matices a la experiencia, o intención en términos fenomenológicos. Cuando reconocemos un rostro, no solo se ponen en marcha mecanismos visuales sino también mnésicos y afectivos: el rostro reconocido suele evocar recuerdos asociados y en muchas ocasiones estos recuerdos tienen una carga afectiva (positiva o negativa). Con frecuencia, el rostro reconocido también evoca planes de futuro. Además, siempre sabemos, de un modo automático que podemos denominar pre-consciente, de que somos nosotros mismos quienes lo estamos percibiendo. Es decir, de que somos los agentes de la percepción como algo separado completamente del objeto percibido, excepto en algunos casos de pacientes con psicosis en los que esta distinción puede estar más atenuada que en condiciones normales. Esto nos da una primera pista de cómo buscar posibles alteraciones cerebrales con un sentido fisiopatológico en padecimientos tales como la esquizofrenia. Es más probable que, al menos en algunos casos, sean los mecanismos de coordinación de la función de áreas distintas los que se vean más alterados, o desde luego más que regiones limitadas, pues las funciones más básicas parecen globalmente preservadas en este síndrome.

Esa complejidad de los actos mentales, incluso de los aparentemente más elementales, apoya que sus sustratos neurales no están tan localizados como pueden sugerir los resultados de algunos experimentos con técnicas funcionales de neuroimagen. En estos experimentos habitualmente se comparan dos condiciones, que se diferencian en el elemento cuyo sustrato se quiere investigar, por ejemplo, la percepción facial (sería típico que en una condición del experimento se le presentasen objetos al sujeto y en la otra, caras). En este tipo de experimentos se asume que las diferencias de activación entre ambas condiciones más destacadas son las que implican las áreas supuestamente clave para esas funciones. Sin embargo, este modo de pensar tiene varios problemas. En primer lugar, está la diferencia entre las funciones en condiciones de laboratorio y las que tienen esas mismas funciones en la vida real (por ejemplo, la carga afectiva asociada a los rostros, que sin duda en la vida real

implica la participación de otras áreas más relacionadas con el procesamiento emocional). En segundo lugar, las diferencias de activación en otras áreas más extensas asociadas a la tarea son posiblemente pequeñas y pueden pasar inadvertidas en función de las correcciones estadísticas necesarias en este tipo de investigaciones⁴³. Y finalmente, dependiendo de la técnica empleada, los cambios muy rápidos que, en cuestión de milisegundos, suceden cuando un evento cualquiera es procesado por el cerebro, pueden pasar desapercibidos para técnicas que requieren el procesamiento de periodos más largos de tiempo.

La técnica más habitualmente empleada en la actualidad para evaluar los sustratos de las funciones mentales y sus alteraciones es la resonancia magnética funcional. Esta técnica valora los cambios en la perfusión de las regiones cerebrales producidos por la realización de una determinada tarea. La idea subyacente es que cuando un área cerebral se activa como requisito para llevar a cabo una tarea del tipo que sea (perceptiva, motora, emocional, mnésica), esa área precisa de un aumento de su aporte sanguíneo para obtener cantidades extra de oxígeno y glucosa. Utilizando las diferentes propiedades magnéticas de la hemoglobina oxigenada (que transporta oxígeno al área que lo va usar) y la desoxigenada (que ya ha liberado parte de su oxígeno en esa área), con resonancia magnética funcional se pueden determinar qué áreas son las más implicadas en las correspondientes tareas. La resolución espacial de esta técnica (la capacidad de distinguir entre los patrones de actividad de regiones cercanas) es muy alta, del orden de muy pocos milímetros.

Sin embargo, esta misma técnica adolece de una menor resolución temporal, o capacidad de distinguir el momento en que se produce un evento (en este caso la activación neural) de la que sería conveniente para el estudio adecuado de las funciones mentales. Los eventos neurales que subyacen a estas funciones se relacionan sobre todo con la neurotransmisión, es decir, con la liberación de sustancias químicas en las sinapsis entre neuronas que producen cambios en la polaridad de las neuronas que los reciben (que pueden activarse o inhibirse, dependiendo de los neurotransmisores en juego). Estos procesos tienen lugar en el rango de decenas de milisegundos, pero la resonancia magnética funcional captura como ya se ha dicho los cambios de perfusión asociados, que tienen lugar en el rango de segundos. Por tanto, la resolución

⁴³ En los estudios con resonancia magnética funcional, por ejemplo, se requiere una importante restricción de los criterios para considerar estadísticamente significativa una diferencia entre condiciones. En este tipo de estudios se compara la actividad (derivada de los cambios en la señal magnética entre hemoglobina y desoxihemoglobina) en cada "voxel" (pequeños volúmenes virtuales) entre las condiciones del estudio, de manera que se realizan literalmente miles de comparaciones entre esas condiciones, lo que lleva aparejado un riesgo de errores (del tipo de considerar como verdadera una diferencia que solo es producto del azar, a lo que llamamos error tipo I). Esto puede condicionar que diferencias cuantitativamente sutiles pero relevantes sean ignoradas al no superar el requerido umbral para la significación estadística (cometiendo lo que llamamos error estadístico tipo II).

temporal de la resonancia funcional está por debajo de lo que se requeriría para valorar directamente los procesos más cercanos a las funciones mentales, los fenómenos neuronales de transmisión y excitación/inhibición.

En resumen, los estudios que identifican sustratos localizados para las funciones psicológicas o mentales pueden estar no identificando el papel más bien global del cerebro en conjunto en tales funciones, al fijar su atención en cambios locales. Esto está bien ilustrado con las investigaciones que comparan la percepción subliminal y consciente de un mismo estímulo utilizando técnicas como la electroencefalografía que permiten valorar los cambios de actividad cerebrales a nivel de los milisegundos (a costa, eso sí, de tener mucha menos resolución espacial que la resonancia magnética). La percepción subliminal (por debajo del nivel de la conciencia) de un estímulo activa las áreas sensoriales primarias relacionadas con el tipo de percepción correspondiente (por ejemplo, la visual). En cambio, si este mismo estímulo se percibe de manera consciente, se ponen en marcha en cuestión de decenas o cientos de milisegundos conexiones cercanas y distantes de esas regiones perceptivas con otras que llegan a implicar la activación de gran parte de la corteza cerebral (Dehaene and Changeux 2011). Dicho de otro modo, la actividad de áreas diferentes y distribuidas por todo el cerebro se sincroniza transitoriamente en mayor medida y extensión cuando la percepción es consciente que cuando es subliminal. Esta sincronización es probablemente el sustrato del procesamiento cerebral automático que permite sintetizar en un acto mental diferentes aspectos asociados, tales como el objeto percibido, los recuerdos y la carga emocional asociada al mismo, la experiencia innegable y pre-reflexiva de ser quien percibe el objeto y los planes más o menos inmediatos que evoca. O al menos, esa sincronización de la actividad es un requisito necesario para la síntesis de esos aspectos diferentes pero experimentados de forma completa y naturalmente integrados en cada acto subjetivo. Algunos autores han denominado a esto “la evidencia natural”, en el sentido de que tal experiencia global se realiza de modo automático y preconsciente.

De hecho, esto es precisamente lo que sugiere el estudio de la organización cortical, que muestra muchas escalas de procesamiento integradas entre sí y que permite tanto el procesamiento segregado de porciones de información como su rápida integración en experiencias complejas. De acuerdo con la clásica referencia a Marsel Mesulam, *“la información sensorial sufre una gran elaboración asociativa y modulación atencional según se incorpora a la textura de la cognición. Este proceso sucede a lo largo de una jerarquía sináptica...las conexiones de una zona a otra sin recíprocas y permiten a los niveles más altos ejercer una retroalimentación que influye en los más bajos del procesamiento...el papel de estas áreas (las transmodales, o de integración) es vincular múltiples áreas unimodales y otras transmodales en representaciones integradas pero distribuidas (por la corteza)...”* (Mesulam 1998).

Una idea básica para la comprensión de lo que sucede en el cerebro de los pacientes con trastornos mentales graves como la esquizofrenia es por tanto que este

órgano está preparado para integrar cualquier sensación procedente del exterior en una extensa red de procesamiento que no solo percibe, sino que da un sentido individual y propio a lo percibido, mediante la atención, la memoria y la emoción. Las percepciones en el ser humano, y las representaciones mentales en general, tienen un significado particular para cada individuo en función de su historia, pero ese significado también se puede desorganizar si la red de procesamiento cerebral es más vulnerable de lo esperable. Además, este proceso no solo sucede con lo percibido (“de abajo arriba”), sino que también puede producirse en la dirección opuesta, de modo que lo que se inicia en las regiones más altas en el procesamiento cortical, como los planes de conducta relacionados con las regiones frontales, se imbrica esencialmente también con los contenidos mnésicos, emocionales, atencionales y con la certeza de ser uno mismo quien los inicia y posee. Los “relatos” sobre la experiencia del paciente, es decir, el significado atribuido a esa experiencia, a veces están más determinados por la historia biográfica sobre un cerebro esencialmente normal. Sin embargo, en el caso de los trastornos mentales más graves, como la esquizofrenia parece más probable que sean las evidentes alteraciones cerebrales presentes las que tengan un papel protagonista en la desorganización o falta de correspondencia entre esos relatos y la realidad objetiva.

4.2 Redes cerebrales

Por lo dicho hasta ahora, las funciones cerebrales superiores que subyacen a nuestra subjetividad resultan de la activación coordinada de lo que se ha venido en denominar asambleas sinápticas, que se distribuyen por zonas más amplias del cerebro cuanto más consciente y compleja es la actividad mental a la que subyacen. Sin embargo, tampoco puede negarse el papel clave y preponderante de determinadas áreas en funciones más concretas, como tiene el área de Broca en la emisión del lenguaje verbal, la corteza occipital en la percepción visual por o el hipocampo en la memoria episódica.

En este contexto, ha cobrado especial importancia en las décadas recientes para el conocimiento de la función cerebral la identificación de conjuntos de regiones cuya actividad parece estar sincronizada en determinadas condiciones y que por ello se piensa que tienen un papel esencial en las funciones cognitivas que subyacen a esas condiciones. Su actividad sincronizada forma una red que se piensa que soporta un rango de funciones mentales, como la identificación de la relevancia de lo que pasa a nuestro alrededor, el desempeño de tareas cognitivas concretas o incluso la actividad que tiene nuestro cerebro cuando nuestra mente está “pasiva” (una fase esencial, por otro lado).

La idea de estas redes cerebrales es más o menos como sigue. Usando técnicas como la resonancia magnética funcional se observa que en condiciones de reposo cognitivo (es decir, sin pedirle a la persona que realice ninguna tarea en concreto), la

perfusión de un conjunto de regiones cerebrales tiene oscilaciones sincronizadas. Dicho de otro modo, la cantidad de aporte sanguíneo que reciben sube y baja a la vez periódicamente en esa serie de regiones cerebrales que se incluyen en tal red. Por otro lado, en esas mismas condiciones de reposo cognitivo (a las que quizá sería mejor denominar “vagabundeo mental”) la perfusión de ese conjunto de regiones es más alta que en otras condiciones. Cuando a la persona se le pide que realice una tarea cognitiva concreta, como resolver un problema o memorizar de una determinada manera una serie de números, esas regiones que en “reposo” muestran mayor perfusión se desactivan relativamente (disminuye su perfusión) y se activan las más implicadas en la nueva tarea.

En la actualidad se asume que el conjunto de regiones que presentan las propiedades descritas en el párrafo anterior está implicado en tareas que desarrollamos de manera preconsciente o semiautomáticas cuando no estamos realizando otras tareas mentales más concretas. En esas condiciones de “vagabundeo” o reposo mental, nuestros contenidos mentales habitualmente tienen un marcado predominio autobiográfico, estando relacionados tanto con rememoraciones de lo sucedido como con planes de futuro más o menos inmediatos (los planes a más largo plazo suelen requerir de una actividad más consciente y elaborada). A la red que constituyen esas regiones se le ha denominado en inglés “Default Mode Network” (lo que en español puede traducirse como Red de Modo Predeterminado en mi opinión, más que como red por defecto, como se hace habitualmente). Ciertos investigadores entienden que esta red tiene un papel esencial en la experimentación de lo que denominamos “Yo” (o “self”), y de hecho en los estudios diseñados para valorar las estructuras más activas en tareas que evocan esa auto-experimentación con técnicas de neuroimagen, los componentes de esta red tienen un papel destacado⁴⁴.

Esta red se compone de estructuras mediales, como el cíngulo posterior o parte del lóbulo frontal, y laterales, como partes del lóbulo parietal y del temporal, así como el hipocampo y estructuras asociadas. En conjunto, estas estructuras permiten procesar e integrar la información que procede de uno mismo, información relevante de otros y procesos autobiográficos mediante la memoria. Este conjunto de funciones relativamente más básicas puede dar lugar a una experiencia más integrada de las mismas a la que denominamos “Yo” (o mismidad, o ipseidad como veremos que se ha denominado desde la fenomenología). La vivencia de uno mismo resulta de esa

⁴⁴ Hay que reconocer, sin embargo, que, pese a la aceptación global de la existencia de esta red y su papel descrito en el texto, algunos investigadores piensan que la explicación de las oscilaciones sincrónicas de la actividad de sus componentes reside en la distribución de los vasos sanguíneos en el cerebro, lo que restaría validez a su existencia funcional. Otros científicos, además, niegan relevancia a las tareas que el cerebro pueda estar realizando en las condiciones denominadas como reposo cognitivo. Sin embargo, no cabe duda de que la experimentación de uno mismo de manera automática, cierta y preconsciente debe tener un sustrato neural y hasta la fecha, esta red es uno de los mejores candidatos para explicar esa experiencia, al menos parcialmente.

combinación a la vez estable y cambiante constantemente de elementos mentales más simples.

Esto no significa sin embargo que las regiones incluidas en la red de modo predeterminado sean parte exclusiva de esa red. Todas las regiones de esta red pueden integrarse funcionalmente en otras redes bajo otras condiciones cognitivas. Se han identificado otras muchas redes cerebrales implicadas predominantemente en otras funciones generales. En un sentido amplio se ha hablado de una red de reposo (“task-negative network”), que es la descrita hasta aquí y de otra u otras relacionadas con la ejecución de tareas cognitivas (“task-positive networks”). La región dorsolateral prefrontal, por ejemplo, está implicada en ambos tipos de red.

Estas redes son identificadas mediante procedimientos de conectividad, habitualmente basados en la correlación de la perfusión regional medida con resonancia magnética funcional. Además, ciertos procedimientos matemáticos permiten describir las propiedades de la red que se forma en base a la correlación de la actividad entre las regiones o nodos que la componen. Estos procedimientos de análisis se derivan sobre todo de la teoría matemática de grafos, de la que se deriva un conjunto de técnicas que describen las características relevantes para el funcionamiento global de una red compleja. Se analizan para ello tanto las características conectivas de los componentes individuales de esa red como de las relaciones que se establecen entre ellos (Sporns 2011). Entre las primeras, la teoría de grafos nos permite identificar qué nodos (regiones en el caso del cerebro) están más conectados con otros en el conjunto de la red (en la correspondiente jerga, que tienen una “densidad” o “fuerza conectiva” más alta). A estos nodos más conectados se les denomina “nodos centrales” o “hubs” y son particularmente importantes en el cerebro porque por ellos pasa gran parte de la información o incluso toda la que procesa la red correspondiente.

Entre las relaciones que se establecen entre los elementos de la red, la teoría de grafos permite describir algunas como la conectividad local, que sirve de base para el establecimiento de módulos funcionales regionales. Así, el coeficiente de agrupamiento (“clustering coefficient”) mide el grado de sincronía funcional entre las regiones que a su vez están vinculadas funcionalmente con una misma región. Es decir, el grado de conectividad entre las regiones funcionalmente vecinas de una región determinada. Si los nodos vecinos a uno determinado están conectados funcionalmente entre sí, puede decirse que todos esos nodos con probabilidad constituirán una unidad funcional local, lo que sugiere que tiene una función al menos temporalmente segregada, y quizá especializada. Por otro lado, las medidas de relación entre los elementos de una red pueden establecerse no localmente sino también en regiones más distantes. Así, la “longitud de camino” (“path-length”) mide la cantidad de pasos que hay que dar en promedio para llegar de cualquier nodo de la red a cualquier otro nodo. Es decir, usando la sincronía de las señales entre regiones cercanas, calcular cuantos pasos hay que dar para llegar desde el patrón de actividad de una determinada región a cualquier otra. El promedio de ese cálculo es la longitud de camino de la red. Si la actividad del primer nodo es similar a la de un segundo, y ésta a la de un tercero, pero

la del primero no es similar a la del tercero, son necesarios dos pasos para llegar del primero al tercero. Pero si la actividad del primero fuese similar a la del tercero solo sería necesario un paso. Por tanto, esta medida puede considerarse un índice de integración global: cuanto menor sea la “longitud de camino” más similar es la actividad entre regiones distintas del cerebro. A la vez, el coeficiente de agrupamiento se acepta que mide la segregación funcional o especialización local de la red: cuanto mayor sea este índice, más evidencias hay de la especialización funcional de regiones que se activan de manera coordinada y simultánea.

Una medida más es importante para describir la red cerebral: el índice “de mundo pequeño” o “small-world”⁴⁵. Es el cociente entre coeficiente de agrupamiento y longitud de camino. Cuando más alto es, el cerebro puede tener una actividad más integrada (por tener menos longitud de camino) o/y más especializada (por tener más alto coeficiente de agrupamiento). La importancia de este índice estriba en que el cerebro⁴⁶ tiene propiedades “mundo pequeño” en tanto a la vez posee estructuras locales especializadas y una alta capacidad de integración de regiones distantes. Esta doble capacidad se debe a que el cerebro tiene una alta segregación local (pues los nodos vecinos están muy inter-conectados) y además hay vías directas entre regiones distantes, que permiten que no sea necesario dar demasiados pasos para sincronizar la actividad de áreas lejanas entre sí.

Tanto la actividad de la red de modo predeterminado (y sobre todo su desactivación cuando es requerida) como las propiedades de la red cerebral global están alteradas en los pacientes con esquizofrenia en conjunto. Quizá estas alteraciones indican o subyacen a la dificultad que algunos de esos pacientes tienen para formar un sentido estable de sí mismos, de acuerdo con lo intuido como “inseguridad ontológica” por Ronald Laing⁴⁷.

Las medidas de la teoría de grafos que he descrito brevemente pueden aplicarse también a las conexiones estructurales, en cuyo caso sirven para describir las

⁴⁵ Este nombre procede de la idea de que el mundo es pequeño puesto que todos estamos a unos seis pasos de conocimiento de cualquier otra persona del mundo (conocemos a alguien que conoce a alguien... lo que en una media de seis pasos nos acaba llevando a cualquier persona). Esto indicaría que la longitud de camino media en la red formada por los seres humanos es de seis.

⁴⁶ Quizá sería mejor hablar del encéfalo, pues en estas redes cognitivas está cada vez más claro que debe incluirse al cerebelo.

⁴⁷ Sin embargo, desde la perspectiva denominada post-psiquiátrica se abusa del concepto de redes neurales, quizá desconociendo en qué consisten exactamente. Por ejemplo, este párrafo: “...la perspectiva biomédica del sufrimiento psíquico no es la concepción objetiva y neutra de los problemas mentales como se pregona, sino una perspectiva cargada ideológicamente y con profundas ramificaciones políticas que transforma, por ejemplo, contradicciones sociales (paro laboral, desahucios, desigualdad económica...) en enfermedades individuales (depresión, ansiedad, psicosis...) mediante el subterfugio de las *redes neuronales* como determinantes de las experiencias humanas...”. La existencia de las redes neuronales, como un hecho científico y relevante para el funcionamiento cerebral, cuyo elemento central es precisamente la relación con el entorno, que el ser humano es interpersonal en gran medida, no reduce en absoluto esos problemas sociales al lenguaje neurocientífico no niega su importancia.

características de la red conectiva anatómica. Para ello, las medidas de conexión derivan de la calidad de las conexiones que se establecen entre diferentes regiones corticales unidas por tractos de materia blanca, lo que puede estudiarse con resonancia magnética nuclear, mediante las imágenes de tensores de difusión (DTI). Se usa sobre todo la anisotropía fraccional de estas conexiones, que es un índice de la mielinización de las vías de materia blanca. Cuanto mayor es esta mielinización más anisótropa (o restringida en las direcciones del espacio) es la difusión del agua y por tanto se asume que la anisotropía medida con la técnica que se denomina resonancia magnética de difusión (a lo que llamamos anisotropía fraccional) puede servir de base para estimar la red conectiva estructural con procedimientos basados en la teoría de grafos.

4.2.1 La selección de las ensamblas sinápticas

A partir de los datos conocidos sobre las redes neurales que he descrito en el apartado anterior, y de la idea de que el sustrato de las funciones mentales tiene que ver con la sincronización durante algunos milisegundos del disparo de ciertos grupos de neuronas, cabe hacerse la pregunta básica de qué mecanismo las forma. Dicho de otro modo, la pregunta sería qué mecanismo impide que todo el cerebro se active a la vez y permite que de manera fiable se forme una ensambla neural transitoria que permita representar una y otra vez el mismo contenido mental, cada vez que sea requerido.

Como descubrió don Santiago Ramón y Cajal, el cerebro está formado por una red de células (neuronas) conectadas entre sí. Cada una de estas células se caracteriza, entre otras cosas, por la liberación de una sustancia o neurotransmisor, que se une a receptores de las neuronas con las que se conecta esta neurona. La mayor parte de las neuronas en nuestro cerebro pertenecen a la clase que llamamos neuronas excitatorias. Otras contienen otros neurotransmisores, como la dopamina o el GABA, del que hablaremos después. Las neuronas excitatorias usan el glutamato como neurotransmisor, una molécula que al unirse a los receptores adecuados en la neurona con la que se conecta el axón de la primera neurona, la despolariza y por tanto la activa. Por tanto, la mayoría de las neuronas, cuando se activan, producen a su vez la activación de las neuronas con las que se conectan directa o indirectamente. Esta activación tiene como consecuencia producir la liberación del trasmisor que caracterice a esta neurona que se activa por efecto de la unión del glutamato que es liberado por parte de la primera a los receptores de la membrana específicos para esta sustancia en la neurona que lo recibe. Como la mayor parte de las neuronas en nuestro cerebro son excitatorias, y, considerando que cada proceso de despolarización lleva apenas milisegundos, uno podría esperar que, si no existiera un sistema de regulación adecuado, en poco tiempo todo el cerebro entrase en una especie de hiperactivación reverberante (que es lo que encontramos por ejemplo en las crisis epilépticas). Esto claro está, sería una desastrosa situación que impediría cualquier actividad mental, pues el cerebro no podría modular en absoluto su actividad.

Sin embargo, esto no es lo que sucede en nuestro cerebro (afortunadamente, pues además de no poder pensar, no podríamos estar vivos mucho tiempo así). Lo que sucede realmente es que la activación neuronal relacionada con una percepción o con cualquier tipo de evento mental (evocación, emoción, recuerdo, plan, tarea...) se limita a un grupo de neuronas, o, mejor dicho, de sinapsis (conexiones) cuyo disparo sincrónico durante un periodo habitualmente de milisegundos subyace a la representación de ese acto mental en nuestro cerebro o/y lo posibilita. Este grupo de sinapsis activadas simultáneamente puede estar más localizado en un área cerebral, en el caso de actos mentales más o menos simples, o distribuido por gran parte de la corteza cerebral, en los actos mentales más complejos.

El disparo simultáneo neural del que estoy hablando consiste en que durante un breve tiempo (decenas o cientos de milisegundos) el disparo se sincroniza en fase entre todas las sinapsis que subyacen al acto mental correspondiente. Al disparar en fase, en cada momento exacto en que una de las neuronas está en su máxima despolarización lo están también las demás, al igual que cuando alcanza su máxima repolarización, y esto sucede tantas veces por segundo como corresponda a la frecuencia de los ritmos en que se sincronicen (por ejemplo, 40 veces por segundo si se sincronizan en el ritmo gamma, o si lo hacen 5 veces por segundo hablamos de uno más lento, como el ritmo theta).

Para que esto suceda es por tanto imprescindible que exista un mecanismo cerebral que limite la activación a un conjunto de neuronas, imposibilitando que el cerebro en conjunto entre en el citado estado de hiperactivación reverberante. Este mecanismo hace así posible que se sinteticen las asambleas sinápticas para la adecuada representación de los correspondientes eventos neurales. Dicho de otra manera, si ese mecanismo es defectuoso por alguna razón, potencialmente la representación de los eventos neurales también lo será y la asamblea neural que en condiciones normales representa un cierto contenido mental puede verse suplantada por otra cuya interpretación sea distinta, tanto en términos cognitivos como emocionales (pues las asambleas sinápticas contienen o posibilitan ambos tipos de información).

Las asambleas sinápticas así formadas son esenciales, por lo que sabemos, para la constitución de los contenidos mentales que forman nuestra habitual vida subjetiva. En estos contenidos mentales se mezclan constantemente percepciones, recuerdos, emociones, planes y la vivencia natural y obvia de que somos nosotros mismos quienes los poseemos y realizamos. Vivimos en estos actos mentales sin necesidad de reflexionar sobre si son o no nuestros o de dónde proceden. En cada acto mental en mayor o menor medida están todos estos aspectos representados e integrados: una percepción evoca un recuerdo o es interpretada en su contexto, que suele conllevar un matiz emocional y conlleva muchas veces planes de futuro. Además, nuestros actos mentales son muchas veces intersubjetivos, lo que representa una dimensión particularmente humana e importante de nuestra vida psicológica que debe también tener un correlato neural. Al hablar de intersubjetividad me refiero al conocimiento y consideración de la existencia de otras mentes que están interesadas en

o/y dan valor a los mismos objetos mentales o situaciones que nosotros. Por ejemplo, sabemos sin tener que pensar mucho en ello lo que significan para los demás y por tanto para nosotros mismos determinados símbolos, que cobran relevancia o significado porque son compartidos por otros (un billete de 500 euros solo tiene valor porque sabemos que otros le atribuyen tal valor; las palabras que estoy escribiendo solo tienen significado porque hay un acuerdo implícito sobre el mismo, pues de otro modo no son más que trazos arbitrarios).

La simultaneidad e integración de todos estos aspectos cognitivos y emocionales de nuestra vida mental de una manera automática y pre-reflexiva (es decir, no tenemos que pensar sobre ellos para integrarlos) deben tener una representación neural. Esta representación parece muy coherente con la síntesis constantemente cambiante de las propuestas asambleas sinápticas. Por tanto, las alteraciones en los posibles mecanismos subyacentes a la selección y mantenimiento adecuado de la sincronía en esas asambleas pueden estar verosímilmente relacionados con los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a las alteraciones neuropsiquiátricas en que tales experiencias subjetivas se alteran.

El mecanismo que se ha propuesto para la selección de las citadas asambleas sinápticas tiene que ver con la función del segundo tipo de neuronas más abundantes en la corteza cerebral como ha descrito Gyorgi Buzsáki en base a las investigaciones de su propio grupo y las de otros (Buzsáki 2006). Se trata de las llamadas interneuronas o neuronas inhibitorias, que utilizan el ácido gamma-amino butírico (GABA) como neurotransmisor. A diferencia del glutamato, cuando el GABA liberado por una neurona se une al correspondiente receptor en la neurona post-sináptica, el efecto que se produce es la hiper-polarización de ésta. Por tanto, produce la inhibición de su actividad mientras dura el efecto hiperpolarizante creado por el GABA al unirse a su receptor en esa neurona. Esta duración de la hiperpolarización y por tanto de la inhibición neuronal producida por el GABA dura algunas decenas de milisegundos.

Cada neurona inhibitoria se une a muchas neuronas excitatorias, de manera que es capaz de sincronizar la actividad de un conjunto de neuronas glutamatérgicas (excitatorias): la liberación de GABA por una interneurona produce que un conjunto de neuronas excitatorias se desactive sincrónicamente durante algunos milisegundos y por tanto también disparen sincrónicamente al desaparecer esta inhibición. Esto es el sustrato que facilita que un conjunto de neuronas dispare en fase durante un periodo de tiempo, es decir, que la actividad de las neuronas incluidas en ese conjunto se sincronice durante ese tiempo, lo que pensamos que constituye la base de la formación de las asambleas sinápticas subyacentes a los actos mentales. O al menos, que la actividad de las interneuronas es un elemento necesario, y quizá clave, para la formación de tales asambleas. Desde luego, nos queda mucho por saber para comprender plenamente cómo este u otros mecanismos permiten por ejemplo que un contenido mental siempre esté representado por la misma asamblea neural, pero parece un paso firme en la dirección adecuada.

Resulta especialmente interesante saber que entre las evidencias que gozan de mayor apoyo experimental como implicadas en el sustrato cerebral de la esquizofrenia está precisamente la alteración del equilibrio entre inhibición y excitación en la corteza cerebral (Gonzalez-Burgos and Lewis 2012; Gonzalez-Burgos, Cho et al. 2015). Es decir, entre la actividad de las neuronas excitatorias y las inhibitorias. Múltiples líneas de evidencia, desde los datos post-mortem (Lewis and Sweet 2009) a los obtenidos en vivo con determinaciones de niveles de glutamato y GABA en la corteza mediante espectroscopia por resonancia magnética (Wang, Pradhan et al. 2019), o, más indirectamente, con electroencefalografía (Suazo, Diez et al. 2012; Cea-Canas, Gomez-Pilar et al. 2020) o con estimulación magnética transcraneal (Noda, Barr et al. 2017) apoyan que existe un déficit relativo en la función inhibitoria en el conjunto de pacientes con esquizofrenia. Este déficit no es tan marcado como el que pueden presentar pacientes con epilepsia en algunas regiones, pero puede ser muy relevante para interferir en la adecuada síntesis de ensamblajes neurales que representan los eventos mentales, y por tanto para dificultar marcadamente la adecuada representación de la realidad y la relación del paciente con esta realidad. Esta posibilidad no es ni mucho menos incompatible con las potenciales influencias de lo experimentado o vivido por el sujeto en su entorno, sino más bien al contrario: la experiencia se debe mediar por esas ensamblajes neurales y si existe algún problema para su síntesis o mantenimiento, ciertas experiencias con un significado más personal o intenso pueden ser especialmente propensas a favorecer, en ese contexto de sutil desequilibrio cerebral, la formación de ensamblajes neurales más o menos aberrantes.

Siguiendo con la posible relación de la trasmisión inhibitoria con la enfermedad mental grave, resulta especialmente interesante considerar que la mayor proliferación de actividad sináptica inhibitoria se produce a partir de la adolescencia media, que es precisamente el comienzo de la edad de mayor riesgo de inicio de la esquizofrenia. En esta época es muy evidente el aumento de eficacia de la capacidad de las interneuronas (neuronas inhibitorias) para regular la actividad de las excitatorias. Sobre la base de la proliferación de las sinapsis (en su mayoría excitatorias) que se ha producido en la infancia, en la adolescencia aparecen cambios funcionales que hacen más eficaz la capacidad inhibitoria que las regula.

En primer lugar, durante la adolescencia desarrollamos una mayor capacidad para sintetizar el ácido gamma-aminobutírico (GABA), el neurotransmisor empleado por las células inhibitorias. Para fabricar GABA, las neuronas correspondientes emplean dos enzimas, que catalizan su síntesis a partir del glutamato: las llamadas glutamato-decarboxilasas (GAD) de tipo 65 y 67. Los datos concordantes en seres humanos (sobre todo obtenidos en la corteza visual) y en otros animales, demuestran que la GAD65 alcanza una máxima concentración entre los 12 y 20 años, implicando por tanto una mayor capacidad de fabricar GABA respecto épocas anteriores (Kilb 2012). Es interesante resaltar además que la maduración de estas propiedades se prolonga más tiempo (hasta el final de la adolescencia) en la corteza cerebral, más relacionada con el control cognitivo de la conducta, que en estructuras como el

hipocampo, que forma parte del sistema límbico y que está más implicado en la regulación emocional (el sistema límbico ya ha madurado en este sentido al final de la pubertad).

Por otro lado, sabemos que en el cerebro humano hay dos tipos de receptores para el GABA, a los que llamamos de los tipos A y B. Cuando un neurotransmisor es liberado a la hendidura sináptica, se une a receptores específicos en la neurona post-sináptica, donde puede desencadenar cambios que sirvan para transmitir el impulso nervioso. Para el GABA hay dos tipos de esos receptores, que pueden localizarse tanto en células excitatorias como inhibitorias. Si el GABA se une a un receptor de una célula excitatoria, disminuirá como consecuencia la liberación de glutamato por ésta, y si lo hace en una célula inhibitoria, disminuirá la liberación de GABA y por tanto decrecerá la inhibición de las neuronas sobre las que se proyecte esa célula inhibitoria. Durante la adolescencia se produce una maduración de las propiedades neurofisiológicas sobre todo del tipo A, que permite una mayor precisión temporal de las propiedades de la inhibición mediada por GABA durante este periodo. Potencialmente esto también es importante para la eficacia de la selección de las asambleas sinápticas.

Además, la estructura intrínseca de los receptores de la membrana sináptica específicos para el GABA (tipos A y B) se modifica durante la adolescencia. Estos receptores son moléculas complejas, compuestas de diferentes subunidades con propiedades diferentes (por ejemplo, distintas moléculas pueden servir para facilitar la acción del neurotransmisor principal uniéndose a esas subunidades). En el caso de los receptores para el GABA, se ha encontrado que una de estas subunidades (la α_1) del receptor GABA de tipo A aumenta su expresión en las neuronas a lo largo de la adolescencia (Kilb 2012). Este incremento se produce sobre todo en las capas II y III de la corteza, lo que es interesante porque estas capas son especialmente ricas en neuronas piramidales (excitatorias), sobre las que las células inhibitorias ejercen una poderosa regulación.

Uno puede suponer que este aumento de la eficiencia inhibitoria mejora mucho la capacidad de conformar representaciones cerebrales adecuadas, pues en su ausencia la actividad cerebral se difundiría excesivamente: como la mayoría de las neuronas corticales son excitatorias y están conectadas entre sí, la rápida difusión de la excitación puede ser ventajosa para el aprendizaje, pero podemos pensar que lo es menos para formar, por ejemplo, representaciones matizadas de la realidad. Entre los datos que apoyan esta idea, encontramos que el aumento de la función GABA se correlaciona en la adolescencia con la mejora de la memoria operativa y la supresión de la respuesta voluntaria en este periodo (Caballero and Tseng 2016). Esta última relación es interesante, pues a priori es muy similar a cambios conductuales que observamos con la maduración psicológica: se valora con test en los que se instruye al sujeto para que inhiba una respuesta más o menos automática. Es decir, que controle un impulso. Según pasan los años, los adolescentes rinden mejor en este tipo de prue-

bas cognitivas y además lo hacen en relación con la maduración de su actividad inhibitoria cerebral. La profundización en análisis de este tipo puede mejorar nuestra comprensión de las bases cerebrales de la maduración psicológica humana.

Finalmente, hay que considerar que el cambio del balance del equilibrio excitatorio/inhibitorio en la adolescencia también se ve influido por la masiva “poda” o eliminación de sinapsis excitatorias que se produce en este periodo. Las sinapsis que no se han visto previamente consolidadas por su uso mediante mecanismos que denominamos “hebbianos” (en homenaje al neurocientífico Donald Hebb), se eliminan progresivamente. Aunque este es un campo en estudio, es tentador pensar que la mejor capacidad inhibitoria que acabamos de describir pudiera subyacer, por ejemplo, al desarrollo de capacidades cognitivas como el pensamiento deductivo en la adolescencia. E incluso a la mejora del control de impulsos. Por su parte, la maduración de la mielinización de las conexiones entre regiones de la corteza cerebral podría verosímilmente subyacer a la mejor integración cognitivo-emocional que vamos viendo con el paso de los años en los adolescentes y adultos jóvenes.

Resumiendo, el desarrollo cerebral normal incluye un tránsito desde un cerebro más excitable, quizá con más potencial para aprender más rápidamente, en el que domina claramente la transmisión glutamatérgica, a otro el que hay mayor equilibrio entre inhibición y excitación. Este mayor equilibrio permite representaciones más ajustadas de la realidad, pero en al menos algunos pacientes con esquizofrenia puede no alcanzarse o hacerlo de modo defectuoso, lo que facilita dimensionalmente la aparición de síntomas y alteraciones de la cognición. Puede no ser casualidad que el sistema GABAérgico continúe desarrollándose en condiciones normales hasta la etapa en que empieza a manifestarse típicamente la esquizofrenia.

4.3 Fenomenología aplicada

Una buena descripción del objeto del que se ocupa una investigación es un paso previo imprescindible para su buen desarrollo. En el caso de las investigaciones sobre la mente y sus alteraciones, la fenomenología como rama de la filosofía nos ofrece descripciones y reflexiones detalladas sobre las experiencias subjetivas de potencial gran utilidad para el estudio de los sustratos de la actividad mental normal y de sus alteraciones. Como ya se expuso en una sección anterior, esta corriente filosófica tiene por objeto describir cómo el ser humano experimenta su realidad y la del mundo. Es decir, las experiencias mentales que constituyen su realidad subjetiva. Los fenómenos que dan nombre a esta rama de la filosofía se definen como los modos en que los objetos (sean materiales, personas, relaciones) se nos presentan en la conciencia (Sokolowski 2000).

Otras definiciones de la fenomenología, similares a ésta, nos aportan otros elementos que demuestran su utilidad como base para investigaciones clínicas y neurobiológicas en psiquiatría. Por ejemplo, algunos autores enfatizan en su definición del

objeto de la fenomenología la explicación de cómo el mundo se manifiesta en la conciencia y de las estructuras de la experiencia subjetiva. En todo caso, siendo su propósito general “describir y definir la naturaleza y las variantes de la experiencia humana, más que tratar sobre los mecanismos causales o los procesos eficaces que las producen” (Saas and Parnas 2007) resulta sin duda un buen punto de partida para obtener una descripción detallada del objeto de la investigación sobre los sustratos cerebrales de las experiencias mentales y de sus alteraciones en los trastornos psiquiátricos.

Así, la fenomenología puede resultar muy relevante para conocer las características “normales” esenciales de la subjetividad humana, que a su vez resultan muy importantes, o más bien esenciales, para basar una teoría de los procesos en que esta subjetividad se altera, como los trastornos o enfermedades mentales. A fin de cuentas, en toda rama de la Medicina, la fisiología (la naturaleza de la función correspondiente en condiciones normales y de salud) de un órgano o sistema determinado es la base para comprender los mecanismos de su alteración⁴⁸. Para entender adecuadamente la fisiología de un sistema u órgano es necesario definir de manera detallada en qué consisten los componentes de esta función. En el caso del sistema respiratorio, por ejemplo, los pasos necesarios son como mínimo los procesos de circulación del aire inspirado e inspirado, el intercambio de gases en los alveolos pulmonares y la circulación sanguínea en el circuito cardiopulmonar. En el caso del examen de la actividad mental la cosa está bastante menos clara, pero como iremos viendo la fenomenología puede ayudar a identificar procesos clave para sustentar una mejor comprensión de la fisiología de las funciones mentales.

Por ejemplo, y de manera quizá importante para comprender la enfermedad mental, la fenomenología subraya como un hecho esencial el que la conciencia es intencional, es decir, que siempre se relaciona con objetos (que incluyen también a las demás personas y nuestras relaciones) externos. También de esto ya se habló antes. La intencionalidad de la conciencia puede ser un elemento tan importante en la fisiología de la actividad mental como es el intercambio de oxígeno y anhídrido carbónico para los procesos respiratorios.

Los trastornos mentales tienen como elementos básicos en muchos casos alteraciones en la relación del sujeto con otras personas o situaciones. Es decir, intencionalidades de la conciencia que podemos conceptualizar como alteradas. Además, la capacidad plástica del cerebro, como veremos cuando hablemos de la epigenética o del desarrollo adolescente, determinan que esos objetos externos puedan, sobre todo

⁴⁸ Y viceversa, el estudio de los resultados de la enfermedad ha resultado históricamente muy informativo para comprender la función de órganos y sistemas. Esto es particularmente relevante en lo aplicado a las funciones mentales. Como estamos aún lejos de entender la relación entre el cerebro y la subjetividad que experimentamos y en la que vivimos, el estudio de las alteraciones cerebrales en los trastornos en que, como la esquizofrenia, se encuentra una evidente alteración de la vivencia subjetiva, puede servir como medio para comprender mejor las bases cerebrales de la subjetividad.

en etapas tempranas, condicionar las propiedades del cerebro de cara a nuevas situaciones. Si la conciencia sólo puede entenderse en relación con el mundo externo a sí misma (o, dicho de otro modo, sin ese mundo no hay conciencia), parece claro que la comprensión de los modos de relación entre la actividad cerebral y el mundo debe ser una clave básica para entender la conciencia normal y sus alteraciones psiquiátricas.

Muy en particular, las alteraciones de la subjetividad son esenciales para describir y comprender los trastornos que incluimos en el grupo que denominamos esquizofrenia, y por tanto los instrumentos intelectuales de la fenomenología pueden ayudar a describir el modo en que procesos mentales resultan alterados en ese síndrome. A fin de cuentas, la esquizofrenia es una de las principales, si no la principal, de las psicosis, procesos que se han definido sobre todo por la pérdida de contacto entre el sujeto (o su conciencia) y la realidad.

Por ello, las descripciones de raíz fenomenológica han tenido y tienen una extraordinaria importancia en la historia conceptual de la esquizofrenia. Como resume Joseph Parnas en un artículo ilustrativamente titulado “A Dissapearing Heritage: The Clinical Core of Schizophrenia”(Parnas 2011), los tempranos autores que sientan la base del concepto de este trastorno lo hacen desde una perspectiva fenomenológica. Bleuler, inspirado a su vez en la descripción de la hebefrenia por Hecker, resalta la importancia clave de los “síntomas fundamentales” para identificar esta enfermedad. Estos síntomas consisten en alteraciones de la conducta, el pensamiento y la experiencia subjetiva en general que pueden subyacer a las manifestaciones más evidentes pero menos específicas como los delirios o las alucinaciones, en las que actualmente basamos nuestros diagnósticos en mayor medida⁴⁹. Entre estos síntomas fundamentales, Bleuler incluye como característico el “autismo” de los pacientes, que ilustra esas alteraciones de la estructura global de la experiencia fenomenológica como propuesto sustrato de la esquizofrenia. Así, el autismo en el sentido Bleuleriano engloba una rica variedad de manifestaciones clínicas: la dificultad de contactar con los demás, la retirada del contacto, la indiferencia, las actitudes y conductas rígidas, una jerarquía privada de valores, una lógica asimismo privada y no compartida que puede favorecer la formación de delirios. El autismo así entendido define un confinamiento

⁴⁹ Me parece importante destacar que estos síntomas fundamentales, siendo probablemente muy importantes en muchos pacientes, no están presentes ni son evidentes en todos ni quizá en la mayoría de quienes hoy diagnosticamos de esquizofrenia. Además, su detección implica finalmente un juicio subjetivo importante por el examinador. Por ejemplo, la desvinculación del entorno puede obedecer a muchas razones y no es nada fácil (ni fiable) definir operativamente un “autismo” esquizofrénico. La alternativa de la psicopatología tradicional al modelo DSM (usar las auto-experiencias alteradas en el diagnóstico) posiblemente no ofreciera un resultado clínico muy superior, llevando en mi opinión al mismo callejón sin salida de la heterogeneidad y la escasa validez de las categorías construidas. Esto no obsta para la potencial gran utilidad epistemológica y clínica del examen de esas auto-experiencias en casos concretos y en la investigación en este campo.

no voluntario del paciente a su vida interior, lo que puede entenderse como una aflicción de la vida subjetiva más que como una elección.

De la misma manera, tanto Bleuler como Kraepelin entienden como un fenómeno básico a lo que a partir del primero entenderíamos como esquizofrenia la “fragmentación y la pérdida de la dirección del pensamiento (Bleuler) y la “pérdida de la unidad de la conciencia y la devastación de la voluntad” (Kraepelin). Estas alteraciones equivalen a una distorsión de la experiencia de la unidad con que habitamos en los distintos componentes de nuestro Yo (o auto-experiencia consciente, compuesta entre otras por la integración entre memoria, los afectos, los planes, la experiencia de nuestra agencia o la percepción). Otros autores más tardíos identifican asimismo anomalías en la auto-experiencia como claves para comprender la alteración básica en la esquizofrenia. Eugène Minkowski propone que cualquier síntoma de este trastorno, como las alucinaciones, se basa en una distorsión de la relación del sujeto con diferentes dimensiones de la experiencia del mundo, como la temporal, o la del propio yo. Finalmente, Blankenburg considera la pérdida de la experiencia “natural” (la integración natural con que experimentamos nuestra presencia en el mundo) como un fenómeno básico en este problema.

Volviendo a la aplicación de la teoría fenomenológica al estudio de los síntomas de la esquizofrenia, podemos entender como un modo de intencionalidad la percepción pura y como otro modo la percepción imaginada. La posición intencional de la conciencia es diferente en ambas situaciones y en cada una de ellas tenemos una conciencia clara y natural de que estamos ante una u otra, obvia y pre-reflexiva en el sentido de no ser precisa reflexión alguna para entenderlo así. Sin embargo, es característica frecuente en la esquizofrenia que ambos modos de intencionalidad se confundan en al menos algunas ocasiones: cuando las percepciones imaginadas se experimentan como procedentes del exterior hablamos de alucinaciones; cuando los temores se experimentan como amenazas efectivamente percibidas hablamos de delirios, por ejemplo.

Una descripción de este tipo como la que realiza la fenomenología a su vez puede ser un paso esencial en la identificación de los correlatos neurales de la experiencia subjetiva y de las interacciones entre esos correlatos y el entorno, entendido en un sentido amplio. Sin duda, estas descripciones aplicadas a la vivencia evidenciada por muchos pacientes en las exploraciones clínicas pueden ser de gran utilidad para entender la relación entre cerebro, entorno y síntomas en la conciencia de esos pacientes. Por ejemplo, desde la fenomenología se ha propuesto por Wolfgang Blankenburg la existencia de un “trastorno básico” en la esquizofrenia que, sin tener un significado estrictamente etiológico, incluiría la “esencia” de las anomalías en la actividad mental de los pacientes con esa enfermedad⁵⁰. Aunque en las clasificaciones

⁵⁰ Otros autores destacados en la tradición de la psiquiatría fenomenológica son Edmund Husserl, Martin Heidegger, Karl Jaspers o Maurice Merleau-Ponty. Esta tradición y por ende la propia definición de la

actuales de las enfermedades mentales la esquizofrenia se define mediante síntomas más concretos sobre los que puede haber un acuerdo razonable entre clínicos, muchos pensamos que estos síntomas resultan de una alteración a nivel más básico en los procesos de la conciencia, como los descritos por Blankenburg. Volveremos más adelante sobre estas propuestas, pero creo que merece la pena ponerlas en el contexto de otro de los presupuestos fenomenológicos básicos, el de las presencias y ausencias.

En cualquier percepción de un objeto hay elementos que se nos presentan explícitamente a los sentidos y otros que asumimos que están ahí y de alguna manera completan ese objeto que percibimos (Sokolowski 2000). Considerando un ejemplo muy simple, nunca podemos percibir completo un cubo en toda su forma geométrica. Podemos verlo desde un lado, viendo varios a la vez o desde uno de sus ángulos, pero nunca podemos ver todo el cubo a la vez. Los lados y aristas vemos directamente son las presencias. Pero sabemos que existen los otros lados y aristas, y los completamos en nuestra conciencia. A estos otros lados y aristas se refiere la fenomenología cuando habla de ausencias. En las muchas presentaciones preservamos la identidad del cubo. Probablemente, nuestro cerebro realiza el trabajo de completarlo a través de sus asambleas neurales que conocen previamente la “experiencia” del cubo. Las “ausencias”, por otro lado, no tienen por qué ser propiedades puramente físicas: completamos las calidades afectivas de muchos “objetos”, o su significado en cualquier otro sentido (individual o colectivo), seguramente con un proceso de síntesis de propiedades basado en la coordinación de la actividad neural distribuida por el cerebro. Parece pues esencial que para una adecuada comprensión del mundo se realice este proceso de integrar presencias y ausencias de manera fiable y fluida. De otra manera, la relación del sujeto con la realidad puede verse menoscabada, o al menos sufrir una tendencia a su menoscabo bajo determinadas circunstancias de mayor relevancia para ese sujeto.

Así, si las capacidades del cerebro para poder realizar esta síntesis de presencias y ausencias se encuentran menoscabadas, parece lógico que la cualidad de la vida mental consciente pueda resultar también menoscabada. Por ejemplo, como ocurre con frecuencia en la esquizofrenia, en la forma de alteraciones en la experiencia natural del mundo, es decir, en el modo en que se experimenta éste sin necesidad de reflexionar sobre ello. Si veo un cubo no tengo que preguntarme si es un cubo, lo sé. En algunos de los pacientes que sufren esquizofrenia la experiencia de integrar presencias y ausencias se hace menos fluida, menos “natural” que en condiciones normales. La interferencia que puede producir esta discapacidad para integrar distintos aspectos, como las presencias y las ausencias, puede explicar además la atribución de propiedades aberrantes a objetos del entorno, como las postuladas en la teoría de

psiquiatría fenomenológica tiene que ver solo muy superficialmente con la acepción de fenomenología en la psiquiatría más anglófona (o angloamericana), en la que con este mismo término los autores se refieren casi exclusivamente a la descripción más o menos detallada de los síntomas y signos manifiestos de la enfermedad mental.

la “aberrant salience” (o, en castellano, atribución aberrante de relevancia), propuesta por Shijit Kapur para explicar sobre todo los síntomas positivos psicóticos. Según esta teoría, los pacientes pueden atribuir una relevancia personal excesiva, normalmente negativa, a situaciones que no la tienen para ellos. Por ejemplo, esa discapacidad para integrar presencias y ausencias puede hacer proclive a una persona a atribuir significados que no poseen a gestos casuales de personas desconocidas. Si el paciente tiene en cuenta (de manera neural y automática) la “ausencia” de que se trata de personas que sin duda no se relacionan directa ni indirectamente con uno, pueden buscarse explicaciones directas a esos gestos. El paciente no considera (no puede considerar) en esa situación que unos desconocidos no pueden estar albergando deseos de perjudicarlo ni estar interesados en seguirle o hablando de uno (estas ideas son los temas más habituales en los delirios de los pacientes que padecen psicosis como la esquizofrenia, los llamamos ideas de perjuicio y autorreferenciales respectivamente). Al no ser capaz de descartar automáticamente tal posibilidad, realiza interpretaciones a las que llamamos delirios.

Podemos considerar este problema también a la luz de la dificultad que tienen muchos de estos pacientes para mantener en la memoria una información relevante para el desarrollo de una tarea. A este tipo de memoria se le llama memoria operativa (“working memory” en la literatura científica habitual), y es una capacidad esencial en toda nuestra actividad relacional y mental. Sin ella, no podríamos hablar porque para construir frases necesitamos recordar de alguna manera las palabras que han precedido a las que vamos diciendo, y también necesitamos dejar de recordarlas después⁵¹. Los pacientes con esquizofrenia tienen en conjunto marcadas alteraciones de su rendimiento en tareas que implican a la memoria operativa. Es cierto, no obstante, que, como siempre hay un grupo de pacientes con alteraciones muy marcadas a este nivel y algunos casos con un rendimiento mucho más normal, pero en conjunto en la esquizofrenia encontramos una alteración de la memoria operativa. Este déficit cognitivo es coherente con la propuesta discapacidad para la integración de presencias y ausencias. Si no puedo evocar transitoriamente la información necesaria para desarrollar una tarea, parece probable que tampoco pueda evocar lo necesario para completar lo necesario para tener una percepción completa de un objeto o situación en la que solo algunos de sus componentes son directamente evidentes. Cuando otros componentes son recuerdos o significados que deben incorporarse inmediatamente a las presencias para obtener una visión adecuada de la realidad, el déficit de memoria operativa puede equivaler o subyacer a una síntesis inadecuada de presencias y ausencias. Los “objetos” pueden completarse así con atributos que no les corresponden, sesgando la visión de la realidad por parte del paciente.

⁵¹ De otro modo nos veríamos abocados a la situación imaginada por Jorge Luis Borges en su cuento “Funes el Memorioso”, donde describe la desgracia de alguien que recordaba todos y cada uno de los detalles importantes o mínimos de todas las circunstancias que había vivido. La historia acaba mal, pero merece mucho la pena leerse.

Un problema bastante habitual también en los pacientes con esquizofrenia, que puede subyacer a algunos de sus síntomas como los delirios, es la tendencia a extraer precipitadamente conclusiones de una situación, a lo que se ha llamado “salto a la conclusión”. Sin tener los suficientes datos para, en una situación con varias explicaciones posibles, decidirse por una de ellas, algunos pacientes con frecuencia se muestran seguros de (generalmente) la más negativa para ellos. Por ejemplo, que las luces de los coches con los que se cruzan pueden estar comunicando una información que será utilizada en su contra. Esta tendencia, descrita originalmente por el grupo de Philippa Garety, parece coherente con una dificultad como la propuesta para integrar las presencias y las ausencias de los objetos de la percepción⁵². El salto a la conclusión se basa en considerar solamente los elementos más explícitamente evidentes (las luces de los coches) sin el contexto o información ausente, que modifica la interpretación que hace el paciente.

Así, aunque la fenomenología pretende describir más que explicar, su caracterización de lo que constituye el pensamiento resulta muy relevante para entenderlo, y por tanto contiene un potencial enorme para comprender mejor sus alteraciones en procesos como la esquizofrenia. Merleau-Ponty, en el prefacio de su *Fenomenología de la Percepción*, caracteriza la finalidad de la fenomenología como “*un asunto de describir, no de explicar ni analizar, ...de dar una descripción directa de la experiencia como es, sin considerar su origen psicológico ni las explicaciones causales, que pueden ser más capaces de proporcionar el científico, el historiador o el sociólogo*”. Pero tal “descripción directa de la experiencia tal como es” resulta un paso esencial para poder describir a su vez en qué consisten sus alteraciones.

La fenomenología así entendida es más bien estática, pero resulta ampliada y completada por otra fenomenología “genética” (en el sentido de explorar la génesis de los procesos experienciales) o “explicativa” en la obra de autores más recientes en el campo, así como en las propuestas más tardías de Edmund Husserl o las del propio Merleau-Ponty. Para Husserl esta “fenomenología genética” consiste en el estudio de cómo los modos de experiencia más complejos se constituyen mediante la síntesis a lo largo del tiempo de otros procesos más básicos, o “experiencias vividas” (Saas and Parnas 2007). Esta síntesis temporalmente cambiante de procesos es una idea fructífera como veremos, o que al menos lo puede llegar a ser, para la investigación neurológica sobre la actividad cerebral subyacente a los procesos cerebrales superiores y sus alteraciones, en la esquizofrenia muy en particular.

⁵² Una de las técnicas psicoterapéuticas de utilidad demostrada en la esquizofrenia es el llamado entrenamiento metacognitivo. Consiste en módulos en los que se trata de los errores cognitivos más frecuentes que cometen los pacientes con psicosis, entre los que está el salto a conclusiones precipitadas. Mediante el análisis en grupo de situaciones hipotéticas y la consideración de las experiencias individuales de los pacientes puede alcanzarse un cierto grado de conocimiento de esta tendencia y por consiguiente un mayor control sobre la misma, de manera que pueda interferir menos en futuras situaciones relevantes para los pacientes.

En este sentido fenomenológico explicativo es importante precisar el sentido con que Husserl utiliza el término “motivación”, con el que se refiere a la actitud y a la orientación del sujeto. Esta “motivación” incluye muchas formas de la interdependencia entre actos y experiencias que contribuyen a la coherencia y la unidad sincrónicas y diacrónicas de la conciencia. En términos generales, la comprensión fenomenológica basada en ese esquema de un modo globalmente alterado de conciencia o “vivir en el mundo”, como el que puede encontrarse en los trastornos mentales graves, puede revelar el sentido de las acciones aparentemente extrañas o de creencias aparentemente incomprensibles que se dan en estos trastornos. Las experiencias previas de la persona en los campos por ejemplo del tiempo, la causalidad o la propia identidad pueden arrojar luz sobre conductas o ideas inexplicables. Desde el punto de vista de la neurociencia y la psiquiatría, las experiencias previas de ese tipo no tienen que estar completamente predeterminadas por eventos vitales que acontezcan en la vida de una persona, sino que pueden estar asimismo contribuidas en mayor o menor grado por conformaciones cerebrales propias de esa persona, no necesariamente patológicas en sí en toda circunstancia. En cambio, bajo circunstancias no completamente patógenas en sí mismas, esas configuraciones singulares, como las que puedan tener relación con una menor capacidad de síntesis de ensamblajes neurales transitorias mediada por un déficit en la función GABA, pueden subyacer a la aparición de los síntomas y los déficits cognitivos de la esquizofrenia. A su vez, esas circunstancias no patógenas en sí pueden contribuir a la aparición del cuadro clínico de manera cercana en el tiempo, como el consumo de determinadas drogas, o de forma más remota, como la experiencia de maltrato grave que puede haber alterado el desarrollo de las conexiones estructurales entre regiones cerebrales. Esto último se ha descrito en niños que han sufrido una parte de su infancia en un orfanato, y se verá más adelante.

Una idea potencialmente fructífera es pues la de que ciertas alteraciones de la experiencia subjetiva pueden estar en la base de los síntomas de al menos algunos pacientes con psicosis y en particular con esquizofrenia. Desde la fenomenología se han realizado serios intentos de aprehender algunas características de las vivencias subjetivas alteradas que acaban manifestándose, cuando lo hacen, como síntomas de esos trastornos. Una de las primeras aportaciones en este sentido es la del “trouble génératuer” de Eugene Minkowski, descrito en su libro “La Schizophrénie”(1972) como una “pérdida de contacto vital con la realidad”, algo así como una pérdida de la experiencia natural de estar presente en el mundo, y el de la que emanarían los síntomas cardinales de este trastorno. Más recientemente, se han hecho otras propuestas más integradoras desde este campo para describir, y hasta cierto punto explicar, los procesos mentales alterados en la esquizofrenia. Entre ellas, destaca la propuesta de alteraciones en la experimentación preconsciente y automática de uno mismo, a la que se ha denominado “ipseidad” (que podría también traducirse por “mismidad” (Saas and Parnas 2007), por parte de psiquiatras con formación fenomenológica y filósofos interesados en el campo de la psiquiatría. Utilizando las palabras

de los propios Saas y Parnas para describir la alteración de la ipseidad en la esquizofrenia *“el trastorno del self postulado no es fundamentalmente un trastorno de la auto-imagen o de la identidad social; tampoco implica la continuidad de la identidad en el tiempo (aunque pueda afectar de alguna manera a estos aspectos). Se trata más bien de la alteración de un sentido más fundamental de existir como una entidad de una clase que experimenta, una clase de polo subjetivo implícito que normalmente sirve de punto central vital de la vida subjetiva”*. Un paciente citado por Wolfgang Blankenburg describe esta alteración como la sensación de “estar simplemente ahí, pero sin estar presente”, algo que sin duda puede también entenderse como la pérdida de contacto vital con la realidad propuesta por Minkowski. Posiblemente se trata de maneras con matices distintos de denominar a una misma experiencia central, la de la falta o disminución de un sentido natural y central del Yo, clave en el sustrato psicológico de la vivencia de muchos pacientes con esquizofrenia.

La ipseidad así entendida proporciona el punto central de orientación para el ser humano, en tanto subyace a la motivación y organiza nuestro mundo experiencial de acuerdo con nuestros deseos y necesidades, invistiendo a los objetos con que tratamos en nuestra vida (incluyendo en el término objetos todo, incluyendo las personas, lo que resulta importante para nosotros y con lo que nos relacionamos en nuestra existencia) con las cualidades de herramientas, obstáculos u objetos de deseo. Por tanto, una alteración en este sentido central básico puede resultar en una desestructuración de lo percibido y lo experimentado, quizá con atribución de significados aberrantes a eventos externos o subjetivos, en la línea de lo propuesto por Kapur como “aberrant salience”. Dicho de otro modo *“sin el normal auto-apego, el mundo se ve despojado de todos los propósitos y vectores de implicación por medio de los cuales el tejido de la normal realidad del sentido común está anudado en un todo organizado y con significado”* (Saas and Parnas 2007).⁵³ La atribución de significados aberrantes puede contribuir más a los síntomas positivos, y la pérdida de los vectores de implicación con la realidad más a los llamados síntomas negativos.

La vivencia de la ipseidad tiene componentes que pueden identificarse para su estudio clínico y neurobiológico. Por ejemplo, todas las personas poseemos una evidencia implícita sobre la que no necesitamos reflexionar (pre-consciente y automática) de que nuestros contenidos mentales son nuestros. Es decir, la evidencia de que, al reflexionar sobre nosotros mismos, somos a la vez el agente y el objeto de la reflexión. Este sentido implícito es, en otras palabras, la evidencia crucial de existir como un sujeto de la propia experiencia que es uno consigo mismo en todo momento. Conviene recordar que, como veíamos al hablar de las redes cerebrales, que la experiencia

⁵³ Estos autores señalan las similitudes entre la vivencia en la esquizofrenia (quizá solo en algunos de los pacientes que la padecen) de la desestructuración de la experiencia del mundo y del propio yo con la “Angst” heideggeriana (la ansiedad de notar la arbitrariedad de cualquier visión de la vida) y con la “Nausea” de Sartre (la experiencia de vivir en un mundo puramente material, sin significados ni propósitos humanos).

subjetiva relativa a nosotros mismos ocupa gran parte o la mayoría de nuestro tiempo en nuestro espacio mental. Se han realizado evaluaciones electrofisiológicas para demostrar algunos mecanismos que pueden estar implicados en esta evidencia pre-reflexiva que distingue contenidos y sensaciones propias y ajenas. Una de ellas es la que se basa en lo que se ha denominado “corollary discharge”, que podemos traducir como descarga consecuyente, y es la señal que envía un área cerebral que inicia una acción a otra que recibe sus consecuencias y que se piensa poder relacionarse con la identificación de los correspondientes actos y sensaciones como propios. No escuchamos nuestra propia voz cuando hablamos salvo que hagamos un esfuerzo muy consciente para lograrlo, porque nuestras áreas motoras vocales “informan” a las auditivas de que lo que van a oír es de producción interna, y por tanto se descarta como fuente de información sobre el mundo exterior (que es lo que son las percepciones). Así, si exploramos con la técnica de los potenciales evocados qué sucede cuando el sujeto habla con unos auriculares puestos que le hacen escuchar su propia voz mientras habla, y lo comparamos con el resultado de escuchar esa misma voz grabada sin hablar, vemos grandes diferencias. La voz grabada evoca una señal cerebral correspondiente a una percepción pura, lo que demuestra que el cerebro está percibiendo, mientras que la voz escuchada mientras el sujeto habla no evoca esa señal. En pacientes con esquizofrenia la diferencia entre la señal evocada por la voz grabada y por la escuchada mientras se habla está disminuida, lo que lleva a pensar que al menos algunos de estos pacientes son neuralmente menos capaces de distinguir lo que está originado desde la propia conciencia y lo que es percibido en ella, pero procede del exterior. Nuestro grupo está evaluando la relación entre la diferencia en los potenciales evocados por ambos paradigmas y las alteraciones de la vivencia de la ipseidad en los pacientes con esquizofrenia. Nuestra idea es que esa discapacidad neurobiológica para distinguir el origen de una percepción puede contribuir a las dificultades más generales en la experiencia de ser el sujeto de los propios actos mentales.

Como se ha propuesto desde la reflexión fenomenológica sobre la esquizofrenia, esta vivencia de la ipseidad natural o normal, puede alterarse de varias formas, que de hecho se aprecian en muchos pacientes que la padecen si se evalúan adecuadamente. Aunque normalmente estas experiencias pueden pasar desapercibidas porque no se suele preguntar por ellas en las entrevistas clínicas habituales, existen instrumentos como la llamada Examination of Abnormal Subjective Experiences (EASE), que permiten evaluarlas y confirman su prevalencia en los pacientes con psicosis.

Las alteraciones de experiencia de la ipseidad se han clasificado en noéticas y noemáticas (Saas and Parnas 2007). No son alteraciones independientes, sino que las primeras pueden facilitar o ser requisitos para las segundas. Las noéticas se refieren a las alteraciones en la constitución de un acto de la conciencia, o, dicho de otro modo, a las alteraciones en la naturaleza de los actos de conciencia mediante los cuales se constituyen los objetos y modos del fluir de la conciencia. Por su parte, alteraciones noemáticas se refieren a las de los objetos constituidos en la conciencia, es decir, de los modos en que los objetos se presentan en la experiencia individual

Entre las alteraciones noéticas propuestas como elementos importantes en la esquizofrenia, la primera es la que se ha denominado hiper-reflexividad. Como su nombre indica, consiste en que los sujetos tienen la necesidad de “reflexionar” excesivamente, en el sentido de que contenidos mentales que normalmente permanecen pre-conscientes, como la posición de nuestros miembros o el proceso de la respiración, irrumpen en la conciencia sin poder evitarlo. Algunos pacientes por ejemplo expresan que tienen que no pueden dejar de darse cuenta de si están inspirando o espirando, o que cada vez que tragan algo, incluyendo saliva, no pueden realizarlo de forma automática ni realizarlo sin pensar en ello de manera consciente. En estas experiencias y otras similares normalmente “habitamos”, no necesitamos reflexionar sobre ellas, ni siquiera aparecen en el campo de nuestra conciencia, pero no es así para algunos pacientes. El sujeto que padece este problema se hace así “hiper-reflexivo” lo que, además de perjudicar los rendimientos cognitivos globales, puede ser una de las bases por las que el paciente extrae conclusiones aberrantes que pueden conducir a algunos de los síntomas como los delirios o alucinaciones.

La segunda alteración noética propuesta por Louis Saas y Joseph Parnas es la “disminución del auto-afecto” (o ipseidad disminuida). Con ello se refieren al “declinar (pasivo o automático) de la experiencia de existir como un sujeto de conciencia vivo y unificado”. No es por tanto equivalente a un problema de “autoestima”, sino que se trata de un déficit básico en la auto-experimentación como sujeto. Es decir, un problema en el sentido de la experimentación del propio sujeto como quien experimenta o es el agente de su propia actividad. Como consecuencia de esa falta de experimentación como sujeto, el paciente se puede desinteresar de lo que le rodea o/y experimentar y expresar una marcada falta de interés o/y afecto por sí mismo y el entorno. Este problema parece lógico que se relacione con los principales síntomas negativos de la esquizofrenia, como la apatía, el aplanamiento afectivo y al anhedonia.

Ambas alteraciones noéticas pueden por tanto distorsionar marcadamente la evidencia implícita pre-reflexiva de la auto-experiencia, lo que a su vez puede subyacer a muchas de las experiencias que llamamos síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia. De hecho, en esta propuesta, esas alteraciones noéticas, cuyos autores reconocen pueden ser aspectos complementarios de un mismo problema subyacente, serían las condiciones para la aparición de los problemas noemáticos

Así pues, las alteraciones noéticas pueden acompañarse de otras en los objetos de la conciencia, por ejemplo, por distorsión del foco de relevancia con que esos objetos emergen del trasfondo que constituye su contexto. A esto se refieren Saas y Parnas como “trastorno del agarre al mundo”, que proponen como la principal alteración noemática (en los objetos constituidos, no en el proceso de constitución de los objetos en la conciencia). Esta alteración también recuerda mucho a la propuesta de la “aberrant salience” en el campo de la psiquiatría más biológica como un elemento fundamental subyacente a los síntomas de la esquizofrenia. En este marco, el paciente atribuiría características con alta relevancia personal a sucesos causales en el entorno,

que llevarían mediante justificaciones más o menos racionales a experimentar síntomas como los delirios.

Además, o quizá como manera alternativa de describir lo mismo, poseemos también una “evidencia natural” sobre la integración de los objetos que nos rodean y las relaciones que se establecen entre ellos en el mundo. No necesitamos reflexionar sobre la certeza que tenemos de que las cosas que nos rodean y sus relaciones son reales y evidentes por sí mismas, de forma que somos capaces de tener una representación fiable y obvia por sí misma del mundo y de nuestra inserción en el mismo. Para ello es probablemente necesario que los sustratos cerebrales que representan sus aspectos presentes y pasados (y su proyección al futuro), así como los cognitivos y emocionales funciones de manera suficientemente integrada con aquellos en los que se basa la representación de nosotros mismos (en buena parte relacionados con la red cerebral “de modo predeterminado”). Podemos imaginar que si los mecanismos de coordinación neural que capacitan a nuestro cerebro para formar las asambleas sinápticas transitorias que subyacen las representaciones mentales funcionan mal, es previsible que estas experiencias fenomenológicas de la vivencia natural del Yo asimismo se alteren. Wolfgang Blankenburg describe como elemento esencial en la esquizofrenia la pérdida de la “captura del mundo” inmediata mediante el sentido común (la “evidencia natural”), que se acompaña por la exagerada conciencia de lo que normalmente se da por hecho (dicho de otra forma, de aquello en que habitamos sin pensarlo conscientemente). Como también se ha mencionado antes, este déficit, la dificultad para percibir el mundo bajo la luz de la evidencia natural, tiene bastante sentido bajo el prisma de la dificultad para integrar presencias y ausencias de los objetos. Desde el punto de vista de la neurociencia, puede especularse con que esta alteración fenomenológica puede relacionarse con la mencionada discapacidad para generar las asambleas neurales o sinápticas que subyacen los actos mentales.

Sin embargo, son muy escasas las investigaciones hasta la fecha sobre las bases cerebrales de las experiencias descritas en los párrafos anteriores y relacionadas con la experiencia del Yo. Se han realizado algunas propuestas teóricas en este sentido, como la del isomorfismo indicativo de Francisco Varela (Varela 1996). Esta propuesta alude a la identificación preliminar de correlaciones estables entre parámetros en ambos lados de la ecuación cerebro-mente. Es decir, a la identificación de fenómenos mentales y parámetros cerebrales que se desarrollarían a la vez. Aunque correlación no implica causalidad, la identificación de tales invariantes sería un paso valioso en la dirección de comprender los sustratos cerebrales de la actividad subjetiva. En este sentido, “isomorfismo indicativo” sugiere la participación preferente de ciertos dominios o funciones neurales en las experiencias subjetivas, si bien los datos posteriores apuntan más bien a una implicación distribuida y cambiante en el tiempo de muchas regiones cerebrales en la experiencia subjetiva (Dehaene and Changeux 2011). En este trabajo se comparan los correlatos de la percepción subliminal de un estímulo, que activa el área de percepción visual, con los de la percepción consciente del mismo estímulo, que activa además de la visual áreas más extensas de la corteza.

Lo cierto es que la descripción fenomenológica de la esquizofrenia como se ha enunciado parece más coherente con una alteración global del funcionamiento que con la de una región o propiedad determinada del cerebro.

En relación con la esquizofrenia, y que conozcamos, apenas hay publicado un trabajo hasta la fecha, realizado por nuestro propio grupo sobre la relación entre las experiencias anormales del self y las alteraciones cerebrales (Hernández-García, Martín-Gómez et al. 2020). Este trabajo va en la línea de la búsqueda del isomorfismo indicativo propuesto por Francisco Varela. Por tanto, es una evaluación correlativa, de la que no pueden extraerse inferencias causales. No obstante, nuestro punto de partida no era buscar alteraciones focales con relación a esas experiencias, sino la relación de éstas con patrones globales de actividad cerebral. Nuestra idea en esta investigación era, más en concreto, comprobar la hipótesis de que el déficit de actividad inhibitoria (que, recordemos una vez más, es esencial para la selección adecuada de asambleas sinápticas transitorias), podría aumentar la frecuencia de experiencias fenomenológicas anormales en los pacientes con esquizofrenia. Para ello utilizamos registros de electroencefalografía sobre los que aplicamos procedimientos derivados de la teoría de grafos, entre ellos la medida de “densidad” (o “connectivity strength”) que evalúa la sincronización media entre todos los sensores del registro. Cuanto menor sea la actividad inhibitoria cortical es de esperar una mayor sincronía global, ya que la mayor parte de las conexiones corticales son excitatorias y por tanto activan a otras neuronas con las que se conectan, que así se sincronizan.

Lo que encontramos fue que, conforme a la hipótesis, la intensidad de las experiencias fenomenológicas anormales valoradas con un instrumento psicológico denominado IPASE (Inventory of Psychotic-Like Anomalous Self Experiences) se correlacionaba directamente con la densidad de la sincronía entre sensores del EEG. Ese hallazgo es por tanto coherente con la idea de que una hiperactivación cerebral puede relacionarse con la intensidad de las experiencias anormales del Yo, pudiendo pensarse que esa relación pudiera mediar por la interferencia de esa hiperactivación en la selección de las asambleas sinápticas que subyacen a la representación y síntesis de los contenidos mentales.

Ese instrumento (Cicero, Neis et al. 2017) consiste en 57 afirmaciones sobre las que el sujeto debe responder con su grado de acuerdo en una escala de 1 (completamente en desacuerdo) a 5 (completamente de acuerdo) (Cicero, Klaunig et al. 2016). Incluye cinco subescalas. La primera, “cognición”, incluye ítems relacionados con dificultades en el proceso del pensamiento, como la interferencia mental. Así, dos afirmaciones en esta subescala son “Siento que otra persona genera mis pensamientos” y “Siento como si mis pensamientos no fueran míos”. La segunda subescala se denomina Autociencia y Presencia y contiene ítems relacionados con experiencia de una pérdida de la identidad básica y de pérdida de conexión con el mundo. Dos ejemplos de ítems en esta subescala son “Siento como si ya no tuviera una identidad” y “Me siento como si no supiera quien soy”. La tercera, “conciencia” trata sobre los

trastornos en la experiencia del tiempo y en la intencionalidad (en sentido fenomenológico, como la dificultad para distinguir la imaginación de la realidad. Dos ejemplos de ítem son “Me ocurre que no estoy seguro/a de si he dicho algo en voz alta o simplemente lo he pensado” y “Tengo dificultades para decidir si estoy viviendo algo o simplemente imaginándomelo”. La cuarta, Somatización, valora alteraciones en la experiencia corporal, como notar que la forma del cuerpo cambia o sensaciones de no estar física o psíquicamente presente dentro del propio cuerpo. Por ejemplo “A veces siento que mis piernas, brazos, u otras partes de mi cuerpo no son realmente míos” o “Frecuentemente me miro en el espejo para ver si he cambiado”. La última subescala, Demarcación/Transistivismo incluye ítems relacionados con la experiencia de la desintegración de los límites entre el self y el mundo o la sensación de inexistencia de uno mismo, como “Siento que en verdad no estoy presente en este mundo” o “Me pregunto si realmente existo” (Cicero, Neis et al. 2017)⁵⁴.

La relación directa entre hiperactividad conectiva e intensidad de las experiencias anormales del Yo apoya la idea de que un defecto en la actividad inhibitoria puede incrementar el riesgo de presentar tales experiencias anómalas. Quizá sea bueno destacar que en una investigación anterior observamos que el exceso de densidad conectiva se encontraba aumentado en los pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos y con pacientes bipolares, y que cuanto mayor sea su intensidad peor era su rendimiento cognitivo (Cea-Canas, Gomez-Pilar et al. 2020). Ese incremento de actividad no era debido al tratamiento de los pacientes. Nuestra conclusión en el estudio que realizamos con actividad cerebral y experiencias anormales del Yo apunta en la dirección que una alteración global de la función cerebral, quizá mediada por un déficit de la trasmisión inhibitoria, puede interferir en la síntesis de un sentido estable del Yo. De esta manera, pueden emerger, al menos en los pacientes en quienes esa alteración fuera relevante, diferentes fenómenos como los descritos en párrafos anteriores.

En conjunto, la relación de estas experiencias con un cerebro caracterizado por una hiper-conectividad funcional basal puede estar denotando una capacidad disminuida para modular constantemente su actividad como es requerido para formar y disolver las asambleas neurales requeridas para experimentar el Yo como lo hacemos normalmente. Esta idea tiene además la ventaja de responder bien a la observación de que los pacientes con esquizofrenia no experimentan de un modo constante sus síntomas, lo que en ese modelo puede explicarse porque una mayor o menor carga de actividad neural requerida por las circunstancias cambiantes puede desequilibrar

⁵⁴ Existen otros instrumentos cuyo objetivo es valorar las experiencias subjetivas alteradas relacionadas con la vivencia del Yo en los pacientes con esquizofrenia y otras psicosis. Uno de los más importantes tiene que ver con la evaluación de los denominados síntomas básicos, que incluyen anomalías en el pensamiento, afecto y experiencia corporal, que en muchos casos aparecen en la conciencia en lugar de ser experimentados de manera implícita Klosterkötter, J. (1992). "The meaning of basic symptoms for the development of schizophrenic psychoses." *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 1: 30-41..

temporalmente la síntesis de esas asambleas neurales. La construcción del Yo es un proceso constante, continuo y probablemente costoso en términos cerebrales, cuya complejidad le hace vulnerable a pequeños desequilibrios que interactúan con las demandas del entorno. Y además estas vulnerabilidades, gracias también a esa complejidad, resultarían en un perfil muy diferente de expresiones entre quienes las poseyeran, tanto en relación con las propias vulnerabilidades como a las fortalezas que pudieran compensarlas en las personas que las portasen.⁵⁵

Seguramente es necesario continuar la investigación en este sentido con técnicas que permitan valorar más directamente la transmisión inhibitoria en el cerebro de los pacientes, como la espectroscopia por resonancia magnética o la estimulación magnética transcranial. Se podría así intentar comprobar si efectivamente hay una relación entre una hipoactivación inhibitoria (o lo que es equivalente, una hiperactivación excitatoria) y un cierto perfil de síntomas, en este caso un exceso de experiencias anormales del Yo. Estas experiencias pueden constituir uno de los fundamentos para la aparición de los síntomas que sufren los pacientes con esquizofrenia y probablemente con otros tipos de psicosis, y podrían diseñarse intervenciones psicoterapéuticas para su alivio. Un método similar ya se ha propuesto para abordar las alteraciones fenomenológicas de este tipo (Stanghellini 2019).

4.4 Conexiones estructurales

Las regiones del cerebro están conectadas entre sí mediante los axones de las neuronas que se proyectan de unas a otras de estas células. Aunque no hay que entender tales regiones como áreas completamente delimitadas, pues sería difícil (por no decir imposible) saber qué neuronas pertenecen a unas u otras, es útil aceptar globalmente una cierta segregación de esas áreas para comprender el papel integrador de las conexiones entre ellas y el posible rol de las alteraciones de estas conexiones en algunos trastornos mentales (o en algunas personas con determinados trastornos mentales). Se han realizado muchas propuestas para definir la organización de la corteza cerebral en áreas que poseyeran un significado anatómico y al menos en cierto grado funcional, como la de Brodmann, con 47 áreas definidas en base a la tinción

⁵⁵ En otro trabajo, pendiente todavía de publicación, estudiamos la relación de las experiencias anormales del Yo con el rendimiento cognitivo general (memoria verbal y operativa, velocidad motora y de ejecución, fluidez verbal y resolución de problemas). La idea es valorar si alguna de estas funciones cognitivas, con correlatos cerebrales diferentes, tiene una mayor relación con esas experiencias anormales. Encontramos que las experiencias anormales en las subescalas de autoconciencia y somatización se relacionaban inversamente con la velocidad motora, y la de conciencia con la resolución de problemas. Este tipo de resultados, si se replicase, podría apuntar a un papel de la alteración de los ganglios de la base que se ha descrito en algunos, pero no en todos, los pacientes con esquizofrenia Molina, V., J. A. Hernandez, et al. (2010). "Subcortical and cortical gray matter differences between Kraepelinian and non-Kraepelinian schizophrenia patients identified using voxel-based morphometry." *Psychiatry Res* **184**(1): 16-22., en las experiencias anómalas del Yo.

de Nissl por Korbinian Brodmann en 1909, que garantiza una cierta conectividad intra-área y permite suponer una función para la misma. Sin embargo, la realidad funcional es como ya se ha dicho bastante menos segregada de lo que permite suponer este atlas de regiones corticales.

Las neuronas de la corteza cerebral y de otras regiones cerebrales vitales, como el tálamo o los ganglios de la base (núcleos pálido, putamen y caudado) pueden proyectarse mediante sus axones sobre neuronas cercanas, o en cambio hacerlo a larga distancia, proyectando sus axones sobre neuronas situadas en regiones distantes. Las conexiones del primer tipo contribuyen a la creación de clústeres o racimos locales, y por tato a su especialización. Las del segundo tipo, en cambio, contribuyen más a la integración de la actividad de regiones distantes, es decir, a la funcionalidad global e integrada del cerebro. Esto es algo que podemos estudiar en el sujeto vivo utilizando la resonancia magnética y los procedimientos matemáticos derivados de la teoría de grafos.

Los axones de las neuronas que se proyectan a otras áreas lo hacen envueltos por una cobertura de mielina, formadas por los oligodendrocitos. Esa vaina de mielina que mejora mucho la velocidad de la conducción del impulso nervioso, resultando en una enorme mejora de la velocidad de conducción de esos axones. La mielina no solamente aísla a los axones a la manera que lo hacen los plásticos que recubre el cobre en los cables eléctricos, sino que tiene propiedades que determinan que, mediante la denominada “conexión saltatoria”, se acelere más aun la velocidad de transmisión nerviosa.

En la infancia y la adolescencia, e incluso al principio de la edad adulta, las vainas de mielina van madurando progresivamente, de tal manera que las conexiones entre áreas cerebrales se hacen más eficientes con el paso del tiempo. Se estima que el proceso de maduración de la mielina en estas conexiones continúa hasta la cuarta década de la vida (en torno a los 30 años), siendo más tardía su finalización en las regiones prefrontales del cerebro. Estas regiones tienen un papel especialmente marcado en la planificación de las conductas, por lo que la falta de una mielinización completa de sus conexiones en la adolescencia probablemente se relaciona con la relativa impulsividad de la conducta adolescente.

Sabemos pues que las conexiones estructurales en el cerebro humano van madurando a lo largo de las primeras décadas de nuestra vida, y que podemos seguir su maduración con las modernas aplicaciones de las técnicas de neuroimagen. Por ejemplo, podemos analizar en vivo las características de las conexiones estructurales entre áreas cerebrales valorando las propiedades de las vías de materia blanca que las unen. Para hacerlo, una técnica derivada de la resonancia magnética, la imagen de tensores de difusión (DTI, en el acrónimo habitual) permite valorar el grado de difusión del agua en todas las direcciones en cada punto de la materia blanca. Si la cobertura de mielina es de más “calidad” la difusión del agua será más probable en la dirección del axón (pues la mielina que lo recubre dificulta su difusión en otras direcciones). Por tanto, el agua tendrá una difusión anisótropa (diferente en las distintas direcciones

del espacio), en mayor medida cuanto mejor sea el recubrimiento de mielina. Si no hubiera mielina, la difusión del agua sería más isotropa (más similar en todas las direcciones), al igual que sucede si depositamos una gota de tina en un pañuelo de papel. La imagen de tensores de difusión permite valorar esa diferencia de dirección de la difusión del agua en cada volumen cerebral por medio del parámetro denominado anisotropía fraccional. Cuanto mayor es la anisotropía fraccional en una región, mejor es allí la calidad de la envoltura de mielina y por tanto las conexiones entre las áreas correspondientes se hacen con más rapidez.

Los estudios usando DTI para valorar la conectividad estructural a lo largo de las etapas vitales han demostrado una maduración más tardía de la materia blanca en la región frontal (y, por tanto, de sus conexiones con otras regiones). La maduración de la materia blanca con la edad se ha mostrado relacionada con el desarrollo cognitivo: por ejemplo, la maduración de las conexiones entre las cortezas parietal y frontal con la mejora del rendimiento en la memoria operativa, y la maduración de las conexiones entre la corteza frontal y el núcleo estriado con la capacidad para ejercer un control inhibitorio de la conducta (es decir, de inhibir una respuesta a pesar de tener una tendencia o impulso a realizarla). Como veremos a continuación, pueden existir alteraciones de la conectividad frontal (demostradas con DTI) en pacientes con esquizofrenia, en los que como también existen alteraciones cognitivas de este tipo. Es una hipótesis interesante valorar si puede haber un grupo de pacientes caracterizado por alteraciones conectivas y déficit cognitivos. Nuestro grupo de hecho ha descrito recientemente que un grupo de pacientes con esquizofrenia estaría primariamente caracterizado por un adelgazamiento de la corteza cerebral, que mostraba como propiedades una disminución de la anisotropía fraccional de las conexiones de la corteza prefrontal y marcadas alteraciones neuropsicológicas asociadas (Planchuelo-Gomez, Lubeiro et al. 2020). Este grupo se diferenciaba de otros pacientes en los que esas tres características estaban ausentes. De nuevo aparecen patrones diferentes en el perfil de alteraciones biológicas asociadas a distintas presentaciones clínicas, sugiriendo la coexistencia de distintas enfermedades dentro de lo que llamamos esquizofrenia.

4.4.1 Alteraciones conectivas estructurales en las psicosis

Considerados globalmente, los pacientes con esquizofrenia muestran alteraciones de las conexiones estructurales (es decir, de las conexiones “físicas”, basadas en la existencia de axones mielinizados) entre regiones cerebrales conectadas entre sí. A esto se le ha venido en denominar desconectividad, y es una alteración que está apoyada por los meta-análisis realizados sobre los resultados de estudios individuales sobre la anisotropía fraccional en los tractos de materia blanca cerebrales (Patel, Mahon et al. 2011; Schmittdiel, Dyer et al. 2014). Más en concreto, se han encontrado déficits de anisotropía fraccional en la parte anterior de la cápsula interna, que incluye fibras que conectan el tálamo y la corteza frontal (Buchsbaum, Schoenkecht et al. 2006; Mamah, Conturo et al. 2010; Rosenberger, Nestor et al. 2012). Utilizando un

modelo matemático sofisticado, aunque proclive a dar resultados difíciles de entender, llamado “dynamic causal modelling” y valores de anisotropía fraccional and FA, se describió en la esquizofrenia una alteración conectiva de esta tipo entre la corteza prefrontal, el tálamo y la corteza del cíngulo anterior en pacientes crónicos con esquizofrenia (Sanderson, Wetzler et al. 1992). Otro meta-análisis describió valores disminuidos de anisotropía fraccional en la radiación talámica, el cíngulo y el fórnix (Bora, Fornito et al. 2011).

Nuestro grupo consideró especialmente relevante evaluar la conectividad estructural de la región prefrontal, pues se han encontrado muchas alteraciones a este nivel en la esquizofrenia y es un área particularmente importante por sus características asociativas para las funciones mentales superiores. Para ello usamos medias de anisotropía fraccional para evaluar tanto la cantidad de haces de materia blanca que conectaban esta región con otras relevantes como la anisotropía fraccional en esas conexiones, como medida de su calidad. Encontramos que esta anisotropía estaba disminuida en las conexiones que conectaban la corteza prefrontal con el núcleo caudado, el tálamo y el cíngulo anterior (Molina, Lubeiro et al. 2017). Esta disminución de la anisotropía no se explicaba por las dosis de tratamiento recibido, pero sí se asociaba a la duración de la enfermedad, lo que podría sugerir que fuese un efecto del desarrollo de esta, más que un efecto tóxico del tratamiento recibido. Este dato sugiere por tanto una alteración de la conexión estructural entre la región prefrontal y otras regiones corticales relevantes en las formas crónicas de esquizofrenia.

Este tipo de estudios se basaba en la cuantificación de la anisotropía en regiones anatómicas. Una aproximación alternativa al problema de la conectividad estructural es valorar sus características globales usando medidas derivadas de la teoría de grafos. En este caso, los nodos son las regiones cerebrales y los vínculos entre ellas las vías e materia blanca, cuya calidad se mide con la anisotropía fraccional. Los estudios que se han realizado de esta manera, han mostrado un patrón conectivo coherente con una menor capacidad de integración global, pues el parámetro “Longitud de camino” se encontraba elevado en los pacientes con esquizofrenia (van den Heuvel et al., 2010), que asimismo mostraban una menor estructura de “Mundo pequeño” (Suo et al., 2018).

Como siempre, estos estudios sobre la conectividad estructural se han realizado con la asunción implícita de que los hallazgos correspondientes caracterizarían al grupo que hoy denominamos como “esquizofrenia”. Para ello, una de las necesarias comprobaciones sería evaluar su especificidad, es decir, el grado en que las alteraciones conectivas estuvieran o no presentes en trastornos similares, como el bipolar. En este sentido son especialmente interesantes las medidas derivadas de la aplicación de la teoría de grafos a la conectividad, pues permiten tener una visión global de la conectividad cerebral. En el trastorno bipolar, una menor agrupación local (“coeficiente de agrupamiento”) y mayor “longitud de camino” se han descrito en comparación con sujetos sanos (Leow, Ajilore et al. 2013)(Leow, Ajilore et al. 2013)(Leow, Ajilore et al. 2013). Sin embargo, la única comparación directa de la conectividad

global de la que tengo noticia entre pacientes con ambos problemas (esquizofrenia y trastorno bipolar) fue realizada recientemente por nuestro grupo (Cea-Canas, de Luis et al. 2019). Los resultados revelaron que la conectividad estructural estaba alterada en ambos grupos de manera similar, en tanto ambos mostraban índices menores que los controles sanos de tipo “Mundo pequeño”, explicados sobre todo por un aumento de la longitud de camino, algo coherente con los resultados antes citados. Ambos grupos mostraban también una disminución de la densidad conectiva global entre regiones, mostrando por tanto en conjunto un cerebro menos conectado e integrado que el de los sujetos sanos. Es interesante señalar que en ambos grupos de pacientes no encontramos relación entre el tratamiento que recibían los pacientes⁵⁶ y sus alteraciones conectivas, aunque sí con la duración de la enfermedad. Esto sugeriría que es la evolución de la enfermedad y no el tratamiento recibido la que deterioraría esa conectividad estructural. En los pacientes con esquizofrenia, cuanto mayores eran los índices de “mundo pequeño” mejores eran los rendimientos cognitivos en pruebas que especialmente activan la región prefrontal en conjunto con otras distribuidas en otras regiones como las de resolución de problemas que valoran el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin o el de la Torre de Londres así como en los tests de cognición social. Parecería así que la menor conectividad de la región prefrontal dificultaría la armonización de la actividad de las regiones implicadas en tareas complejas y por tanto el desarrollo de éstas. Al menos, en un grupo relevante de casos con esquizofrenia. En los pacientes con trastorno bipolar estas relaciones no se encontraban sugiriendo que las consecuencias de la disrupción de la arquitectura cognitiva fuesen mayores en la esquizofrenia. Esto a su vez parece coherente con los resultados de un estudio que muestra una mayor afectación en la esquizofrenia de los nodos más centrales (con más conexiones) en la red cerebral, mediante una medida denominada centralidad (“betweenness centrality”) (van den Heuvel et al., 2010).

Resulta especialmente interesante considerar como la maduración de las conexiones entre regiones relevantes se asocia al desarrollo de unas capacidades cognitivas especiales, las de la denominada cognición social, particularmente afectada en las enfermedades mentales graves. Bajo este nombre englobamos las habilidades que se requieren para desenvolverse adecuadamente en las interacciones sociales y personales. Por ejemplo, entender razonablemente bien las intenciones ajenas interpretando pistas verbales y no verbales (como los gestos, la mirada o la postura corporal). O expresar de manera proporcionada y adecuada al entorno o al momento las propias emociones, e interesarse por las ajenas. Este tipo de cognición es fundamental en la vida adulta. Este tipo de capacidades pueden estar especialmente alteradas en pacientes con esquizofrenia y otros tipos de psicosis, (Savla, Vella et al. 2013), incluso en

⁵⁶ No había relación de la dosis de tratamiento y la cantidad de déficit de anisotropía que presentaban los pacientes. Además, los pacientes con trastorno bipolar que recibían antipsicóticos no tenían diferencias en ese parámetro respecto los que no los recibían.

estados anteriores a las manifestaciones de los primeros síntomas (Lee, Hong et al. 2015), en primeros episodios de psicosis (Szmulewicz, Lomastro et al. 2019) y en pacientes estables eutímicos (Tatay-Manteiga, Correa-Ghisays et al. 2018) bipolares. Nuestro grupo ha descrito recientemente que la estructura global de la red conectiva en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar predecía el déficit en esta área cognitiva: cuanto más se acercaba a una estructura en “mundo pequeño” (Small World, SW), mejor era la capacidad cognitiva en esta dimensión social (Alvarez-Astorga, Sotelo et al. 2019)⁵⁷.

En este contexto, hay evidencias procedentes de estudios post-mortem y de estudios en adolescentes sanos evaluados con DTI que apoyan que la maduración de las conexiones, particularmente de la región superior del lóbulo temporal, es esencial para el desarrollo de la cognición social. Es interesante que en esta región se localicen áreas que se han encontrado implicadas en el procesamiento de estímulos comunicativos no verbales esenciales para la comunicación social como los movimientos de los ojos o de la boca, de las manos o del cuerpo en general. Por otro lado, el área temporal superior tiene marcadas conexiones con la amígdala. Este es un pequeño núcleo situado en el interior del lóbulo temporal y que tiene una relevancia determinante en el procesamiento emocional, y por tanto en la atribución de valor subjetivo a las situaciones que vivimos. Las interacciones entre la amígdala y la región temporal superior parecen esenciales para discriminar las expresiones faciales y, en general, para atribuir relevancia adecuada a los estímulos sociales más sobresalientes en un momento dado. Subrayando la importancia de esta conexión en la adolescencia, se ha encontrado que la capacidad cuantitativa y cualitativa de manejo de información relativa a expresiones faciales sigue mejorando durante la adolescencia (ya lo había hecho en la infancia), en paralelo a la maduración de las conexiones entre la amígdala y la región temporal superior.

⁵⁷ En ese mismo trabajo describimos la posibilidad de mejorar las capacidades de la cognición social, al menos en algunos pacientes, mediante una técnica psicoterapéutica denominada entrenamiento metacognitivo, que empleamos en la práctica clínica habitual en el Hospital de Día psiquiátrico que coordino actualmente. Esta técnica se compone de algunos módulos que sirven para que los pacientes puedan analizar algunos errores cognitivos frecuentes en los síndromes psicóticos, como la extracción precipitada de conclusiones. En ese trabajo demostramos que un peor rendimiento en tareas relacionadas con cognición social se asociaba a un mayor beneficio con la aplicación del entrenamiento metacognitivo. Esto es una buena noticia, pues es frecuente que implícitamente se consideren esos déficits como imposibles de abordar. No encontramos sin embargo una relación entre la estructura conectiva cerebral y la respuesta a esta técnica.

5. El modelo médico

El modelo médico aplicado a la psiquiatría consiste, ni más ni menos, en emplear el método científico para entender, clasificar, diagnosticar y tratar mejor las enfermedades mentales. Por lo tanto, se pretende de este modelo exactamente lo mismo que en cualquier otro campo de la Medicina. No desprecia fuente alguna de conocimiento, pero siempre exige que se comprueben los conocimientos derivados de cualquiera de esas fuentes antes de considerarlos certezas en grado suficiente para aplicarlos en el terreno de la enfermedad mental. Esta comprobación debe realizarse siguiendo un método que incluye la formulación de una hipótesis, su verificación y el control de las posibles fuentes de error y sesgos de interpretación, de la forma más rigurosa posible. Tratándose en muchos casos de asuntos que afectan la subjetividad, puede que esa comprobación no sea siempre fácil, pero tampoco es imposible. El modelo médico así entendido no menoscaba la posibilidad de experimentar la necesaria empatía con las personas que sufren problemas mentales, pero alerta de la posible confusión entre las impresiones generales más o menos bien intencionadas sobre lo que es cierto o lo que es útil con la evidencia fiable de que sea efectivamente así. La psiquiatría como rama de la Medicina no tiene por qué ser reduccionista, pese a que algunos, o muchos, psiquiatras coyunturalmente lo sean o practiquen la especialidad de esa manera.

Conviene recordar en este punto que la tarea fundamental de toda especialidad médica es el diagnóstico, sobre el que pueden basarse el pronóstico y las medidas terapéuticas de cualquier tipo. Para llevar a cabo este procedimiento general utiliza-

mos el conocimiento que hemos adquirido con otros pacientes para obtener una información útil, o incluso clave, para la persona que necesita nuestra ayuda en un momento dado. Si no fuera así, nos veríamos abocados a renunciar al conocimiento previo que tan necesario es para tratar de aliviar el sufrimiento de todo nuevo sujeto que solicitase nuestra ayuda. Por tanto, es verdad en cierto modo que reducimos a esta persona transitoriamente al hacer abstracción de todo lo que el conocimiento adquirido válidamente nos dice qué no es importante, o lo es en escasa medida, para saber qué tratamiento puede ser mejor para ella, qué evolución podemos esperar del proceso que le aqueja o cualquier otra información relevante sobre éste.

Esta reducción no significa sin embargo que, en la Medicina en general ni en la psiquiatría en particular, se dejen de tomar en consideración otros aspectos menos directamente relacionados con el proceso que se está diagnosticando. Independientemente de cuál sea el diagnóstico principal, en todas las ramas de la Medicina, en cualquier formulación diagnóstica y terapéutica siempre se consideran de una manera formal o más informal muchos de estos aspectos menos importantes para el diagnóstico, pero mucho para la persona. No son cosas incompatibles, desde luego. Por ejemplo, se examinan las fortalezas y debilidades físicas y mentales de cualquier paciente, se tienen en consideración sus derechos como persona y en muchos casos también se consideran las características de su entorno. Esto es algo que obviamente también hacemos cada día y con cada paciente en nuestra especialidad: nuestros diagnósticos deben ayudarnos a no depender solamente de la información que podamos obtener directamente de un paciente determinado para saber cómo ayudarlo mejor. Ciertamente, esto no supone un menoscabo de la relevancia de la información individual que nos proporcione esa persona: antes bien, siendo la función del cerebro básicamente relacional y muy especialmente interpersonal, la historia biográfica y el contexto interpersonal adquieren en Psiquiatría una importancia mayor aun que en otras ramas de la Medicina.

Es por ello que, en la práctica asistencial diaria, la historia clínica psiquiátrica es una herramienta con una importancia relativa mayor que en otros campos, y que en las tareas de investigación psiquiátrica también nos valemos de muchos datos clave de tipo biográfico, incluidos en la historia clínica individual. Entre estos datos útiles en la práctica clínica y la investigación podemos citar el nivel de estudios, las características familiares, el lugar de residencia, el nivel económico o la experiencia de haber sufrido maltrato en épocas tempranas de la vida, entre muchos otros. La investigación biológica en psiquiatría considera todos estos aspectos para tratar mediante el método científico de desentrañar su importancia relativa, lo que implica sin duda grandes dificultades. Así, este tipo de investigación toma en consideración las interacciones entre el genoma y el entorno a través del conocimiento de los mecanismos epigenéticos, de los que hablaremos más en detalle, y las del desarrollo cerebral con la experiencia de la privación emocional y el maltrato tempranos, y por tanto se interesa por ese entorno y por este tipo de experiencias muy desfavorables en la vida de una persona. Pero nunca lo hace de manera acrítica, pues sabemos que la memoria

falsa y reprime, muchas veces sin que nos demos cuenta de las distorsiones que se producen en nuestros recuerdos.

Así pues, al contrario de lo que se propone por las autodenominadas corrientes post-psiquiátricas, la psiquiatría biomédica no tiene por qué “*reducir los síntomas a alteraciones cerebrales*” ni “*trata de dar cuenta de la complejidad del sujeto mediante una reducción ontológica desde un nivel cualitativamente superior que tiene que ver con todo lo humano (valores, deseos, significados y creencias) a las interacciones entre las neuronas*” (Ortiz-Lobo 2018). Un modelo realmente científico entiende el cerebro como el órgano que permite la relación de un ser, el humano, con el entorno que ha creado, que en gran medida es relacional, intersubjetivo y repleto de símbolos. Es decir, en nuestro medio son literalmente vitales para nosotros las relaciones con otras personas, sean amorosas, amistosas, familiares o laborales; es un medio en que estamos constantemente interpretando los significados que para los demás tienen gestos, objetos y palabras; y en el que nos ponemos de acuerdo en prácticas y creencias que simbolizan y expresan aspectos esenciales para nuestra vida. Por tanto ¿cómo puede entenderse realmente la psiquiatría sin considerar estos aspectos? Pero también es tan cierto, si no más, que no puede entenderse realmente el objeto de la psiquiatría sin asumir que en muchos casos el funcionamiento alterado del cerebro, primariamente o en relación con eventos externos, es una causa principal en las manifestaciones de la enfermedad mental. No podemos ignorar las alteraciones neuropsicológicas, neurológicas o estructurales y funcionales cerebrales que presentan muchos pacientes con esquizofrenia, por ejemplo, y que no tienen relación con el tratamiento recibido ni con otros factores de confusión.

El modelo médico trata de mejorar la asistencia a los pacientes que padecen trastornos mentales sin despreciar de antemano medio alguno: solo se requiere que demuestren adecuadamente (mediante el método científico) su seguridad y eficacia. Dicho con otras palabras, del mismo modo que la alimentación es un elemento clave en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares o endocrinológicas, en el caso de la psiquiatría los elementos terapéuticos psicológicos no farmacológicos, como las medidas psicoterapéuticas o rehabilitadoras, también lo son. Esto es así incluso para las enfermedades en las que la respuesta al tratamiento biológico es mayor o más necesaria, como es el caso del síndrome al que hoy llamamos esquizofrenia. Las industrias farmacéuticas pueden haber adquirido un papel excesivamente protagonista en el contexto de una ampliación claramente excesiva de los límites de los trastornos mentales que llegan a incluir el sufrimiento cotidiano en la categoría de trastornos⁵⁸,

⁵⁸ Esto no significa que el sufrimiento cotidiano no merezca ser aliviado, incluso con fármacos u otro tipo de terapéuticas psiquiátricas, si es intenso y la persona que lo sufre desea recibir tal clase de alivio. Este es un asunto diferente a entender como enfermedad a cualquier situación que hace sufrir, pues la inclusión excesiva puede dificultar la identificación de las causas y los procesos subyacentes a lo que podemos denominar enfermedad mental.

pero no son quienes generan ni pueden generar el auténtico conocimiento psiquiátrico. Esas compañías farmacéuticas pueden aprovechar las definiciones actuales de esos trastornos para promocionar sus beneficios, por medios más honestos (la creación de herramientas terapéuticas más seguras o/y eficaces) o menos honestos (la promoción de investigaciones directa o indirectamente fraudulentas, o formas de soborno más o menos encubiertas). Sin embargo, en última instancia la definición de qué es susceptible de tratarse o de no tratarse con fármacos o con cualquier otro medio depende del resultado del conocimiento clínico sustanciado por la investigación rigurosa y honesta. Y claro está, la aplicación clínica en cada caso de los diagnósticos y tratamientos psiquiátricos también depende del conocimiento de quien los aplica y de su honestidad, que en el caso de los psiquiatras suele ser bastante alta.

Otro asunto importante en el modelo médico es el de la validez de los diagnósticos actuales, en el sentido de hasta qué punto reflejan realidades existentes en la naturaleza. Pero aquí es donde el modelo médico, es decir, la aplicación del método científico para dilucidar lo existente en un cuadro clínico, incluyendo sus sustratos, puede ayudar a perfeccionar lo conocido como hace la ciencia: tratando de acercarse a lo que es cierto, pero siendo consciente de que siempre pueden aparecer, y suelen aparecer, nuevos datos que obligan a perfeccionar el paradigma existente. Vamos acercándonos a la verdad, pero seguramente nunca la alcanzamos de manera completa. Al tratar de aplicar el modelo médico a la enfermedad mental es preciso ser muy conscientes de las dificultades que en todas las ramas de la ciencia se dan para “cambiar el paradigma”, en el sentido utilizado por Thomas Kuhn. Pese a estas dificultades, uno puede ser razonablemente optimista en cuanto a la posibilidad de que la comunidad psiquiátrica llegue a acuerdos sobre bases sólidas en cuanto a la naturaleza de los trastornos mentales, acuerdos que solo puede proporcionar un método científico no reduccionista. Si bien es cierto que en algunos casos será posible esperar a lo que predecía la visión más pesimista de Max Planck, cuando afirmaba que el paradigma en una ciencia no cambia cuando los científicos cambian de parecer, sino cuando mueren los que lo defienden entre estos.

En este contexto, voy a tratar de la posible existencia de nuevos modos de definir la enfermedad mental grave basados en criterios más objetivos, y que supondrían un reenfoque de su conocimiento y quizá del modo de abordarlos, como ya se propuso en un artículo publicado hace unos años (Molina and Blanco 2013). Trataré en particular del papel potencial de la epigenética, como eslabón clave en la interacción entre el cerebro y el entorno, tan importante en psiquiatría.

5.1 Enfermedades dentro de los síndromes

La esquizofrenia se diagnostica, como el resto de los trastornos mentales, por la presencia en una persona de ciertos síntomas o signos, durante un tiempo mínimo y de manera que produzcan una alteración o interferencia suficientemente grave en su vida. Se requieren para el diagnóstico de cualquiera de los trastornos mentales,

incluida la esquizofrenia, la presencia de algunos de esos síntomas o signos incluidos en una lista más amplia. De esta manera, utilizando los criterios DSM-5 en la actualidad podemos realizar el diagnóstico de esquizofrenia con 368 combinaciones de síntomas y modos de evolución en el tiempo. Hay 368 maneras distintas de recibir el diagnóstico de esquizofrenia, lo que, al menos para mí, parece excesivo. Es más, algunas de esas combinaciones no comparten ningún síntoma o signo con otras.

Esta heterogeneidad ha dado pie a que varios grupos de investigación traten de encontrar agrupaciones más homogéneas dentro de este síndrome que pudieran servir para hacer una clasificación más válida de los pacientes que reciben el diagnóstico de esquizofrenia y de otros trastornos relacionados. Una aproximación al problema es emplear, además de los síntomas y signos incluidos en los criterios diagnósticos, otros que puedan servir para validar los grupos obtenidos mediante los procedimientos estadísticos empleados para definir los grupos dentro de la esquizofrenia. La idea es que, si esos grupos basados en síntomas o/y signos son realmente distintos, deben diferir también en otras alteraciones importantes encontradas en las investigaciones previas en la esquizofrenia, pero no incluidas en los criterios diagnósticos. Entre esas otras alteraciones destacan las neuropsicológicas, las genéticas y las cerebrales, tanto estructurales como funcionales.

Por ejemplo, en un estudio recientemente publicado (Dwyer, Kalman et al. 2020) se analizaron 188 variables relacionadas con síntomas, cognición, evolución y función general en 1233 pacientes con distintos tipos de psicosis (esquizofrenia, trastorno bipolar, psicosis breve, trastornos esquizofreniforme y esquizoafectivo), así como las puntuaciones poligénicas de riesgo para esquizofrenia, trastorno bipolar y las relacionadas con el logro académico. Se encontró que aparecían cinco tipos de psicosis, y destacadamente los pacientes con esquizofrenia estaban distribuidos en ellas (no se agrupaban todos los casos juntos): de 358 pacientes con esquizofrenia, 143 se encuadraban en el grupo de “psicosis de alto funcionamiento”, 76 en el de “psicosis grave”, 53 en el de psicosis depresiva, 14 en el de “psicosis suicida” y 72 en el de “psicosis afectiva”. Cada uno de estos grupos tenía características clínicas y evolutivas diferentes, lo que muestra que incluso desde el propio punto de vista de las manifestaciones clínicas, la esquizofrenia es una entidad que dista mucho de tener una mínima uniformidad que permita considerarla como una enfermedad existente de forma unitaria. Pero sin embargo, los investigadores en el campo seguimos buscando con nuestros trabajos un sustrato común para esa “enfermedad”⁵⁹, lo que supone asumir implícitamente que se trata de un solo cuadro en términos de su

⁵⁹ Es decir, la gran mayoría de los artículos científicos sobre el tema incluyen comparaciones entre pacientes con esquizofrenia y otros grupos, como controles sanos. Esto supone que seguimos tratando de encontrar lo que caracterizaría a “la esquizofrenia”. Como este es el paradigma vigente, de forma más o menos consciente y en relación también a la necesidad de publicar artículos en cualquier grupo científico, vamos así manteniendo implícitamente la vigencia de un paradigma fracasado.

fundamento neurobiológico. Y también puede suponer, como creo que demuestra la historia reciente, una garantía de fracaso a la hora de encontrar tal sustrato común.

De hecho, los propios resultados de ese tipo de investigación cerebral sobre las bases de la esquizofrenia hasta la fecha apoyan algo bastante distinto a la existencia de un sustrato común para esta enfermedad. Las alteraciones cerebrales en la esquizofrenia existen, pero no en todos los casos, ni son las mismas cuando existen entre distintos pacientes. Por ejemplo, cuando se utiliza morfometría basada en voxels⁶⁰ para estudiar las diferencias en los volúmenes cerebrales regionales en toda la extensión del cerebro entre grupos de pacientes y controles, lo que encontramos es que, en primer lugar, en todas las investigaciones que se realizan hay muchas diferencias entre ambos grupos. Es decir, todos los estudios realizados para comparar la estructura del cerebro entre pacientes y controles identifican alteraciones importantes en el cerebro de los pacientes, incluyendo los que comparan con los controles a pacientes en primer episodio y que por tanto no han estado expuestos a la influencia potencialmente negativa de la cronicidad o del tratamiento farmacológico sobre el cerebro. Sin embargo, a la vez observamos dos datos muy importantes en ese tipo de estudios, tanto al menos como la presencia de alteraciones en todos los estudios en los pacientes: que ninguno de los grupos encuentra el mismo patrón de alteraciones que otro estudio y que ninguna de las regiones incluidas en esas investigaciones se ve alterada en los pacientes con esquizofrenia en todos los estudios publicados, ni siquiera en una mayoría de los mismos (Honea, Crow et al. 2005). La heterogeneidad de los resultados es grande pero no es menos cierto que se encuentran siempre anomalías cerebrales.

En la línea de valorar el grado de esa heterogeneidad, una investigación cuyo objetivo fue evaluar la variación de los resultados en los volúmenes cerebrales regionales encontró una mayor variabilidad en los pacientes con esquizofrenia que en los controles sanos (Brugger and Howes, 2017). Es decir, los pacientes diferían más entre sí que los controles sanos en lo referido a la estructura de su cerebro en muchas de las regiones incluidas en este estudio. Los pacientes con esquizofrenia son más distintos entre sí en lo relativo a su cerebro de lo que son las personas mentalmente sanas. Sin duda en ello puede haber un grado de influencia de ciertos factores a los que estén expuestos esos pacientes, como el consumo de drogas, peores condiciones de vida o los tratamientos que reciben, pero también es cierto que las personas con esquizofrenia que no han recibido estos tratamientos o que lo han hecho en un grado muy bajo también presentan esas alteraciones.

En conjunto, estos resultados sugieren algo bastante simple y a la vez muy importante: que, dentro del diagnóstico de esquizofrenia, existen grupos de pacientes con alteraciones cerebrales muy distintas entre sí. Si esto fuera cierto, la existencia de

⁶⁰ Los vóxels son pequeños cubos virtuales que se utilizan para delimitar las imágenes de resonancia magnética cerebral y poder calcular volúmenes y otras medidas de materia blanca y gris, en todo el cerebro o en una región determinada del mismo.

tales grupos con biología diferente impediría que se encontrase un patrón de alteraciones propio de los que llamamos “esquizofrenia” pese a que en muchos de los pacientes que actualmente diagnosticamos de esta manera efectivamente pudiéramos encontrar tal tipo de alteraciones. Dicho de otro modo, la heterogeneidad que sugieren los resultados expresados haría que las muestras que se incluyeran en diferentes centros de investigación mostrasen necesariamente un alto grado de discrepancia, porque inadvertidamente podrían estar incluyendo sujetos con distintos procesos patológicos cerebrales. Si estas alteraciones cerebrales tuvieran de hecho consecuencias clínicas importantes y no fueran meramente debidas a factores como el tratamiento recibido, aunque pudieran estar influidos por ellos, nos encontraríamos en una situación de gran importancia epistemológica en el campo psiquiátrico: estaríamos denominando con el mismo nombre a grupos de pacientes caracterizados por alteraciones cerebrales distintas que se manifestarían con signos y síntomas también distintos. En definitiva, estaríamos denominando con el mismo nombre a enfermedades muy diferentes entre sí. Esto puede ser en buena medida, en mi opinión, una de las razones por las que no se encuentra el “sustrato” cerebral de lo que denominamos esquizofrenia (o, para el caso, de cualquier otro síndrome psiquiátrico). El proceso por el que se identifican tales sustratos en Medicina requiere de la replicación de lo encontrado inicialmente en un grupo por otros investigadores en grupos de pacientes distintos, y la situación descrita para la esquizofrenia impediría realmente su replicación en grado suficiente para aceptar que un determinado patrón de alteraciones caracteriza a este síndrome.

Por otro lado, no está de más insistir en que la esquizofrenia, al igual que el resto de las enfermedades psiquiátricas, se define y diagnostica por su presentación clínica (síntomas, básicamente). Por ello, es paradójico que podamos encontrar dentro de un mismo diagnóstico pacientes con pocos o ningún síntoma en común, más aún si esta diferencia de perfil clínico se asocia a la de las alteraciones cerebrales relacionadas con esos síntomas o con la respuesta a los tratamientos que empleamos, como veremos a continuación.

5.1.1 Relevancia clínica de las alteraciones anatómicas

Parece pues importante saber en primer lugar si hay alguna razón para pensar que esas alteraciones que encontramos en las comparaciones de la anatomía cerebral entre pacientes y controles tienen alguna repercusión en el estado clínico de éstos. Generalmente, las alteraciones en la anatomía cerebral en los pacientes tienen un pequeño tamaño tomadas de forma aislada (es decir, se suele tratar de diferencias de volumen porcentualmente bajas, por ejemplo, de un 4 o 5% respecto el volumen total de una estructura determinada). No obstante, dada la extrema complejidad de la red cerebral, algunos cambios pequeños en su estructura pueden tener grandes consecuencias, de acuerdo con las ideas de las teorías del caos, que predicen que en un

sistema complejo mínimos cambios en un punto del sistema pueden dar lugar a grandes cambios en su respuesta o propiedades globales. Sobre todo, si se trata de alteraciones en regiones que forman nodos importantes por los que pasa una parte muy importante de la información que maneja el cerebro. En la red cerebral hay nodos de este tipo, como el hipocampo o la corteza del cíngulo anterior, que efectivamente muestran alteraciones en muchos estudios que comparan esquizofrenia y controles sanos.

De hecho, parece que las alteraciones de algunas estructuras en la esquizofrenia tienen efectivamente tales consecuencias (o, dicho de otra manera, que el perfil clínico de los pacientes con esquizofrenia que tienen ciertas alteraciones anatómicas es distinto de los que tienen otras o del de los que carecen de ellas, que también los hay).

Entre los análisis que muestran tales relaciones entre anatomía y perfil clínico, podemos citar como ejemplos los que han buscado comparar aquellos pacientes cuya evolución ha sido mala a lo largo del tiempo con aquellos otros con mejor evolución. Aunque suele asumirse que la esquizofrenia es una enfermedad con mal pronóstico, lo cierto es que los estudios de la evolución a largo plazo de los pacientes que la sufren muestran una evolución heterogénea, con un apreciable número de casos con alteraciones leves e incluso con una recuperación funcional. La Organización Mundial de la Salud realizó un estudio de seguimiento de 25 años de estos pacientes en varios países con diferentes características, y encontró hasta un 25% de casos con una recuperación completa (Jablensky 2000)⁶¹.

Los pacientes con peor evolución a largo plazo se han venido en denominar Kraepelinianos, por Emil Kraepelin, quien en las primeras décadas del siglo XX utilizó en concepto (que ya había sido propuesto décadas antes por Auguste Benedict Morel) de “demencia precoz” para caracterizar un grupo de pacientes a los que hoy diagnosticaríamos como esquizofrenia. En al menos dos análisis, entre ellos uno realizado por nuestro grupo, se encontró de manera coincidente que dos grupos de pacientes crónicos, con una duración de enfermedad y exposición al tratamiento similar, presentaban patrones diferentes de anatomía cerebral dependiendo de si su evolución hubiera sido más o menos mala a largo plazo. Es decir, la estructura cerebral difería

⁶¹ Una de las conclusiones de esta serie de estudios es que la esquizofrenia tiene mejor pronóstico en países económicamente menos desarrollados, lo que ha nutrido entre otras cosas la idea de la supuesta inutilidad de los tratamientos psiquiátricos que utilizamos actualmente en esta enfermedad. Otros autores piensan que esa supuesta mejor evolución en entornos menos desarrollados podría tener más bien que ver con las demandas que se plantean a los pacientes, y hay bastantes dudas sobre los aspectos metodológicos que subyacen al propio hallazgo Patel, V., A. Cohen, et al. (2006). "Is the outcome of schizophrenia really better in developing countries?" *Braz J Psychiatry* 28(2): 149-152.. Por otro lado, una serie de estudios llevados a cabo en Etiopía de manera rigurosa y con seguimientos prolongados mostraron que solo un 20% de los pacientes estaban en remisión continua, y que el tratamiento farmacológico era el mejor predictor de la buena evolución Teferra, S., T. Shibre, et al. (2012). "Five-year clinical course and outcome of schizophrenia in Ethiopia." *Schizophr Res* 136(1-3): 137-142.. Es decir, algo bastante parecido a lo que observamos en nuestra sociedad.

claramente entre los pacientes de tipo Kraepeliniano, con mayor déficit, peor adaptación general, más hospitalizaciones y peor respuesta de sus síntomas al tratamiento, y los de tipo No Kraepeliniano, con mejor evolución en esas áreas (Buchsbaum, Shihabuddin et al. 2003; Molina, Hernandez et al. 2010). En particular, en ambos estudios, el volumen de los ganglios de la base y del tálamo era menor en los pacientes Kraepelinianos que en los demás pacientes y que en los controles. Esto tiene su importancia, porque sabemos que el volumen de los ganglios de la base aumenta con el tratamiento crónico con muchos antipsicóticos, el tratamiento habitual en la esquizofrenia. Pese a este estar recibiendo este tratamiento, los pacientes Kraepelinianos mostraban un tamaño menor de esas estructuras que los sujetos sanos. Algo así como si sus ganglios de la base no pudieran responder de forma normal al “estimulo” de crecimiento que suponen los tratamientos antipsicóticos⁶². Una anomalía anatómica relacionada con el tratamiento, el aumento de volumen de los ganglios de la base, por tanto, aparece solo en un grupo de pacientes, que además tiene un perfil clínico distinto. Los pacientes Kraepelinianos tenían además un déficit de materia gris cortical más extenso que el de los pacientes no Kraepelinianos, quienes sin embargo también tenían un grado de déficit significativo de materia gris cortical respecto los sujetos sanos. Así pues, entre ambos grupos había una diferencia categórica (en los ganglios basales) y otra diferencia de grado (en el volumen de materia gris cortical).

Esos análisis se realizaron partiendo del conocimiento previo de la evolución de los pacientes, que permitía su categorización y la comparación entre los grupos. Existen otras líneas de trabajo sobre la posibilidad de encontrar grupos dentro de la esquizofrenia con un sentido biológico suficiente que parten de una idea diferente: dejar agruparse a los datos objetivos (en este caso, los anatómicos) y comparar los perfiles clínicos de los grupos de pacientes que surgen mediante los procedimientos estadísticos correspondientes.

Siguiendo esta línea de trabajo, un estudio reciente que buscó agrupamientos no supervisados basados en los datos encuentra dos tipos de esquizofrenia. Uno de los subgrupos de esquizofrenia así identificados se caracterizaba por mayores déficit anatómicos corticales y subcorticales (es decir, menos volumen de materia gris a esos niveles) y más síntomas negativos que los del otro grupo (Dwyer, Cabral et al. 2018). Esto resulta bastante coherente con los antes descritos resultados en las comparaciones entre pacientes Kraepelinianos, no-Kraepelinianos y controles sanos, donde también aparecían diferencias clínicas y estructurales cerebrales entre los grupos de pacientes. Más recientemente aun, otro análisis de agrupamiento en pacientes con

⁶² Ambos estudios incluyeron sobre todo pacientes que estaban recibiendo antipsicóticos “típicos”, que por su mayor potencia de bloqueo de los receptores dopaminérgicos tipo 2 tienen una mayor capacidad de unirse a los ganglios de la base, lo que parece un paso necesario para provocar los cambios de volumen referidos en esta estructura.

esquizofrenia y controles describió tres grupos de pacientes con distintas características clínicas y cognitivas asociadas a sus perfiles de grosor cortical regional (Pan, Pu et al. 2020).⁶³

También en esta línea de trabajo, de las posibles agrupaciones biológicas que resultasen de estos análisis, aunque incidiendo un poco más en el sentido clínico, nuestro grupo ha seguido una estrategia algo distinta. Hemos utilizado datos disponibles de distintas fuentes biológicas y clínicas para valorar el grado de validez de las agrupaciones obtenidas a partir de las desviaciones anatómicas. En un primer trabajo de este tipo que publicamos con una muestra de 121 pacientes con esquizofrenia, 22 con trastorno bipolar y 60 controles sanos (Lubeiro, Rueda et al. 2016), describimos que, aplicando un análisis de clústeres a los datos de la resonancia magnética, aparecían dos grupos de pacientes. El primero se caracterizaba por una anatomía normal respecto los sujetos sanos, y el segundo lo hacía por una marcada disminución del grosor cortical y aumento de la curvatura media cortical (es decir, con un mayor grado de plegamiento de la corteza). Sabemos que este aumento de la curvatura cortical puede relacionarse con alteraciones en las conexiones de materia blanca entre regiones corticales por los resultados de estudios en otras enfermedades, como la esclerosis múltiple que se caracterizan por alteraciones en la materia blanca. El grupo con alteraciones anatómicas marcadas mostraba también síntomas negativos que empeoraban con el tiempo, hipoactividad talámica y ausencia de incremento del metabolismo del núcleo estriado, que es algo que se espera que suceda normalmente con el tratamiento con fármacos antipsicóticos (que todos los pacientes estaban recibiendo). Nuevamente pues aparece un grupo en el que los ganglios de la base no reaccionan como cabe esperar a los tratamientos que reciben (en este caso con aumento de metabolismo, recordemos que los pacientes Kraepelinianos no mostraban el esperado aumento de tamaño con esos fármacos).

Conviene mencionar aquí que en un estudio de 1996 ya describimos que los pacientes resistentes al tratamiento habitual que no presentaban ese aumento esperable del metabolismo del estriado con antipsicóticos, no mejoraban con clozapina, el único fármaco con posibilidades reales de mejorarles (Molina Rodriguez, Montz Andree et al. 1996). En general, el hipometabolismo de los ganglios basales parece un factor de mal pronóstico en cuanto a la respuesta al tratamiento antipsicótico en la esquizofrenia (Molina Rodriguez, Montz Andree et al. 1996; Wolkin, Sanfilipo et al. 1996; Bartlett, Brodie et al. 1998), quizá porque ese tipo de fármacos bloquean los receptores dopaminérgicos tipo 2 y es en los ganglios de la base donde es más abundante la concentración de estos receptores. Este tipo de fármacos aumentan tanto el

⁶³ La búsqueda de agrupaciones con sentido biológico dentro de la esquizofrenia tiene una ya larga historia, empezando por la propuesta de Timothy Crow. Crow, T. J. (1985). "The two-syndrome concept: origins and current status." *Schizophr Bull* 11(3): 471-486., de dos tipos, I y II, de esta enfermedad. El tipo II se caracterizaría por alteraciones estructurales anatómicas y pobre respuesta al tratamiento. Ambos tipos podrían sin embargo encontrarse en los mismos pacientes en diferentes momentos temporales.

metabolismo como el volumen de los ganglios de la base, como ya se ha dicho, lo que sugiere la posibilidad de que este rasgo se relacione con la neurobiología diferencial de un grupo de pacientes dentro de la esquizofrenia.

Otro estudio que fue publicado el mismo año que nuestro primer análisis de clústeres y que empleó herramientas cognitivas y neurofisiológicas caracterizó tres subtipos dentro de la esquizofrenia y el trastorno bipolar tomados en conjunto, dos de ellos con déficit extensos de materia gris cerebral (Clementz, Sweeney et al. 2016).

Por otro lado, en un segundo estudio de nuestro grupo cuyo objetivo también era la definición de grupos biológicamente homogéneos dentro de la esquizofrenia, de nuevo partimos, en una muestra completamente distinta de la de 2016, de sus datos estructurales cerebrales. Incluimos además algunos otros datos que consideramos de interés y que de los que no disponíamos en la muestra de 2016, como los parámetros cognitivos (memoria verbal y operativa, velocidad motora y de ejecución, fluidez verbal y resolución de problemas), las características de la conectividad estructural medida entre áreas usando imagen de tensores de difusión y la modulación de la actividad bioeléctrica cortical durante el desarrollo de una tarea⁶⁴ (Planchuelo-Gomez, Lubeiro et al. 2020). Encontramos de nuevo grupos distintos partiendo de las alteraciones de la anatomía cerebral. En primer lugar, describimos un grupo con más marcadas alteraciones anatómicas (menores grosores corticales y más curvatura regional) que mostraba además un déficit cognitivo global e importantes alteraciones de la conectividad entre regiones de la corteza. Este grupo incluía pacientes diagnosticados de esquizofrenia y de trastorno bipolar. El segundo grupo presentaba en cambio un patrón anatómico muy similar al de los controles sanos, pese a incluir pacientes crónicos y con tratamiento prolongado. La única alteración reseñable en este grupo era un incremento del volumen de los ganglios de la base, que es como ya se ha dicho un efecto esperable del tratamiento con antipsicóticos. En este sentido esta “alteración” también correspondería a un cerebro “normal”. En ambos grupos se encontraban pacientes en un primer episodio de esquizofrenia y por tanto muy poco tratados, y las dosis de tratamiento no eran distintas entre ambos grupos. La distinción entre un grupo y otro no parecía por tanto debida a factores de confusión, al menos a factores de este tipo fácilmente identificables.

Este último aspecto es bastante importante, porque hay evidencias de que el tratamiento prolongado con antipsicóticos puede ejercer una influencia negativa en los volúmenes de materia gris del cerebro (Ho, Andreasen et al. 2011). Por tanto, uno podría pensar que las anomalías de la anatomía encontradas en la esquizofrenia son puramente un efecto del tratamiento crónico que reciben los pacientes. Sin embargo, otras evidencias apoyan que puede encontrarse un déficit de materia gris significativo

⁶⁴ Como ya se ha considerado en un apartado anterior, la modulación de la actividad bioeléctrica cerebral durante el desarrollo de una tarea puede estar reflejando la dinámica cerebral subyacente a la cognición y la subjetividad de modo muy cercano, por lo que nos parece importante incluirla en esta línea de estudios.

en algunos pacientes que no han recibido aún tratamiento. Así, se ha descrito ese adelgazamiento cortical tanto en pacientes sin tratamiento previo como en casos crónicos (Kuperberg, Broome et al. 2003; Schultz, Koch et al. 2010; Crespo-Facorro, Roiz-Santianez et al. 2011; Xiao, Lui et al. 2013) y el grosor cortical no disminuye según otros estudios tras un periodo corto (Goghari, Smith et al. 2013) o largo (Nesvag, Bergmann et al. 2012; Roiz-Santianez, Tordesillas-Gutierrez et al. 2012) de tratamiento con antipsicóticos. Esto no significa que pueda afirmarse que todas las alteraciones estructurales cerebrales sean independientes del tratamiento, sino que es preciso investigar más para determinar cuáles y en qué casos están traduciendo anomalías propias de la enfermedad, quizá vinculadas a alteraciones en el neurodesarrollo.

Finalmente, merece la pena mencionarse que en un análisis recién publicado cuya finalidad era evaluar la posibilidad de encontrar grupos biológicamente homogéneos dentro de la esquizofrenia utilizando técnicas de “aprendizaje de máquina” (“machine learning”) en una muestra de 307 casos (Chand, Dwyer et al. 2020), los resultados fueron muy similares a los de nuestro grupo. A saber: sus autores describieron un grupo de pacientes con esquizofrenia con una anatomía cerebral muy similar a la de los controles sanos, con la excepción de un aumento de tamaño de los ganglios de la base. Este grupo incluía a un 37% de los pacientes. En el otro grupo observaron en cambio marcadas disminuciones medias de volumen en áreas prefrontales, temporales mediales, insulares y subcorticales (incluyendo tálamo y ganglios de la base). Si recordamos, este era precisamente el patrón que encontramos cuando hablamos de los pacientes Kraepelinianos que nuestro grupo describió en 2005. En todo caso, parece claro que es posible discriminar subgrupos dentro del síndrome que denominamos esquizofrenia basados en su anatomía cerebral, y que las correspondientes alteraciones estructurales tienen consecuencias clínicas relevantes. En el reciente estudio citado (Chand, Dwyer et al. 2020), el grupo con mayores alteraciones anatómicas había conseguido menores logros académicos y sus déficits anatómicos se relacionaban con la duración de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento que habían recibido era similar en ambos grupos, no pudiendo por tanto atribuirse esas alteraciones meramente a una consecuencia negativa del tratamiento farmacológico.

Hasta aquí hemos visto que las alteraciones del volumen (o grosor) de la corteza pueden potencialmente representar marcadores con los que comenzar a desentrañar la complejidad del síndrome de la esquizofrenia. Algunos hallazgos interesantes del grosor cortical para ese propósito son que un adelgazamiento cortical (o pérdida de volumen de material gris) se ha encontrado tanto en pacientes crónicos (Goldman, Pezawas et al. 2009) como en primeros episodios que han recibido menos de 6 semanas de tratamiento (Crespo-Facorro, Roiz-Santianez et al. 2011), pero que otros grupos no lo han encontrado (Wiegand, Warfield et al. 2004; van Haren, Schnack et al. 2011); que se ha descrito un adelgazamiento cortical significativo en grupos sin ningún tratamiento previo (Venkatasubramanian, Jayakumar et al. 2008; Xiao, Lui et al. 2013; Molina, Taboada et al. 2014); y que las alteraciones del grosor cortical son muy heredables (Goldman, Pezawas et al. 2009) y se relacionan si bien

de modo complejo, con factores genéticos implicados en la esquizofrenia según estudios GWAS (Bergmann, Haukvik et al. 2013; Blasi, Napolitano et al. 2013; Walton, Geisler et al. 2013) y con la experiencia temprana (Whittle, Simmons et al. 2014); que el grosor cortical aumenta durante el desarrollo normal (Schmitt, Neale et al. 2014), con lo que una alteración de ese proceso puede dar lugar a su adelgazamiento, y que ese grosor se asocia a la respuesta al tratamiento (Szeszko, Narr et al. 2012; Molina, Taboada et al. 2014) y al rendimiento cognitivo (Cassidy, Buchy et al. 2014). Parece bastante razonable interpretar este conjunto de datos como apoyos de la posible inclusión de pacientes muy distintos dentro del epígrafe actual de esquizofrenia, que podrían constituir entidades nosológicas independientes.

Las alteraciones anatómicas descritas hasta ahora se han descrito mediante análisis de la materia gris. Sin embargo, también hay datos muy interesantes relativos a la materia blanca en cuanto a su potencial para contribuir a identificar subgrupos válidos dentro de la esquizofrenia. La materia blanca se forma sobre todo con las conexiones (axones recubiertos de mielina) entre diferentes regiones cerebrales, y las proyecciones del cerebro hacia la médula espinal.

Por ejemplo, en pacientes en primer episodio de esquizofrenia y que nunca habían recibido tratamiento psicofarmacológico, partiendo del análisis de las anomalías en la materia blanca se identificó a un grupo de casos en que éstas eran prominentes y que además se caracterizaba por presentar síntomas negativos más marcados (Sun et al., 2015). Conviene recordar que en nuestro análisis más reciente encontramos también alteraciones de la materia blanca en el grupo que tenía más alteraciones anatómicas y neurocognitivas (Planchuelo-Gomez, Lubeiro et al. 2020). En una línea similar, se ha comparado la estructura conectiva de la materia blanca entre pacientes categorizados en los que mostraban síntomas negativos primarios y persistentes (o pacientes con síndrome deficitario⁶⁵) y aquellos sin este perfil (Wheeler et al., 2015). Mediante el uso de imágenes de resonancia magnética y procedimientos de la teoría de grafos, los pacientes con síndrome deficitario mostraban una mayor densidad conectiva entre regiones corticales comparados tanto con los pacientes con esquizofrenia y sin síndrome deficitario y con pacientes con trastorno bipolar.

Estos estudios han empleado medidas derivadas de la resonancia que evalúan directamente la calidad de la materia blanca, como la anisotropía fraccional. Otros medios más indirectos para evaluar el papel de las conexiones de la materia blanca se derivan del estudio de la curvatura cortical media. Sabemos que las alteraciones

⁶⁵ Los síntomas negativos de la esquizofrenia, como la apatía, el empobrecimiento del lenguaje o la anhedonia, pueden ser una manifestación primaria de esta enfermedad, en cuyo caso suelen ser persistentes. Pero también pueden obedecer a otras causas, como una depresión coexistente o al efecto de los síntomas positivos, como los delirios, que provoquen un marcado aislamiento con el consiguiente empobrecimiento general. En el primer caso hablamos de síndrome deficitario, que suele mejorar poco con los tratamientos habituales. Por el estudio descrito y por otras líneas de investigación, muchos autores consideran que el síndrome deficitario puede ser un subgrupo claramente diferenciado dentro del síndrome que hoy denominamos esquizofrenia.

en el plegamiento de la corteza que se manifiestan como aumentos de la curvatura media de la corteza pueden reflejar un problema en el neurodesarrollo que afecte a las conexiones entre regiones corticales (White and Hilgetag 2011), y más en particular de las conexiones entre áreas cercanas secundariamente a una expansión disminuida de las capas corticales superiores (Ronan, Voets et al. 2012). En nuestro estudio de 2016 encontramos que la curvatura cortical aumentada era una de las características del subgrupo que identificamos con anatomía más alterada. De hecho, en un estudio posterior comprobamos que efectivamente la curvatura cortical aumentada se correspondía con una disminución de la anisotropía fraccional en las vías de material blanca que conectaban regiones cercanas (Lubeiro, de Luis-Garcia et al. 2017). Otros trabajos anteriores también apoyan la relación entre curvatura cortical y alteraciones patológicas en la materia blanca (Deppe, Marinell et al. 2014).

Tomando en conjunto lo dicho hasta ahora, puede decirse que los datos anatómicos relacionados con la materia gris y, quizá en menor medida, la materia blanca cerebral, apoyan la existencia de varios grupos de pacientes dentro de lo que llamamos esquizofrenia, unos con alteraciones más marcadas y con síntomas negativos y déficit cognitivos progresivos, asociados a alteraciones de la conectividad cortical. Si esto fuera así, podría superarse la aparente falta de alteraciones cerebrales en la esquizofrenia y empezar a considerarla como lo que es, un heterogéneo conjunto de enfermedades con sustratos y manifestaciones diferentes. Su consideración por separado puede ayudar mucho más a describir los correspondientes mecanismos causales cerebrales (que obviamente interactúan con el entorno) que la actual consideración de la esquizofrenia más o menos implícita como entidad unitaria.

5.1.2 ¿Podemos predecir la respuesta a un tratamiento?

Una consecuencia bastante inmediata de la posible existencia de síndromes basados en un patrón común de alteraciones cerebrales relevantes sería que esas alteraciones pudiesen utilizarse para perfilar qué tratamiento podría ser más útil para quienes las presentasen. Por ejemplo, si la presencia de alteraciones de volumen o de metabolismo en los ganglios de la base nos sirviera para prescribir un tratamiento en lugar de otros de los que usamos en la esquizofrenia, por tener mejores posibilidades de tener éxito (y además poder así prescribirlo antes, si disponemos de un dato predictivo, lo que podría ahorrar mucho sufrimiento al paciente y quienes le rodean). Aunque esta no es la situación actual, sí que existen datos que apoyan esta posibilidad en el síndrome de la esquizofrenia.

Como se apuntó en el apartado anterior, por ejemplo, uno de los grupos biológicamente más homogéneos que parecen emerger del análisis de las características cerebrales de los pacientes con esquizofrenia, se caracteriza, entre otras cosas, por unos ganglios de la base cuyo tamaño es menor y cuya actividad metabólica no está aumentada respecto los sujetos sanos. Esto tiene una potencial importancia porque los fármacos antipsicóticos, sobre todo los más antiguos (con los que estaban siendo

tratados los pacientes de nuestro primer estudio que buscaba agrupaciones (Lubeiro, Rueda et al. 2016)) producen precisamente un incremento de volumen y actividad de esas estructuras. Pues bien, en dos estudios en muestras diferentes (Molina Rodriguez, Montz Andree et al. 1996; Rodriguez, Andree et al. 1997) encontramos que la ausencia de aumento de actividad de los ganglios de la base y en el tálamo en pacientes que no había mejorado previamente (con fármacos que hacían aumentarla en general) predecía una mala respuesta al único fármaco, la clozapina, el único fármaco que es globalmente útil cuando fallan los demás antipsicóticos.

Si a esto le añadimos que el grupo de pacientes con una mayor atrofia y más curvatura cortical (correlato de una conectividad estructural menos íntegra) tenía asimismo un tamaño disminuido de los ganglios de la base y una actividad disminuida del tálamo (Lubeiro, Rueda et al. 2016) cabe pensar en la posibilidad de definir con más exactitud las posibilidades de éxito de tratar a un paciente con clozapina. Y esto, no se nos escapa, empieza a parecerse bastante al planteamiento en el resto de la Medicina, donde en base a los correspondientes hallazgos fisiopatológicos, se plantean tratamientos distintos.

La clozapina es un fármaco bastante especial en el tratamiento de la esquizofrenia. En muchos pacientes produce enormes mejorías, incluso en aquellos cuyo estado clínico es más grave. Poder usarlo cuanto antes en un paciente determinado puede ahorrarle muchos años de sufrimiento. Sin embargo, sus efectos secundarios pueden ser también muy importantes. En un porcentaje reducido, en torno al 0.5%, produce agranulocitosis, y en un porcentaje mucho más alto, marcados aumentos de peso y otros problemas metabólicos, como diabetes tipo II e hiperlipidemia. Es por ello que contar con un predictor de respuesta al tratamiento puede ser especialmente importante tanto desde el punto de vista teórico (para definir cuadros biológicamente más homogéneos dentro de la esquizofrenia) como para la práctica clínica (para prescribirlo con más presteza y seguridad).

Además, este fármaco posee algunas propiedades que hacen pensar que sus mecanismos de acción son completamente distintos al de otros fármacos antipsicóticos. Por ejemplo, siendo el más eficaz globalmente (Okhuijsen-Pfeifer, Huijsman et al. 2018), es el que tiene una menor tasa de bloqueo de los receptores dopaminérgicos tipo 2 (y por tanto, el que menos efectos extrapiramidales produce). Pero además, la clozapina produce un marcado frenado en la actividad cortical manifiesto en una gran disminución de la tasa de consumo de glucosa, sobre todo en las regiones frontales⁶⁶

⁶⁶ Esta tasa de metabolismo se mide in vivo por medio de tomografía por emisión de positrones, una técnica en la que la molécula que quiere estudiarse (en este caso, la glucosa, para saber dónde se consume más) se marca con positrones. Esto son partículas de antimateria opuestas a los electrones, de modo que al encontrarse con los electrones de la región donde se produce mayor captación de la molécula marcada (por ejemplo, la glucosa) se emiten dos rayos gamma resultado de la aniquilación del par electrón/positrón que permiten localizar muy exactamente el lugar de procedencia de esa mayor captación de glucosa: De ello se deducen las regiones en las que hay mayor consumo metabólico, pues la glucosa es junto con

(Molina, Sanz et al. 2007) lo que, junto a otros datos en experimentación animal que apuntan a que en lugar de bloquear la acción dopaminérgica subcortical la elevan en la región prefrontal (Moghaddam 1994) hace que sea un fármaco quizá especialmente indicado en caso de existir una hiperactivación cerebral basal. Seguramente no de manera “curativa”, sino compensatoria, pues el resultado que muestran varias investigaciones es que tras el tratamiento con clozapina y la consiguiente mejoría clínica, encontramos una región prefrontal que consume menos glucosa de lo normal. Es decir, resulta un estado hipometabólico más que una normalización asociado a la mejoría, lo que sugiere que puede compensar anomalías a otro nivel. Como veremos a continuación, la hiperactivación basal es precisamente una de las posibilidades que existen para definir cuando menos un grupo significativo de casos dentro de la esquizofrenia.

5.1.3 Grupos basados en alteraciones de la función inhibitoria

La escasa replicación de las alteraciones biológicas descritas en la esquizofrenia puede relacionarse con que los intentos de identificarlas se han basado frecuentemente (o más bien, habitualmente) en parámetros distantes del sustrato de la que es la función alterada en este síndrome, la actividad mental. Aunque este sustrato no es completamente conocido, como ya se ha mencionado anteriormente, sin duda se relaciona con la generación constantemente cambiante de asambleas sinápticas definidas por su sincronía, es decir, por el disparo sincronizado durante decenas a cientos de milisegundos de grupos de sinapsis que parecen subyacer a los contenidos mentales (Buzsáki 2006). Por tanto, en la esquizofrenia, su estudio puede mejorar nuestro conocimiento sobre las bases de este síndrome.

Esas asambleas sincronizadas no pueden ser, por razones obvias, directamente identificadas en vivo, pero las técnicas de registro de actividad neurofisiológica permiten valorar sus correlatos en el sujeto consciente. Los disparos simultáneos de grupos sinápticos dan lugar a la actividad electroencefalográfica (EEG), que es el resultado de la suma de la actividad generada en la corteza cerebral. Esta actividad tiene una parte importante “intrínseca”, no relacionada con tareas concretas que esté realizando el sujeto, y otra que cambia rápidamente (en cuestión de milisegundos) con esas tareas sobre el fondo de la actividad intrínseca. Esta rápida modulación de las propiedades de la señal EEG durante una tarea cognitiva refleja así los cambios en las asambleas neurales relacionadas con la ejecución de esa tarea, permitiendo así acercarse al sustrato de la actividad mental. Sin embargo, los registros EEG tienen problemas importantes, como su baja resolución espacial, los efectos de conducción

el oxígeno el combustible necesario para el funcionamiento de las neuronas. Cuando más activa está una región, por ejemplo, por déficit de frenado y exceso de activación consiguiente, mayor es su tasa de consumo de glucosa. Este es un índice indirecto de activación, menos directo que el registro de electroencefalografía, pero con mejor resolución espacial.

de volumen y la complejidad en su análisis debida al ruido superpuesto a la señal cerebral y a la elevada dimensionalidad de los datos (relacionada con el número de electrodos, la resolución temporal y las distintas bandas del espectro consideradas). Estos problemas pueden no obstante minimizarse con técnicas avanzadas de procesamiento de señal, que permiten extraer información relevante de la señal EEG, mediante la estimación de su complejidad e irregularidad en términos de la entropía, identificar las fuentes cerebrales mediante tomografía de baja resolución (LORETA) o/y analizar las características globales de red funcional mediante análisis basados en la teoría de grafos.

En los años recientes, nuestro grupo ha demostrado en esquizofrenia un déficit de modulación de la entropía del EEG durante la actividad cognitiva, algo que hemos replicado en otra muestra completamente diferente y mayor (Molina, Bachiller et al. 2017). La entropía de la señal del EEG es un índice de su regularidad: una señal que siempre fuera igual, como una función seno o coseno, tendría una entropía nula (cero). Una señal completamente irregular, de modo que fuera constantemente cambiante, tendría la máxima entropía (uno). Por medio de procedimientos matemáticos se puede estimar el cambio de entropía del EEG entre una condición “de reposo” (o anterior a recibir el estímulo que se ha de procesar) y activa o post-estimular. Así podemos valorar los cambios globales de la actividad del EEG.

El déficit de entropía que observamos en muestras diferentes en nuestros pacientes no se relacionó con la dosis de tratamiento, se encontró en primeros episodios (PE) y se asoció a la cognición y los síntomas de los pacientes. Por otro lado, encontramos que ese déficit se asociaba al ruido cortical, definido como la actividad bioeléctrica no relacionada con la tarea que se realiza por el sujeto (Molina, Bachiller et al. 2014), que traduciría un exceso de activación basal. Es decir, la menor modulación del EEG con la tarea se asociaba a una mayor cantidad de esa actividad a la que antes he llamado “intrínseca”. Por otro lado, un reciente análisis en el que empleamos parámetros derivados de la teoría de grafos para evaluar el sustrato del déficit de modulación de entropía en la esquizofrenia revela que la “fuerza de conectividad” (o “densidad”) en la ventana pre-estimular (un parámetro que indica la sincronía de la actividad media entre regiones cerebrales, y por tanto similar al “ruido” cortical en la ventana pre-estimular) se asociaba inversamente a esa modulación (Gómez-Pilar, de Luis-García et al.). Tomados en conjunto, estos datos sugieren que el déficit de modulación del EEG puede relacionarse con una hiperactivación basal.

Un problema de los análisis tradicionales, basados en estimar propiedades como la entropía de la señal, es que sólo permiten estudiar qué ocurre en electrodos individuales. Sin embargo, la actividad mental está sustentada por la modulación de la actividad (aumentos y disminuciones) de múltiples regiones cerebrales interconectadas (Crossley, Fox et al. 2016). En este sentido, los análisis basados en la teoría de grafos sirven para describir el cerebro como una red global, anatómica o funcional. A partir de la actividad bioeléctrica se puede, por tanto, construir una red funcional en la que además se puede analizar los cambios de un sistema altamente dinámico

como es el cerebro, gracias a la elevada resolución temporal del EEG. Con estos métodos, nuestro grupo ha observado en pacientes con esquizofrenia que el déficit de modulación de la actividad cerebral durante una tarea también se puede observar con medidas de red basadas en teoría de grafos, mostrando en este caso el patrón observado una actividad más segregada de lo normal en condiciones basales (Gomez-Pilar, Lubeiro et al. 2017). Esto parece indicar que, al menos en un grupo de pacientes, la sincronización global del cerebro se realiza con mayor dificultad o de modo más incompleto que en los sujetos sanos, lo que puede tener consecuencias como las descritas en el apartado anterior dedicado a la fenomenología. Si toda actividad mental es el resultado de la síntesis de otros contenidos más simples, parece lógico pensar que una actividad cerebral más segregada pueda subyacer a una menor capacidad de síntesis que resulte en contenidos mentales menos relacionados con la realidad o/y menos complejos.

En este contexto resulta de interés identificar las regiones o nodos con una mayor implicación potencial en los déficits de modulación encontrados. Para ello hemos realizado análisis de la distribución de las fuentes hipoactivas en pacientes con LORETA las localiza en región frontal lateral y media y cíngulo anterior (Bachiller, Romero et al. 2015). Estas regiones son nodos de alta conectividad en el cerebro, que pueden estar especialmente afectados en los pacientes con esquizofrenia (Crossley, Mechelli et al. 2016).

El conjunto de los datos descritos permite plantear la hipótesis de que estas fuentes (cíngulo, corteza prefrontal) mostrarían un déficit de la activación esperable con una tarea cognitiva que podría relacionarse con un exceso de actividad basal. Esta hiperactivación podría estar causada por una menor función inhibitoria global (como desarrollamos a continuación) que podría condicionar un déficit de la modulación esperable del EEG en respuesta a esa tarea. Esta idea, que debe explorarse adecuadamente, se basa en las evidencias existentes que apoyan tal déficit inhibitorio en al menos un grupo de pacientes con esquizofrenia. El potencial del déficit de modulación del EEG como biomarcador en la esquizofrenia (sugerido por su replicación en grupos diferentes) o/y como medio de segregar subtipos biológicamente válidos aumentaría si fuésemos capaces de describir adecuadamente su posible sustrato(s).

Déficit inhibitorio en la esquizofrenia

Como ya se ha mencionado con anterioridad, la transmisión inhibitoria, que utiliza el GABA como neurotransmisor, es la pieza clave en la formación de esas ensamblas sinápticas que se propone formen un sustrato necesario de la actividad mental. Si este tipo de transmisión, la actividad excitatoria predominante en el cerebro se extendería de manera descontrolada e impediría cualquier representación mental.

Las alteraciones de la transmisión inhibitoria en esquizofrenia se han demostrado en estudios post-mortem (Gonzalez-Burgos and Lewis 2012) y son relevantes en la disfunción de la modulación de la actividad de las ensamblas sinápticas (Krystal, Anticevic et al. 2017) y la comunicación interregional en las psicosis (Gonzalez-

Burgos, Fish et al. 2011). Otras evidencias indirectas que apoyan su presencia in vivo son la desinhibición límbica (Heckers, Rauch et al. 1998), los efectos marcadamente inhibitorios de la clozapina (Molina, Sanz et al. 2007) y el exceso de “ruido cortical” medido con EEG (Diez, Suazo et al. 2013) en la esquizofrenia. Es importante insistir en el papel clave que la transmisión inhibitoria tiene en la adecuada selección de las asambleas sinápticas que subyacen a la actividad cognitiva (Buzsáki 2006), de modo que su déficit, aun uno de baja magnitud, podría desorganizar esta actividad y favorecer cogniciones aberrantes.

Esta posible alteración en esquizofrenia se ha valorado in vivo mediante estimulación magnética transcranial (TMS), que permite una evaluación de la función inhibitoria cortical (McClintock, Freitas et al. 2011) combinada con EEG (Farzan, Barr et al. 2010) o valorando la respuesta muscular. Diferentes paradigmas aplicados a esta técnica permiten valorar la funcionalidad de los sistemas GABA_A (mediante inhibición cortical de intervalo corto o SICI) y GABA_B (mediante inhibición cortical de intervalo largo (LICI o Periodo Silente Cortical (CSP)). En ambos casos se trata de TMS- pareada, con un pulso estimulador precedido un prepulso sub-umbral. Aunque estos estudios se han solido realizar estimulando la corteza motora, es igualmente posible evaluar con TMS la transmisión GABA y glutamatergica prefrontales (Cash, Noda et al. 2017), algo relevante por el rol de esta estructura en la esquizofrenia y en nuestros recientes análisis de fuentes y conectividad. En este contexto, un reciente estudio muestra una respuesta atenuada al paradigma SICI en esquizofrenia (Noda, Barr et al. 2017), sugiriendo un déficit inhibitorio mediado en este síndrome por la transmisión GABA-A. Además, una menor SICI se asoció a un mayor déficit de memoria operativa en esquizofrenia (Takahashi, Ukai et al. 2013). En un meta-análisis (Radhu, de Jesus et al. 2013), los pacientes con esquizofrenia mostraban disminución del SICI, de modo muy consistente (con un índice I^2 (heterogeneidad entre estudios) no significativo), mientras que tanto la LICI como la CSP (asociados a función GABA_B) no estaban alterados.

También resulta de interés que la TMS puede modular la potencia relativa de las bandas beta a theta (Cash, Noda et al. 2017) data la implicación de la banda theta en nuestros análisis previos, donde describimos que su potencia relativa aumentaba en más en controles que en pacientes durante una tarea P300.

Por tanto, cabría esperar que si el déficit de modulación del EEG en la esquizofrenia depende de una hipo-función GABAérgica (posiblemente tipo GABA_A en algunos casos), ese déficit se pueda valorar aplicando paradigmas SICI y LICI con TMS, lo que podría relacionarse con la modulación del EEG. Es decir, podríamos esperar una relación entre la magnitud de la transmisión inhibitoria y la capacidad de modulación del EEG con la tarea.

Metabolitos relacionados con la función inhibitoria

Hay una aproximación complementaria a la anterior al estudio de la contribución de la función inhibitoria al déficit de modulación funcional en esquizofrenia (es

decir, a la evaluación de la función inhibitoria en vivo). Es la determinación regional de los niveles de transmisores excitatorios (glutamato) e inhibitorios (GABA) en pacientes en comparación con sujetos sanos, valorando si es posible además su influencia en la actividad EEG. Cabe esperar que unos niveles deficitarios de GABA en las regiones claves identificadas en nuestros estudios con LORETA se asocien a una menor modulación del EEG con una tarea cognitiva en los pacientes. Hasta ahora se ha dado el primer paso, comparando esos niveles entre pacientes con esquizofrenia y personas sanas.

Los niveles de GABA y GLX (este acrónimo incluye los niveles de glutamato más glutamina, como medida global de la neurotransmisión excitadora) se pueden determinar mediante espectroscopia por resonancia magnética en regiones corticales clave. Un déficit GABAérgico (es decir, de la concentración de GABA) se ha demostrado en pacientes con esquizofrenia usando varias técnicas, como la tomografía por emisión de positrones con flumazenil (Frankle, Cho et al. 2015), y la espectroscopia por RM de alto campo (Marsman, Mandl et al. 2014), en este caso asociada a alteraciones cognitivas y síntomas negativos. De manera coherente con un déficit global de la función inhibitoria, las evidencias meta-analíticas apoyan un exceso de función excitatoria en la esquizofrenia (Merritt, Egerton et al. 2016). Como el cíngulo anterior parece implicado en los déficit de activación/modulación del EEG que nuestro grupo determinó usando LORETA (Bachiller, Romero et al. 2015), puede pensarse que niveles bajos de GABA a ese nivel tendrían relación con este déficit de modulación. Este es precisamente uno de los proyectos en que nuestro grupo trabaja en la actualidad, valorando en el mismo momento la función GABA con estimulación magnética transcraneal y la modulación de la actividad bioeléctrica con EEG.

Déficit inhibitorio en grupos de pacientes

La presencia de un déficit inhibitorio significativo en un grupo más o menos grande de pacientes con esquizofrenia no implicaría que ésta fuese necesariamente “la causa” de “la” esquizofrenia: podrían existir grupos con distintos patrones de función inhibitoria, lo que de hecho resultaría coherente con la descripción publicada de subtipos de pacientes con esquizofrenia basados precisamente en la presencia de alteraciones de la función inhibitoria (Volk, Matsubara et al. 2012).

Por otro lado, este déficit de la función inhibitoria puede tener diferentes sustratos y consecuencias. Aunque las evidencias publicadas sugieren un déficit GABAa en función de los hallazgos con estimulación magnética transcraneal, podría encontrarse (adicional o alternativamente) un déficit GABA_b en ciertos casos con esquizofrenia. Esta posibilidad la apoya la descripción de que en comparación con sujetos sanos, en algunos casos de pacientes con esquizofrenia se encuentra un menor periodo silente cortical (CSP, que traduce la función de los receptores GABA_b) (Eichhammer, Langguth et al. 2004) y en otros éste es normal (Wobrock, Schneider-Axmann et al. 2009).

En cuanto a las consecuencias prácticas para el tratamiento de describir con claridad la implicación de las alteraciones de la función inhibitoria en esquizofrenia, podrían tener relación con predecir en qué casos puede ser más útil el fármaco más eficaz de los que actualmente disponemos para su tratamiento. Los pacientes tratados con clozapina en particular parecen mostrar una mayor activación de las neuronas inhibitorias (Daskalakis, Christensen et al. 2003) lo que podría por tanto sugerir que un criterio de respuesta a clozapina, fuese precisamente una hipofunción inhibitoria. La aclaración del rol de la disfunción inhibitoria puede contribuir por tanto a la definición de tratamientos personalizados, con fármacos existentes (como clozapina) o mediante estudios con nuevas dianas (con moduladores de la función GABA, quizá)

5.2 Y todo esto ¿por qué?

Las alteraciones conectivas o/y de la función inhibitoria, que pueden estar muy vinculadas a las alteraciones de la formación de las redes funcionales, corresponderían a lo que se denomina fisiopatología en el resto de la Medicina, es decir, el estudio de los mecanismos que subyacen más o menos inmediatamente a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Mi propuesta es considerar tales alteraciones en, al menos un grupo importante de pacientes, como potenciales mecanismos fisiopatológicos porque se relacionan con el sustrato normal de las funciones que están alteradas y porque hay evidencias de su disfunción en grupos significativos de pacientes con esquizofrenia. Obviamente, no propongo que en todos los pacientes que padecen lo que hoy llamamos esquizofrenia las alteraciones conectivas o inhibitorias descritas jueguen un papel causal o incluso simplemente importante.

Aun aceptando su posible papel fisiopatológico en la esquizofrenia, uno puede preguntarse yendo un paso más allá dónde se originan las alteraciones que he mencionado. En este sentido, la literatura en esquizofrenia es rica en hipótesis: hay demostraciones sólidas de que un conjunto de vías causales puede contribuir a alterar esos mecanismos, cada una de ellas de manera aislada o, más probablemente, interactuando entre sí. La primera causa contribuyente posible, obviamente, es la genética. Ya se ha expuesto en un capítulo anterior la enorme importancia de la carga genética como determinante de una buena proporción causal de la esquizofrenia como hoy la entendemos. Esta carga genética, mediada generalmente por variantes no patológicas en sí mismas puede interactuar con el entorno mediante los cada vez mejor conocidos mecanismos epigenéticos. Pero también podría, y esto hoy no lo sabemos, condicionar por sí misma un estado levemente alterado en la función inhibitoria o en la calidad de la conectividad regional estructural que fuera determinante en el riesgo. Nuestro grupo ha mostrado que las características de modulación con una tarea de la red funcional conectiva evaluada mediante el cálculo de parámetros derivados de la teoría de grafos (y que por tanto valoran el conjunto de la red) se relacionan con la variación genética que condiciona las características de los canales de potasio neuronales (Lubeiro, Fatjo-Vilas et al. 2019). Est influencia genética sería directa, es decir, las

variantes genéticas por sí mismas podrían modificar la trasmisión nerviosa. Sin embargo, esa variación genética de riesgo no sería necesariamente independiente del entorno, cuyas características a su vez podrían agravar las consecuencias de las características funcionales como, en este caso, una menor modulación funcional de la red conectiva, que como vimos puede ser un rasgo presente en un grupo significativo de casos con esquizofrenia. Y que, dicho sea de paso, tienen sentido a la hora de entender lo que sucede en el cerebro de los pacientes que vemos reflejado en su actividad mental desorganizada. Pero, además, es plausible que ciertas características del entorno sean nocivas solo para quienes porten ciertas variantes genéticas. Aunque el paciente necesite de una situación de estrés biológico o psicológico para manifestar los síntomas de este trastorno, puede darse el caso que estas situaciones estuvieran dentro del rango de lo esperable en la población. Dicho de otra manera, si entre el total de las personas que se ven expuestas a una situación de las que aumentan el riesgo de esquizofrenia (consumir cannabis, emigrar o sufrir acoso en la escuela) solo una porción muy pequeña desarrolla una esquizofrenia, la causa de ésta ¿es el estrés o es la vulnerabilidad mediada por la genética? En mi opinión, es la segunda, pues si fuese la primera la presencia de la esquizofrenia sería mayoritaria. La cosa se complica más aún si uno considera la importancia de hipotéticos factores de protección frente a esa interacción nociva entre entorno y genética, haciendo necesarios modelos de alta complejidad para tener en cuenta el cuadro completo de interacciones.

Hay más causas potenciales que interfieren en el desarrollo del sistema nervioso o en su función aumentando el riesgo de padecer esquizofrenia. Entre ellas tenemos la actividad inflamatoria crónicamente elevada de modo leve (Feigenson, Kusnecov et al. 2014; Mondelli and Howes 2014), las complicaciones en el parto y las infecciones en el embarazo o en el post-parto inmediato (Tandon, Keshavan et al. 2008). Nos queda mucho por aprender en cuanto a la relevancia de estos factores como contribuyentes a las alteraciones cerebrales presentes en grupos de pacientes con esquizofrenia, pero parecen existir vías que los vinculan. Lo cual tiene el interés enorme de ofrecer potenciales modos de prevención para las manifestaciones de esta enfermedad.

Es por ejemplo muy interesante subrayar que algunos de estos problemas, como la actividad inflamatoria leve crónicamente elevada, pueden ser en parte al menos debidas a factores ambientales como las experiencias traumáticas infantiles. En la esquizofrenia se ha referido que estas experiencias se asociaban a la elevación de la proteína C reactiva, un marcador inflamatorio, mientras que no lo hacían en sujetos sanos ni en pacientes con trastorno bipolar (Quide, Bortolasci et al. 2019). A su vez, un reciente estudio de neuroimagen con tomografía por emisión de positrones ha evaluado la relación entre la función inhibitoria cortical y un marcador de activación de la microglía, el TPSO (Da Silva, Hafizi et al. 2019). La microglía es un componente

celular cerebral que se activa en estados inflamatorios o/y de defensa frente a patógenos, permaneciendo inactiva en condiciones normales⁶⁷. Los resultados de ese estudio en sujetos de alto riesgo para psicosis revelaron que la mayor activación glial incidía negativamente en la función inhibitoria. Esto puede ser un paso para vincular las experiencias adversas infantiles con la inflamación con la función inhibitoria. En la población general, el efecto de las experiencias infantiles adversas, incluyendo la muerte de alguno de los padres, el divorcio, la negligencia física en el cuidado y los conflictos intrafamiliares se vieron asociados a la elevación de los marcadores inflamatorios en la etapa media de la vida en una muestra de más de 8.000 pacientes nacidos en 1958 (Lacey, Pinto Pereira et al. 2020). Todo esto puede ser muy importante en términos fisiopatológicos en al menos un grupo de pacientes con esquizofrenia, pero para calibrarlo en su justa medida no hay que olvidar las evidencias antes mencionadas sobre la poca fiabilidad de los recuerdos sobre el maltrato, ya que los estudios ahora citados se basan precisamente en la evaluación de las experiencias adversas mediante cuestionarios a su vez fundados en el recuerdo de esas experiencias.

En todo caso, las alteraciones que condicionan los problemas fisiopatológicos, como las alteraciones en la conectividad cerebral, pueden estar relacionadas con una vulnerabilidad genética particular, en el sentido de que determinadas peculiaridades cerebrales no patológicas en sí mismas faciliten el desarrollo de la enfermedad solo en presencia de determinados factores ambientales o de cierta intensidad de estos. Es algo que tampoco sabemos y cuyo estudio podría contribuir a dilucidar la existencia de grupos con un sentido causal dentro de la esquizofrenia. Y, por descontado, a desarrollar tratamientos mucho más personalizados y eficaces, evitando probablemente exponer a muchos pacientes a efectos secundarios de otros tratamientos menos útiles. Pero esto nos aguarda, esperemos, en el futuro.

5.3 Epigenética

Los genes que portamos al nacer determinan nuestro destino en algunas ocasiones, sobre todo si producen inevitablemente alteraciones graves en quienes los posee, como en el caso de la hemofilia, la enfermedad de Huntington, la fibrosis quística o el síndrome de Down.

Sin embargo, en muchas otras ocasiones la influencia que ejercen esos genes es más limitada y sutil, en el sentido de incrementar las posibilidades de que quienes

⁶⁷ Hay evidencias sobre todo post-mortem que revelan un exceso de activación de ese componente celular, la microglía, en pacientes con esquizofrenia. Algunos piensan que eventos biológicos, como infecciones, tempranas o incluso pre-natales, además de experiencias adversas infantiles, pueden contribuir a su excesiva activación, que puede tener consecuencias nocivas en la adecuada organización de los circuitos cerebrales Volk, D. W. (2017). "Role of microglia disturbances and immune-related marker abnormalities in cortical circuitry dysfunction in schizophrenia." *Neurobiol Dis* 99: 58-65.

portan ciertas variantes genéticas presenten ciertos rasgos o sufran ciertas enfermedades, pero sin determinarlas de manera absoluta. Esta influencia puede ser más o menos determinante dependiendo de las circunstancias en que viva la persona poseedora de las correspondientes variantes genéticas. Ciertas circunstancias en las que se desarrolla o viva esa persona pueden hacer que un gen se exprese más o menos (generalmente menos), de manera que la proteína que codifican sea más o menos abundante o tenga propiedades algo diferentes, lo que puede tener consecuencias, en nuestro caso, para la función cerebral⁶⁸. A la interacción entre las variantes genéticas y las características del entorno la llamamos epigenética, y cada vez vamos entendiendo mejor su importancia en el riesgo para padecer enfermedades como la esquizofrenia.

5.3.1 Mecanismos epigenéticos

Hay un hecho evidente: todas las células de nuestro organismo tienen exactamente la misma información genética (ya que el ADN que contienen sus 23 pares de cromosomas es idéntico) pero, sin embargo, ese organismo está conformado por muchos diferentes tipos de células cuya morfología y función son completamente distintas (neuronas, leucocitos, hepatocitos, células musculares, conos y bastones en la retina, óvulos y espermatozoides, etc...). La única explicación posible para esta aparente paradoja es que en cada uno de los tipos celulares se exprese solamente un conjunto de genes del total contenido en el genoma y que a la vez se silencien otros, de manera que, aunque estructuralmente la genética (el ADN) sea igual entre todas las células, funcionalmente resultasen ser diferentes. Es decir, por medio de la anulación de la traducción de diferentes genes, resultasen tener una genética distinta en lo referido a su expresión⁶⁹.

⁶⁸ Que a su vez pueden ser más o menos determinantes dependiendo de las características del entorno del individuo. Estas características pueden ser las mismas que condicionan la modificación de la expresión genética, que pueden estar incluso en el pasado remoto, o de otras, como las circunstancias interpersonales o sociales en que viva la persona, en las cuales ciertas características biológicas, incluso aunque las diferencias sean sutiles, pueden tener una influencia muy determinante.

⁶⁹ El camino inverso, es decir, la eliminación de los mecanismos que anulan la expresión de determinados genes en un tipo de células también es posible, y es lo que ha facilitado la fecundación in vitro. En la década de 1950 el trabajo de John Gurdon y sus colaboradores mostró que era factible trasplantar un núcleo de una célula diferenciada de un sapo a un huevo indiferenciado (es decir, sustituir el núcleo del ovocito por el de la célula adulta). El resultado es que el material genético de la célula adulta en el citoplasma del ovocito deba lugar a un ovocito perfectamente viable. Esto demostraba que las “marcas epigenéticas” (las que inactivaban los genes que no se usaban para el desarrollo de la célula adulta) se borraban al trasplantarse el núcleo adulto al citoplasma de otra célula. En la primera década de 2000, esta línea de investigación prosiguió en mamíferos. Shinya Yamanaka y Kazutoshi Takahasi demostraron que sólo eran necesarios cuatro genes (*Oct4*, *Sox2*, *Klf4* y *c-Myc*) para poder transformar células adultas en las llamadas células pluripotentes inducidas (iPS), que podían reprogramarse para dar lugar a cualquier

De hecho, esto es precisamente lo que sucede: conocemos diferentes mecanismos regulatorios (y vamos conociendo más) mediante los cuales se puede suprimir la traducción de determinados genes en las proteínas que codifican o, a la inversa, facilitar su expresión. Si un gen (el ácido desoxirribonucleico, o ADN) no se traduce en una determinada célula en ácido ribonucleico (ARN) y a su vez en las proteínas que codifica, es como si ese gen no existiera en esa célula. Por tanto, el “silenciamiento” de algunos genes puede hacer que funcionalmente el genoma de unas células sea distinto del de otras pese a que posean el mismo ADN.

Este proceso se suele ilustrar con el término “paisaje epigenético”, una imagen creada por Conrad Waddington. Se trata de una imagen metafórica en la que una bola se sitúa en lo más alto de una cuesta abajo. El camino de bajada es irregular, con relieves que pueden desviar en una u otra dirección la bola puesta en movimiento. Los diferentes puntos de llegada de la bola (el equivalente al desarrollo final de las células) sería por tanto impredecible considerando solamente su posición de salida (es decir, el ADN que portase)

Estos mecanismos son clave, además de para permitir la diferenciación de las líneas celulares que forman un organismo, para facilitar cambios en el funcionamiento durante la vida de este organismo que le puedan permitir adaptarse a las características relevantes del entorno en el que vive y a sus eventuales modificaciones. Algunas de las modificaciones en el entorno para las que sirven la epigenética son más biológicas. Por ejemplo, el etanol contenido en las bebidas alcohólicas es degradado por una enzima denominada alcohol-deshidrogenasa. Cuando la persona bebe cantidades crecientes de alcohol, su hígado sintetiza cada vez más cantidad de esta enzima, lo que subyace al hecho de que las personas que beben en exceso tengan mayor tolerancia a los efectos del alcohol (aunque no al daño que éste puede producir). La regulación epigenética en este caso, en respuesta al factor ambiental del etanol ingerido, se produce mediante el control de la cantidad de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) sintetizado a partir del ADN, como paso previo a la síntesis de proteínas. En este caso, de la síntesis de mayor o menor cantidad de alcohol-deshidrogenasa.

Las modificaciones epigenéticas pueden servir también para responder a cambios en el entorno de índole más social, y vemos evidencias de esto prácticamente en todos los animales, incluso en los más elementales. Por ejemplo, determinadas pulgas de agua cambian su morfología global dependiendo de que existan o no predadores en su entorno. Ciertos tipos de saltamontes, por su parte, también son capaces de modificar el tamaño y coloración de algunas partes de su organismo dependiendo de que vivan aislados o en cambio haya congéneres cerca. Estos cambios corporales están mediados por la regulación de la expresión de los genes correspondientes a las proteínas

tipo de células en el organismo. Esta es, por cierto, la base de una de las prometedoras líneas de investigación para entender las alteraciones neurales en los trastornos mentales graves: se trata de “crear” neuronas con la información genética de los pacientes con el correspondiente trastorno y evaluar sus alteraciones estructurales o funcionales.

cuya función es necesaria para realizarlos, es decir, están mediados por mecanismos epigenéticos. En este caso, el estímulo que desencadena esos cambios es más dependiente de las interacciones entre individuos, siendo más social que en el caso anterior.

Es importante destacar la importancia que puede tener la epigenética para explicar algunas de las aparentes paradojas en psiquiatría. Por ejemplo, el hecho de que sólo un 50% de los gemelos idénticos (o monocigóticos) sea concordante para la esquizofrenia, cuando comparten todos y cada uno de los genes en su genoma. Un trabajo publicado en 2005 por el grupo de Manel Esteller mostró que las marcas epigenéticas de los gemelos idénticos diferían muy poco a una edad temprana, pero que lo hacían mucho más según avanzaba la edad, particularmente entre los que habían vivido separados mucho tiempo (Fraga, Ballestar et al. 2005). Por otro lado, otro trabajo del grupo liderado por Jeffrey Craig en 2010 mostró que los patrones de metilación del ADN (uno de los principales mecanismos epigenéticos) mostraban diferencias apreciables incluso entre gemelos idénticos recién nacidos (Ollikainen, Smith et al. 2010). En conjunto, ambos trabajos sugieren que los mecanismos epigenéticos, durante la vida uterina y la extrauterina, son determinantes para explicar las diferencias en salud entre personas genéticamente idénticas. Es labor nuestra aplicar un método científico riguroso para entender qué elementos del entorno y a través de qué mecanismos pueden producir esas diferencias.

Para lo que sigue en esta sección voy a adaptar parcialmente lo que ya publiqué con anterioridad (Molina 2017).

¿Cuáles son estos mecanismos?

La información genética de cualquier ser vivo está contenida en su ADN, que está contenido a su vez (en las células eucariotas) en el núcleo celular. En el caso del ser humano, este ADN contiene unos 30.000 genes, las unidades de ADN que codifican la síntesis de determinadas proteínas, que una vez sintetizadas correctamente tendrán funciones especiales en el organismo. Los genes que se traducen (el llamado exoma) solo ocupan una parte relativamente pequeña del genoma, es decir, del total del ADN, que contiene otras secuencias cuya función tiene que ver con la regulación de la expresión de esos genes o desconocida.

La doble hélice de ADN sabemos que se compone de cadenas formadas por cuatro bases, unas pequeñas estructuras químicas llamadas, citosina, timina, guanina y adenina. Estas estructuras son por tanto las unidades elementales se combinan formando la secuencia del ADN, que difiere entre especies y, en un grado mucho menor, entre individuos.

La doble cadena de ADN está conformada de tal manera que se enrolla en torno a unas proteínas, las histonas, cuya conformación espacial a su vez facilita o impide la traducción del ADN a ARN (por tanto, su confirmación juega un papel imprescindible para la correspondiente síntesis de proteínas). Aproximadamente 146 pares de bases de ADN se asocian a cada conglomerado de ocho histonas formando un

nucleosoma, y el conjunto de nucleosomas es la cromatina. En función del tipo de conformación de este conjunto de ADN más histonas, la cromatina en el núcleo celular puede estar en forma de heterocromatina o eucromatina. Si hay un “empaquetamiento” ligero del conjunto ADN más histonas, nos referimos a la eucromatina, que es la conformación que facilita la traducción genética. Si el empaquetamiento es más denso, hablamos de heterocromatina, que es la conformación que dificulta o impide esta traducción.

Uno de los mecanismos que contribuye a regular la expresión de los genes tiene que ver con las histonas. Aunque más bien deberíamos hablar de un conjunto de mecanismos, pues vamos conociendo cada vez más, más de cincuenta en la actualidad que constituyen el “código de histonas”. Por ejemplo, ciertas modificaciones bioquímicas de las histonas como la adición de grupos químicos a estas proteínas (a las que llamamos acetilación, por adición de un grupo acetilo, o respectivamente mono-, di- o trimetilaciones por adición de uno, dos o tres grupos metilo mediante las enzimas llamadas deacetilasas). Además, se va conociendo el papel que variantes de las histonas diferentes a las que habitualmente conforman los nucleosomas pueden tener en la regulación epigenética. Es interesante considerar que algunos fármacos antidepressivos o el ácido valproico, un anti-epiléptico también utilizado en el tratamiento del trastorno bipolar, ejercen una acción inhibitoria sobre las histona-deacetilasas. Es decir, parece posible que algunos de los efectos de estos fármacos sobre los trastornos mentales pudieran ejercerse sobre la regulación de los mecanismos epigenéticos relacionados con la modificación de las histonas. Es una posibilidad sugerente, porque es bien conocido el efecto del entorno (por ejemplo, de los eventos vitales adversos) sobre el riesgo para estos trastornos. Aunque no conocemos aun hasta qué punto esto es relevante para el efecto terapéutico de esos fármacos, sin duda es un camino muy interesante para explorar, pues eventualmente podría llevar a tratamientos que contrarrestasen los efectos perjudiciales que el entorno hubiera podido tener sobre la expresión genómica, o al menos algunos de ellos.

Otro importante mecanismo de regulación epigenética es la metilación de las citosinas del ADN. Como recordamos fácilmente, la citosina es una de las cuatro bases a partir de las cuales se construye la doble hélice de ADN. Cuando a esta citosina se añade un grupo metilo (a lo que llamamos metilación) en determinadas posiciones de un gen, se inhibe la expresión del correspondiente gen. Las enzimas que participan en este proceso de metilación de las citosinas se llaman metil-transferasas. Cuando el ADN está metilado, se une a una proteína denominada MeCP2 (Metil-CpG binding protein 2, o proteína que se une a la secuencia CpG⁷⁰ metilada)⁷¹, que desencadena

⁷⁰ La metilación se produce en determinadas bases, concretamente en citosinas que siguen a guanina en la cadena de ADN, a lo que se llama CpG.

⁷¹ La mayoría de los niños con síndrome de Rett muestran mutaciones en el gen que la codifica, que resultan en una proteína MeCP2 no funcional.

eventos que impiden la traducción del ADN en mRNA y en definitiva la síntesis de la proteína codificada por el gen (Carey 2011). Estas marcas de metilación se transmiten en el adulto entre células de la misma línea en las correspondientes divisiones⁷² (en las células que se dividen, lo que no es el caso de las neuronas del adulto).

La metilación del ADN y los cambios epigenéticos sobre las histonas difieren en un aspecto importante. La metilación es un mecanismo muy estable una vez producido, mientras que las modificaciones de las histonas son mucho más plásticas (Carey 2011), por lo que se supone que juegan un papel adaptativo en respuesta a estímulos externos. Con “estímulos externos”, en el campo de la epigenética uno suele referirse a cambios en el exterior del núcleo celular, como pueden ser los hormonales. Estos a su vez pueden producirse en respuesta a cambios en el medio externo al sujeto, como ocurre en situaciones de estrés con el cortisol o en relación a cambios en la alimentación, con la insulina y otras hormonas relacionadas con el metabolismo energético.

Finalmente, un tercer mecanismo implicado en la regulación epigenética tiene que ver con los llamados micro-RNA (miRNA). Se trata de pequeñas moléculas de ácido ribonucleico que no se traducen en proteínas, sino que interactúan con el mRNA regulando la síntesis de proteínas o interactuando con los complejos de histonas o con las enzimas metil-transferasas. En concreto, y por ejemplo, la unión de un miRNA a la porción que no se traduce de un mRNA⁷³ puede impedir la traducción de éste en proteína. Hay más de mil miRNA conocidos (Carey 2011). En todo caso, si la investigación en epigenética en general está en su infancia, podríamos decir que la investigación con micro-RNA está apenas en un estado neonatal. Por otro lado, el hecho de que en el ser humano nada menos que el 98% del ADN no sirva para codificar proteínas, y de que se vayan descubriendo las funciones reguladoras del ARN que se sintetiza a partir de ese ADN no codificante, abre nuevas vías para pensar en la complejidad de la regulación de la expresión génica.

Así pues, hay muchas posibles vías a partir de las cuales los mecanismos epigenéticos pueden ponerse en marcha. Algunas pueden estar intuitivamente más relacionadas con los factores implicados en los trastornos mentales, y servir de eslabón entre los aspectos psicológicos y cerebrales de éstos. Para entender mejor esta importancia y el modo de actuación de los mecanismos epigenéticos en los problemas psiquiátricos, con una gran relevancia potencial para entender la influencia de la crianza

⁷² Esto no significa necesariamente que se transmitan entre generaciones de personas (de madres a hijo/as). Después se comentará algo sobre la interesante posibilidad de la transmisión de las características epigenéticas a la descendencia, pero aquí estamos hablando solamente de la transmisión entre células de un mismo individuo.

⁷³ Hay porciones al principio y al final de la cadena de un mRNA (respectivamente llamadas 5'UTR y 3'UTR) que no codifican aminoácidos, sino que cumplen una función reguladora de la síntesis de proteínas. Es en estas regiones, particularmente en la 3'UTR, donde los miRNA parecen cumplir una parte importante de su función reguladora.

temprana en el estado psicológico posterior, podemos considerar un ejemplo procedente de la investigación animal. En el estado actual de la neurociencia, se admite sin duda la influencia de las circunstancias infantiles adversas en la regulación epigenética de la expresión del ADN (Burns, Szyszkowicz et al. 2018). Como ejemplo de línea de investigación en este campo, el grupo de Michael Meaney, de la Universidad McGill en Canadá, ha realizado una larga serie de experimentos (Weaver, Cervoni et al. 2004) que demuestran la enorme influencia de la calidad del cuidado temprano que reciben los animales en las características de sus modos de afrontamiento del estrés en la edad adulta, habiendo además demostrado que tales efectos se median por mecanismos epigenéticos. Esa línea de investigación ha valorado, por tanto, el mecanismo por el que una experiencia temprana produce efectos relevantes en el cerebro que permanecen a lo largo de la vida. La extrapolación de estos resultados al ser humano es difícil, por las obvias diferencias entre especies y la imposibilidad ética de realizar el mismo experimento en humanos. Sin embargo, ilustra que cerebro de los mamíferos puede adaptarse a las características del entorno emocional temprano de manera duradera.

Comencemos resumiendo las partes esenciales de esa línea de investigación. Los investigadores compararon las respuestas al estrés en ratas adultas dependiendo de si habían recibido un cuidado neonatal de más o menos calidad de sus madres. En estos animales, este cuidado se manifiesta físicamente, valorándose a tal efecto la cantidad de lamidos y de contacto físico entre la madre y las crías. Para controlar los posibles efectos genéticos, además intercambiaron crías de madres más “cálidas” y más “frías”. Lo que observaron es que las crías que habían recibido un cuidado maternal de mayor calidez en su vida temprana reaccionaban a las circunstancias estresantes en su vida adulta de modo mucho menos ansioso de lo que lo hacían las que habían sido cuidadas de manera más fría. Y, lo que es más interesante en este punto, es que este efecto estaba mediado por la regulación epigenética de ciertos genes. En condiciones normales, el estrés desencadena la liberación de cortisol por las glándulas suprarrenales. Esta hormona nos prepara para “huir o luchar”, movilizando recursos del organismo para afrontar una situación de peligro (real o percibido), que experimentamos subjetivamente como ansiedad. En el hipocampo, una pequeña región del lóbulo temporal medial del cerebro, hay receptores neuronales especializados para el cortisol, que actúan como freno inhibiendo su nueva liberación cuando detectan niveles altos en la sangre. Es decir, la secreción de cortisol tiene un mecanismo de retroalimentación de seguridad, pues el cortisol en exceso (en cantidad o en tiempo mantenido) es perjudicial para el organismo, y en particular para el sistema nervioso. Pues bien, los animales que recibían un cuidado más cálido mostraban un incremento de los niveles de serotonina en el hipocampo que disminuía la metilación de los genes de los receptores para el cortisol en esta región. Por tanto, al haber menos metilación de estos genes, se podían sintetizar más receptores para cortisol en hipocampo, y así el mecanismo de retroalimentación funcionaba mejor en el adulto. Es decir, cuando las glándulas suprarrenales en esta etapa segregaban más cortisol, su hipocampo era más capaz de frenar su secreción excesiva. En cambio, en las ratas

que habían recibido un cuidado más frío, los genes para los receptores de cortisol estaban hipermetilados, por lo que su secreción de cortisol ante el estrés se prolongaba mucho más. Esto hacía que su afrontamiento del estrés en la vida adulta fuera mucho menos “adaptativo”.

Sin utilizar métodos similares, varios psicoanalistas que trataban sobre todo con niños hicieron observaciones similares en dos contextos en los que esos niños sufrían un alto grado de privación del afecto materno. Tras la separación de muchos niños de sus familias durante la Segunda Guerra Mundial, bastantes fueron alojados en residencias donde el cuidado físico era bueno, pero donde algo no parecía ir bien con los niños. Muchos incluso mostraban regresiones en su desarrollo, como “olvidar” el habla o el control de los esfínteres. Anna Freud propuso que los niños eran víctimas de “deprivación maternal”, y con la creación de pequeñas unidades similares a familias la situación mejoró en esos centros. Por otro lado, René Spitz observó en la década de 1940 a niños que habían sido criados en orfanatos o pasado largas temporadas en hospitales, quienes no solamente mostraban regresiones del desarrollo o aparentes vacíos emocionales, sino que incluso podían llegar a morir. Finalmente, John Bowlby, basado en estos y otros datos, resalta la importancia del vínculo de madre e hijo, de modo que la privación del cuidado maternal tendría influencias tan graves en el futuro de éste como la de nutrientes esenciales (Harrington 2019).

En la actualidad, se van recogiendo evidencias de que efectos similares suceden en el ser humano, salvando las distancias, por ejemplo, valorando el estado de metilación de estos receptores en el cerebro de personas que se han suicidado, en relación con las experiencias tempranas desfavorables que puedan haber sufrido (Cheung, Woo et al. 2020). Aunque los resultados no son definitivos, los datos apuntan a que este puede ser también en el ser humano un mecanismo muy relevante para explicar la relación entre el entorno individual y la expresión genética diferencial entre personas.

De manera coherente con esta línea de razonamiento cabría esperar que las personas que hubiesen sufrido infancias traumáticas mostrasen niveles elevados de cortisol durante su vida adulta. Hay evidencias de que esto es así (Heim, Newport et al. 2000; Yehuda, Halligan et al. 2001). También se han publicado resultados que apoyan un exceso de la hormona liberadora de corticotropina (CRF) en personas que habían sufrido experiencias desfavorables en la infancia (Lee, Geraciotti et al. 2005). Sin embargo, este resultado se obtuvo mediante el análisis de la relación en 20 personas entre la puntuación en un cuestionario y los niveles de esa hormona. El cuestionario empleado (Childhood Trauma Questionnaire) se basa en los recuerdos de la persona sobre cómo fue su infancia, que ya hemos mencionado pueden tener una relación solamente parcial con la realidad de ese periodo. En ese trabajo se mencionaba que solamente un tipo de experiencia desfavorable, la negligencia emocional, se relacionaba con niveles altos de CRF. Sin duda, es necesario investigar más y mejor para tener una idea clara de la influencia de la experiencia temprana en los patrones funcionales neuronales en la edad adulta.

Otras hormonas también pueden tener un papel destacado en esa potencial influencia, de manera destacada la arginina-vasopresina, que se ha valorado sobre todo en modelos animales (en ratones). En este caso, el modelo empleado fue la separación de las crías de sus madres durante tres horas al día durante los primeros diez días de vida, lo que dio lugar a ratones adultos “muy estresados”, de manera similar al modelo de las madres distantes. En estos ratones, además de encontrarse alteraciones de la secreción de colesterol, se encontró una disminución de la metilación del gen de la arginina-vasopresina, lo que daba lugar a un exceso de su síntesis (Murgatroyd, Patchev et al. 2009). Este efecto solamente era significativo si la separación de las crías se producía en los primeros diez días de vida. Después, desaparecía la plasticidad neural para modificar la síntesis de la arginina-vasopresina.

Siendo como son de enorme interés potencial todos estos mecanismos, debe mencionarse sin embargo que su importancia real en el sistema nervioso es objeto de controversia, por varias razones (Carey 2011). En primer lugar, porque los cambios epigenéticos son relativamente pequeños y porque están bastante localizados (por ejemplo, las diferencias en la metilación de los receptores para el cortisol aparecen en el hipocampo pero no en otras regiones). Esto puede no tener demasiada importancia, pues la complejidad del cerebro y sus funciones puede verse muy alterada por cambios en la estructura y función de alguna de sus regiones, sobre todo si está tan interconectada como es el caso del hipocampo. La segunda razón para esta controversia es que las neuronas son células muy diferenciadas, que ya se encuentran en la parte más baja del paisaje epigenético de Waddington. No se dividen y por tanto no copian su ADN, lo que complica la pérdida de las marcas de metilación que poseían previamente. Sin embargo, existen posibilidades alternativas para eliminar funcionalmente esta metilación. Se ha encontrado, por ejemplo, que la adición de un grupo hidroxilo a las citosinas metiladas hace que las enzimas que actúan reprimiendo la expresión de los correspondientes genes como la MeCP2, consideren a estas citosinas metiladas hidroxiladas como citosinas no metiladas (Tahiliani, Koh et al. 2009). Por tanto, pese a no poder eliminarse realmente la metilación en las neuronas desarrolladas, existen mecanismos que pueden hacer que los correspondientes genes se expresen o no.

Una de las líneas de investigación más interesantes en relación a la influencia de los hechos tempranos sobre el desarrollo posterior en el ser humano se originó en las observaciones que siguieron al Invierno del Hambre sufrido entre 1944 y 45 en Holanda, cuando la Segunda Guerra Mundial y la ocupación del país determinaron una enorme hambruna en la que murieron decenas de miles de personas (Carey 2011). En los años siguientes se observó que los niños que cuyas madres sufrieron la hambruna en los meses finales del embarazo nacían pequeños. Aquellos que nacían de un embarazo en el que las madres habían estado desnutridas solo en los meses iniciales, nacían normales. Pero cuando se les estudió de adultos, se vio que los que habían nacido de madres desnutridas en el principio del embarazo tenían un riesgo de sufrir obesidad durante su vida bastante mayor que los del otro grupo. Y más aún,

que los del primer grupo tenían un riesgo elevado de sufrir problemas mentales, incluyendo la esquizofrenia. Se ha descrito algo muy similar en relación a las hambrunas que sufrió la población china como consecuencia de las políticas del llamado Gran Salto Adelante entre 1958 y 1961.

En estos casos, lo que sucede es que las células embrionarias en los primeros meses del embarazo experimentan modificaciones epigenéticas para adaptarse al entorno de la desnutrición en que se desarrolla el feto. Estas modificaciones se van transmitiendo a las siguientes generaciones celulares y su efecto dura mucho tiempo. Así, la adaptación a un entorno de desnutrición puede dar lugar a obesidad si la disponibilidad de alimentos se hace normal.

La epigenética puede entenderse como un mecanismo natural que facilita la adaptación optimizando los recursos genéticos. Dicho de otro modo, que el entorno temprano que se encuentra el individuo será con mucha probabilidad el que tendrá que afrontar a lo largo de su vida (o al menos así es para el resto de los animales y para el ser humano a lo largo de su historia). Por tanto, instaurar modificaciones genéticas tempranas puede ser la mejor estrategia para afrontarlo o incluso para sobrevivir. Las ratas que no experimentan cuidado temprano prevén un futuro amenazante, de manera que su excesiva liberación de cortisol las prepara para lo que esperan, tener que “luchar o huir” de forma casi permanente.

No obstante, algo que vamos conociendo, y que resulta ser de gran interés para el desarrollo del cerebro, es que la mayor parte de estas marcas epigenéticas pueden ser reversibles, tanto en lo referido a la metilación de las citosinas como en las modificaciones de las histonas (sobre todo éstas, que como ya vimos son especialmente plásticas). El cómo conseguir que las marcas epigenéticas perjudiciales tempranas puedan borrarse en el genoma adolescente o adulto es una muy importante línea de investigación futura. Esta posibilidad, que se encuentra más avanzada en especialidades como la oncología (Miranda Furtado, Dos Santos Luciano et al. 2019) se considera en particular en relación a la importancia del tratamiento de trastornos como la depresión mayor y la esquizofrenia (Hoffmann, Sportelli et al. 2017).

Y para finalizar este apartado, otra cuestión de una enorme importancia potencial relacionada con la influencia del entorno sobre los genes es la posible transmisión de las marcas epigenéticas de padres a hijos. Es una posibilidad en plena investigación (Nagy and Turecki 2015). Una observación procedente del trabajo con los grupos que sufrieron el Invierno del Hambre en Holanda en distintas etapas de su embarazo mostró que la descendencia de las niñas que tenían más riesgo de obesidad en la edad adulta por haber estado expuestas a la hambruna en su primer trimestre de desarrollo intrauterino también tenían más riesgo de obesidad. Estas niñas, las descendientes en segunda generación de las mujeres que sufrieron estando embarazadas desnutrición durante el Invierno del Hambre, habían tenido un embarazo perfectamente normal. Al contrario, los descendientes de las niñas que habían sufrido el Invierno del Hambre durante el tercer trimestre de su desarrollo intrauterino, tenían un peso normal. Una posible explicación para ello es que las marcas epigenéticas de la

primera generación se hubieran transmitido a la segunda, aumentando así el riesgo de obesidad en las descendientes de quienes habían nacido de madres desnutridas en el primer trimestre del embarazo. No es la única posibilidad, pero los estudios en ratones muestran que efectivamente bajo ciertas condiciones las propias marcas epigenéticas pueden transmitirse de madres a hijos/as (Carey 2011).

En décadas anteriores esta posibilidad venía a considerarse poco menos que herética, pues las células reproductoras sufren, durante el proceso denominado gametogénesis, una “limpieza” completa de este tipo de marcas para permitirles funcionar como gametos (óvulos o espermatozoides). Por otro lado, la teoría clásica de la evolución defiende que los cambios de los organismos se deben a una selección al azar de los individuos con genomas más adaptativos a las circunstancias del entorno, no a una adaptación que se transmita entre generaciones (lo que más bien correspondería a la idea de Lamarck sobre los cambios evolutivos de las especies). Hoy sabemos, en cambio, en base a estudios muy recientes de la secuenciación de las marcas epigenéticas en el espermatozoides, que hasta un 4% del genoma (incluyendo secuencias genéticas muy relevantes) puede mantener la organización nucleosomal (es decir, las modificaciones de las histonas) y otras marcas epigenéticas a través del proceso de gametogénesis, abriendo la puerta a la posible transmisión entre generaciones de la influencia de la experiencia sobre el genoma.

Existen también datos que apoyan que la posible transmisión de las características adquiridas, en el sentido de una especie de herencia lamarckiana, se mediaría por los miRNA. Un experimento demostró que se inyectaban óvulos de ratón fertilizados con un miRNA implicado en el crecimiento del tejido cardíaco, las crías que nacían de esos óvulos mostraban hipertrofia cardíaca. La descendencia de estas crías a su vez tenía la misma hipertrofia con elevada frecuencia, en aparente relación con que la expresión de ese miRNA inyectado se recreaba durante la generación del espermatozoides (Wagner, Wagner et al. 2008).

5.3.2 Epigenética y esquizofrenia

Los estudios sobre epigenética en esquizofrenia están aún en fase bastante incipiente. Es interesante sin embargo que según una revisión sobre el tema (Rivollier, Lotersztajn et al. 2014) hay diferencias en metilación en los pacientes con esta enfermedad en locus de genes a priori muy relacionados con la transmisión inhibitoria, como los de la reelina y otros relacionados con la transmisión GABA y glutamatérgica. Una revisión más reciente (Smigielski, Jagannath et al. 2020) encuentra evidencias moderadas que apoyan la importancia de la regulación epigenética en la esquizofrenia en locus genéticos importantes para la neurotransmisión, neurodesarrollo y función inmune, así como cambios en varios miRNA. Podemos recordar que las experiencias adversas infantiles podrían determinar un estado de inflamación sostenida, en al menos algunos casos, y que esta inflamación de bajo grado sostenida puede ser especialmente nociva para la transmisión inhibitoria.

Un reciente artículo calcula en una muestra de 2230 casos, incluyendo 803 con esquizofrenia, una puntuación denominada “puntuación de polimetilación”, que equivale a las puntuaciones poligénicas de riesgo pero en términos epigenéticos. En parte de esa muestra además con capaces de evaluar las características de la conectividad funcional entre las regiones prefrontal y del hipocampo, y estudian la relación con los datos histológicos post-mortem en otra muestra de casos (Chen, Zang et al. 2020). La puntuación de polimetilación era diferente en los pacientes con esquizofrenia, sobre todo relacionándose con genes relacionado con los procesos sinápticos. Además, los sujetos sanos con puntuaciones de polimetilación similares a los pacientes mostraban una alteración de la conectividad funcional ente corteza prefrontal e hipocampo. La puntuación de polimetilación en los pacientes e asociaba a las alteraciones del cerebro post-mortem. Así pues, parece que el conjunto epigenético es distinto en los pacientes con esquizofrenia y que esa diferencia puede tener relevancia funcional, subrayando la importancia de la interacción medio/genes en las alteraciones funcionales cerebrales en al menos algunos pacientes con este síndrome.

Tomado esto en conjunto con la regulación epigenética en genes relacionados con la transmisión inhibitoria, puede especularse con la posibilidad de que esas experiencias adversas contribuyan negativamente a la maduración de la transmisión inhibitoria. También hemos visto en capítulos anteriores como este tipo de transmisión está madurando hasta muy tarde en la adolescencia. Siendo como es una pieza clave en la síntesis de las ensamblas neurales que subyacen a la vida mental, puede especularse con la vinculación de todos estos eslabones, desde la calidad de las experiencias tempranas a la regulación de las ensamblas neurales transitorias que subyacen a la subjetividad, pasando por los fenómenos epigenéticos que pueden explicar esos vínculos. Son muchos saltos del tipo “y si...” pero pueden integrarse en una línea de investigación coherente para un campo en el que no hay respuestas aún.

La epigenética es un terreno en el que las investigaciones en esquizofrenia están lejos de dar sus frutos, pero parece claro que su potencial para entender la relación entre la carga genética de la persona y su entorno hace que el esfuerzo en esa dirección merezca a priori la pena. Los desarrollos más recientes en este campo muestran cambios muy rápidos en la regulación epigenética en relación a circunstancias ambientales, en el sujeto adulto también, incluyendo cambios producidos por la propia enfermedad y por su tratamiento. Estos mecanismos regulatorios que empiezan a descubrirse y entenderse podrían ser clave para entender la relación entre la expresión clínica de esta y otras enfermedades mentales, así como potenciales objetivos para mejores tratamientos.

6. A manera de conclusión

La esquizofrenia, como seguramente el resto de las enfermedades mentales, no existe. Con esto quiero decir que no hay un objeto que podamos identificar en la naturaleza como esquizofrenia, del modo en el que podemos identificar por ejemplo el infarto de miocardio, la sarcoidosis o la diabetes mellitus. Sabemos que estos problemas existen en la naturaleza porque somos capaces de identificar un correlato objetivo (la muerte de una parte del tejido cardiaco, una anomalía histológica o una alteración del metabolismo de la glucosa) para cada uno de esos nombres. Este correlato da validez a los correspondientes conceptos de enfermedad. Para la esquizofrenia esto no existe, ni parece probable que vaya a existir nunca mientras sigamos entendiendo por esquizofrenia lo que hoy entendemos por tal. La falta de la identificación de tal correlato objetivo podría deberse a que la esquizofrenia fuera meramente un constructo inventado al que arbitrariamente se le hubiera denominado enfermedad. Pero tal falta de correspondencia entre el nombre y el sustrato también podría deberse a otros problemas que restasen validez al concepto de esquizofrenia, en el sentido de impedir la identificación de los sustratos naturales, en este caso cerebral, para los problemas que padecen los pacientes que sufren el trastorno que hoy englobamos bajo ese nombre.

Mi idea es precisamente esta. Como he argumentado a lo largo de este libro, hay pocas dudas de que en muchos pacientes con esquizofrenia hay evidencias sólidas de un funcionamiento y estructura cerebrales alterados, que se corresponden con déficits muy importantes en funciones cognitivas como la memoria o la capacidad de resolver problemas y que pueden tener relación con variantes genéticas que, sin ser patológicas en sí mismas aumentan el riesgo de padecer los síntomas de este trastorno.

Pero a la vez la investigación muestra con una claridad meridiana que los pacientes englobados dentro de lo que llamamos esquizofrenia son muy heterogéneos

en las alteraciones biológicas que he mencionado, entre otras. De esta manera, la replicación necesaria para considerar que un determinado hallazgo forma parte integrante de una enfermedad, no puede darse en la esquizofrenia.

Sin embargo, esto no significa en absoluto que no existan alteraciones biológicas subyacentes a las alteraciones cognitivas y a los síntomas positivos y negativos de los pacientes. Significa que, para progresar realmente en el conocimiento de esta enfermedad, que no existe como entidad unitaria, debemos estudiar a fondo su heterogeneidad y, seguramente, dividirla en un conjunto de enfermedades quizá caracterizadas por mecanismos patogénicos diferentes. Mi propuesta es partir de estos mecanismos patogenéticos para realizar tal división.

En este punto, conviene recordar que para encontrar marcadores útiles para el diagnóstico y el pronóstico de una enfermedad conviene acercarse lo más posible a los procesos que están alterados en esa enfermedad. Un problema importante en este sentido con relación a la esquizofrenia es que carecemos del suficiente conocimiento sobre los procesos cerebrales concretos implicados en la vida subjetiva y la cognición, que son las funciones cuyas alteraciones subyacen a las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia y en los trastornos psiquiátricos en general. Desde al menos el siglo XIX hemos ido usando herramientas relativamente lejanas de los procesos alterados, como las mediciones anatómicas regionales con este fin, pues carecíamos de otros instrumentos y conceptos que pudieran acercar la investigación a los sustratos normales de esas funciones. Hoy tenemos más conocimientos y herramientas que permiten valorar los sustratos de la vida subjetiva. Por ejemplo, conocemos la importancia que en ella tienen la coordinación de grandes grupos neurales y la comunicación entre áreas cerebrales distantes, y podemos valorar esa coordinación mediante técnicas magnetoeléctricas y derivadas de la resonancia magnética. Además, dentro de estos sustratos, vamos comprendiendo la importancia destacada de la transmisión inhibitoria para seleccionar adecuadamente las asambleas neurales que permiten la experiencia subjetiva, tanto cognitiva como emocional. Estas herramientas pueden permitir un nuevo marco de estudio de estos trastornos, en el que, más que evaluarse los sustratos de un concepto, se evalúe el correlato clínico de los grupos de pacientes caracterizados por un patrón común de alteraciones biológicas.

En este marco es imposible y anticientífico desdeñar la importancia del entorno y la experiencia del sujeto en la conformación del sistema nervioso, que es a fin de cuentas nuestro enlace con el mundo. Sabemos que esa experiencia, tanto biológica como interpersonal, imprime modificaciones muy relevantes en la función del cerebro. Conocemos algunos mecanismos, como los epigenéticos (aunque quizá no sean los únicos) a través de los cuales la experiencia individual puede modificar la expresión de ciertos genes que influyen en propiedades importantes del cerebro que se manifiestan en la conducta. Las investigaciones en el terreno de la interacción de la experiencia y las propiedades cerebrales tienen una potencial gran importancia para explicar el riesgo que suponen experiencias como el maltrato, siempre que se realicen con rigor científico y considerando las posibles fuentes de error.

El uso racional de estos conocimientos y herramientas puede ayudar a desentrañar el acertijo que hoy sigue suponiendo por qué algunas personas sufren esquizofrenia. O, mejor dicho, alguna de las enfermedades reales contenidas en ese diagnóstico que no representa una categoría realmente existente en la Naturaleza. La esquizofrenia no existe en singular, pero contiene varias (o muchas) enfermedades que sin duda existen.

7. Referencias

- Trastornos Mentales y del Comportamiento (ICD-10). Ginebra, Meditor.
(2004). Trastornos Mentales y del Comportamiento (ICD-10). Ginebra, Meditor.
- Alvarez-Astorga, A., E. Sotelo, et al. (2019). "Social cognition in psychosis: Predictors and effects of META-cognitive training." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 94: 109672.
- Andaluer, T. F. M., B. Müller-Myshok, et al. (2018). Statistical Genetics: Genome-wide Studies. Psychiatric Genetics. T. G. Schulze and F. J. McMahon: 57-69.
- Association, A. P. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington.
- Bachiller, A., S. Romero, et al. (2015). "Auditory P3a and P3b neural generators in schizophrenia: An adaptive sLORETA P300 localization approach." Schizophr Res 169(1-3): 318-325.
- Baldwin, J. R., A. Reuben, et al. (2019). "Agreement Between Prospective and Retrospective Measures of Childhood Maltreatment: A Systematic Review and Meta-analysis." JAMA Psychiatry 76(6): 584-593.
- Bartlett, E. J., J. D. Brodie, et al. (1998). "Effect of a haloperidol challenge on regional brain metabolism in neuroleptic-responsive and nonresponsive schizophrenic patients." Am J Psychiatry 155(3): 337-343.
- Bergmann, O., U. K. Haukvik, et al. (2013). "ZNF804A and cortical thickness in schizophrenia and bipolar disorder." Psychiatry Res 212(2): 154-157.
- Blasi, G., F. Napolitano, et al. (2013). "Association of GSK-3beta genetic variation with GSK-3beta expression, prefrontal cortical thickness, prefrontal physiology, and schizophrenia." Am J Psychiatry 170(8): 868-876.
- Bora, E., B. Binnur Akdede, et al. (2017). "Neurocognitive impairment in deficit and non-deficit schizophrenia: a meta-analysis." Psychol Med 47(14): 2401-2413.

- Bora, E., A. Fornito, et al. (2011). "Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis." Schizophr Res 127(1-3): 46-57.
- Buchsbaum, M. S., P. Schoenkecht, et al. (2006). "Diffusion tensor imaging of frontal lobe white matter tracts in schizophrenia." Ann Gen Psychiatry 5: 19.
- Buchsbaum, M. S., L. Shihabuddin, et al. (2003). "Caudate and putamen volumes in good and poor outcome patients with schizophrenia." Schizophr Res 64(1): 53-62.
- Burns, S. B., J. K. Szyszkowicz, et al. (2018). "Plasticity of the epigenome during early-life stress." Semin Cell Dev Biol 77: 115-132.
- Buzsáki, G. (2006). Coupling of Systems by Oscillations. Rhythms of the Brain. New York, Oxford University Press: 334-356.
- Buzsáki, G. (2006). Diversity of Cortical Functions: Inhibition. Rhythms of the Brain. New York, Oxford University Press: 61-79.
- Caballero, A. and K. Y. Tseng (2016). "GABAergic Function as a Limiting Factor for Prefrontal Maturation during Adolescence." Trends Neurosci 39(7): 441-448.
- Carey, N. (2011). All in the mind. The Epigenetics Revolution, Icon Books: 233-261.
- Carey, N. (2011). Life as we know it now. The Epigenetics Revolution, Icon Books: 54-74.
- Carey, N. (2011). The message is not the medium. The Epigenetics Revolution, Icon Books: 178-204.
- Carey, N. (2011). The sins of the fathers. The Epigenetics Revolution, Icon Books: 97-114.
- Carey, N. (2011). Why aren't identical twins actually identical. The Epigenetics Revolution, Icon Books: 75-96.
- Carruthers, S. P., T. E. Van Rheenen, et al. (2019). "Characterising the structure of cognitive heterogeneity in schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and narrative synthesis." Neurosci Biobehav Rev 107: 252-278.
- Cash, R. F., Y. Noda, et al. (2017). "Characterization of Glutamatergic and GABAA-Mediated Neurotransmission in Motor and Dorsolateral Prefrontal Cortex Using Paired-Pulse TMS-EEG." Neuropsychopharmacology 42(2): 502-511.
- Cassidy, C., L. Buchy, et al. (2014). "Association of a risk allele of ANK3 with cognitive performance and cortical thickness in patients with first-episode psychosis." J Psychiatry Neurosci 39(1): 31-39.
- Cea-Canas, B., R. de Luis, et al. (2019). "Structural connectivity in schizophrenia and bipolar disorder: Effects of chronicity and antipsychotic treatment." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 92: 369-377.
- Cea-Canas, B., J. Gomez-Pilar, et al. (2020). "Connectivity strength of the EEG functional network in schizophrenia and bipolar disorder." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 98: 109801.
- Cicero, D. C., M. J. Klaunig, et al. (2016). "Anomalous Self-Experiences and positive symptoms are independently associated with emotion processing deficits in schizophrenia." Schizophr Res 176(2-3): 456-461.
- Cicero, D. C., A. M. Neis, et al. (2017). "The Inventory of Psychotic-Like Anomalous Self-Experiences (IPASE): Development and validation." Psychol Assess 29(1): 13-25.

- Clementz, B. A., J. A. Sweeney, et al. (2016). "Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers." Am J Psychiatry 173(4): 373-384.
- Crespo-Facorro, B., R. Roiz-Santianez, et al. (2011). "Global and regional cortical thinning in first-episode psychosis patients: relationships with clinical and cognitive features." Psychol Med 41(7): 1449-1460.
- Crossley, N. A., P. T. Fox, et al. (2016). "Meta-connectomics: human brain network and connectivity meta-analyses." Psychol Med 46(5): 897-907.
- Crossley, N. A., A. Mechelli, et al. (2016). "Altered Hub Functioning and Compensatory Activations in the Connectome: A Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Studies in Schizophrenia." Schizophr Bull 42(2): 434-442.
- Crow, T. J. (1985). "The two-syndrome concept: origins and current status." Schizophr Bull 11(3): 471-486.
- Chand, G. B., D. B. Dwyer, et al. (2020). "Two distinct neuroanatomical subtypes of schizophrenia revealed using machine learning." Brain 143(3): 1027-1038.
- Chen, J., Z. Zang, et al. (2020). "Association of a Reproducible Epigenetic Risk Profile for Schizophrenia With Brain Methylation and Function." JAMA Psychiatry.
- Cheung, S., J. Woo, et al. (2020). "Suicide epigenetics, a review of recent progress." J Affect Disord 265: 423-438.
- Da Silva, T., S. Hafizi, et al. (2019). "GABA levels and TSPO expression in people at clinical high risk for psychosis and healthy volunteers: a PET-MRS study." J Psychiatry Neurosci 44(2): 111-119.
- Daskalakis, Z. J., B. K. Christensen, et al. (2003). "Effect of antipsychotics on cortical inhibition using transcranial magnetic stimulation." Psychopharmacology (Berl) 170(3): 255-262.
- Dehaene, S. and J. P. Changeux (2011). "Experimental and theoretical approaches to conscious processing." Neuron 70(2): 200-227.
- Deppe, M., J. Marinell, et al. (2014). "Increased cortical curvature reflects white matter atrophy in individual patients with early multiple sclerosis." NeuroImage: Clinical 6: 475-487.
- Di Forti, M., D. Quattrone, et al. (2019). "The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study." Lancet Psychiatry 6(5): 427-436.
- Diez, A., V. Suazo, et al. (2013). "Spatial distribution and cognitive correlates of gamma noise power in schizophrenia." Psychol Med 43(6): 1175-1186.
- Dwyer, D. B., C. Cabral, et al. (2018). "Brain Subtyping Enhances The Neuroanatomical Discrimination of Schizophrenia." Schizophr Bull 44(5): 1060-1069.
- Dwyer, D. B., J. L. Kalman, et al. (2020). "An Investigation of Psychosis Subgroups With Prognostic Validation and Exploration of Genetic Underpinnings: The PsyCourse Study." JAMA Psychiatry.
- Eichhammer, P., B. Langguth, et al. (2004). "[GABA-B-associated neuropsychiatric disorders]." Psychiatr Prax 31 Suppl 1: S44-46.
- Farrington, B. (1957). *Antes y Después de Sócrates*. Ciencia Griega. Buenos Aires, Hachette: 85-95.

- Farzan, F., M. S. Barr, et al. (2010). "Evidence for gamma inhibition deficits in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia." Brain 133(Pt 5): 1505-1514.
- Feigenson, K. A., A. W. Kusnecov, et al. (2014). "Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia." Neurosci Biobehav Rev 38: 72-93.
- Fraga, M. F., E. Ballestar, et al. (2005). "Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins." Proc Natl Acad Sci U S A 102(30): 10604-10609.
- Frankle, W. G., R. Y. Cho, et al. (2015). "In Vivo Measurement of GABA Transmission in Healthy Subjects and Schizophrenia Patients." Am J Psychiatry 172(11): 1148-1159.
- Goghari, V. M., G. N. Smith, et al. (2013). "Effects of eight weeks of atypical antipsychotic treatment on middle frontal thickness in drug-naive first-episode psychosis patients." Schizophr Res 149(1-3): 149-155.
- Goldman, A. L., L. Pezawas, et al. (2009). "Widespread reductions of cortical thickness in schizophrenia and spectrum disorders and evidence of heritability." Arch Gen Psychiatry 66(5): 467-477.
- Goldman, A. L., L. Pezawas, et al. (2009). "Widespread reductions of cortical thickness in schizophrenia and spectrum disorders and evidence of heritability." Archives of General Psychiatry 66(5): 467-477.
- Goldsetin, J. (1987). Toward Psychiatry. Console and Classify. The French Psychiatric Profession in the Nineteenth Century. The University of Chicago Press.
- Gómez-Pilar, J., R. de Luis-García, et al. "Deficits of entropy modulation in schizophrenia are predicted by functional connectivity strength in the theta band and structural clustering" Neuroimage: Clinical in press.
- Gomez-Pilar, J., A. Lubeiro, et al. (2017). "Functional EEG network analysis in schizophrenia: Evidence of larger segregation and deficit of modulation." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.
- Gonzalez-Burgos, G., R. Y. Cho, et al. (2015). "Alterations in cortical network oscillations and parvalbumin neurons in schizophrenia." Biol Psychiatry 77(12): 1031-1040.
- Gonzalez-Burgos, G., K. N. Fish, et al. (2011). "GABA neuron alterations, cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia." Neural Plast 2011: 723184.
- Gonzalez-Burgos, G. and D. A. Lewis (2012). "NMDA Receptor Hypofunction, Parvalbumin-Positive Neurons and Cortical Gamma Oscillations in Schizophrenia." Schizophr Bull.
- Gorostiza, P. R. and J. A. Manes (2011). "Misunderstanding psychopathology as medical semiology: an epistemological enquiry." Psychopathology 44(4): 205-215.
- Govindan, R. M., M. E. Behen, et al. (2010). "Altered water diffusivity in cortical association tracts in children with early deprivation identified with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)." Cereb Cortex 20(3): 561-569.
- Green, M. J., L. Girshkin, et al. (2019). "A Systematic Review of Studies Reporting Data-Driven Cognitive Subtypes across the Psychosis Spectrum." Neuropsychol Rev.
- Hall, W., D. Stjepanovic, et al. (2019). "Public health implications of legalising the production and sale of cannabis for medicinal and recreational use." Lancet 394(10208): 1580-1590.

- Harrington, A. (2019). Betting on Anatomy. Mind Fixers. New York, W.W. Norton & Co: 3-31.
- Harrington, A. (2019). Crisis and revolt. Mind Fixers. New York, W.W. Norton & Co.: 107-138.
- Harrington, A. (2019). A Fragile Freudian Triumph. Mind Fixers. New York, W.W. Norton & Co: 74-106.
- Harrington, A. (2019). Schizophrenia. Mind Fixers. New York, W.W. Norton & Co: 139-182.
- Hasin, D. S. (2018). "US Epidemiology of Cannabis Use and Associated Problems." Neuropsychopharmacology 43(1): 195-212.
- Heckers, S., S. L. Rauch, et al. (1998). "Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia." Nat Neurosci 1(4): 318-323.
- Heim, C., D. J. Newport, et al. (2000). "Long-term neuroendocrine effects of childhood maltreatment." JAMA 284(18): 2321.
- Hernández-García, M., C. Martín-Gómez, et al. (2020). "Abnormal self-experiences related to a hypersynchronous brain state in schizophrenia." Schizophrenia Research.
- Ho, B. C., N. C. Andreasen, et al. (2011). "Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia." Arch Gen Psychiatry 68(2): 128-137.
- Hoffmann, A., V. Sportelli, et al. (2017). "Epigenomics of Major Depressive Disorders and Schizophrenia: Early Life Decides." Int J Mol Sci 18(8).
- Honea, R., T. J. Crow, et al. (2005). "Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies." Am J Psychiatry 162(12): 2233-2245.
- Jablensky, A. (2000). "Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 250(6): 274-285.
- Johnstone, L. and M. Boyle (2018). The Power Threat Meaning Framework: Overview. Leicester, British Psychological Society.
- Karg, K., M. Burmeister, et al. (2011). "The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Meta-analysis Revisited: Evidence of Genetic Moderation." Arch Gen Psychiatry 68(5): 444-454.
- Kilb, W. (2012). "Development of the GABAergic system from birth to adolescence." Neuroscientist 18(6): 613-630.
- Kirov, G., A. J. Pocklington, et al. (2012). "De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia." Mol Psychiatry 17(2): 142-153.
- Klosterkötter, J. (1992). "The meaning of basic symptoms for the development of schizophrenic psychoses." Neurology, Psychiatry and Brain Research 1: 30-41.
- Krystal, J. H., A. Anticevic, et al. (2017). "Impaired Tuning of Neural Ensembles and the Pathophysiology of Schizophrenia: A Translational and Computational Neuroscience Perspective." Biol Psychiatry 81(10): 874-885.
- Kuperberg, G. R., M. R. Broome, et al. (2003). "Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry 60(9): 878-888.

- Lacey, R. E., S. M. Pinto Pereira, et al. (2020). "Adverse childhood experiences and adult inflammation: Single adversity, cumulative risk and latent class approaches." Brain Behav Immun.
- Lee, R., T. D. Geraciotti, Jr., et al. (2005). "Childhood trauma and personality disorder: positive correlation with adult CSF corticotropin-releasing factor concentrations." Am J Psychiatry 162(5): 995-997.
- Lee, T. Y., S. B. Hong, et al. (2015). "Social cognitive functioning in prodromal psychosis: A meta-analysis." Schizophr Res 164(1-3): 28-34.
- Leow, A., O. Ajilore, et al. (2013). "Impaired inter-hemispheric integration in bipolar disorder revealed with brain network analyses." Biol Psychiatry 73(2): 183-193.
- Lewis, D. A. and R. A. Sweet (2009). "Schizophrenia from a neural circuitry perspective: advancing toward rational pharmacological therapies." J Clin Invest 119(4): 706-716.
- Lichtenstein, P., B. H. Yip, et al. (2009). "Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study." Lancet 373(9659): 234-239.
- Lubeiro, A., R. de Luis-Garcia, et al. (2017). "Biological and cognitive correlates of cortical curvature in schizophrenia." Psychiatry Res Neuroimaging 270: 68-75.
- Lubeiro, A., M. Fatjo-Vilas, et al. (2019). "Analysis of KCNH2 and CACNA1C schizophrenia risk genes on EEG functional network modulation during an auditory odd-ball task." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.
- Lubeiro, A., C. Rueda, et al. (2016). "Identification of two clusters within schizophrenia with different structural, functional and clinical characteristics." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 64: 79-86.
- Mamah, D., T. E. Conturo, et al. (2010). "Anterior Thalamic Radiation Integrity in Schizophrenia: A Diffusion-Tensor Imaging Study." Psychiatry Res 183(2).
- Marsman, A., R. C. Mandl, et al. (2014). "GABA and glutamate in schizophrenia: a 7 T (1)H-MRS study." Neuroimage Clin 6: 398-407.
- McClintock, S. M., C. Freitas, et al. (2011). "Transcranial magnetic stimulation: a neuroscientific probe of cortical function in schizophrenia." Biol Psychiatry 70(1): 19-27.
- Merritt, K., A. Egerton, et al. (2016). "Nature of Glutamate Alterations in Schizophrenia: A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies." JAMA Psychiatry 73(7): 665-674.
- Mesulam, M. M. (1998). "From sensation to cognition." Brain 121 (Pt 6): 1013-1052.
- Miranda Furtado, C. L., M. C. Dos Santos Luciano, et al. (2019). "Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment." Epigenetics 14(12): 1164-1176.
- Moghaddam, B. (1994). "Preferential activation of cortical dopamine neurotransmission by clozapine: functional significance." J Clin Psychiatry 55 Suppl B: 27-29.
- Molina Rodriguez, V., R. Montz Andree, et al. (1996). "SPECT study of regional cerebral perfusion in neuroleptic-resistant schizophrenic patients who responded or did not respond to clozapine." Am J Psychiatry 153(10): 1343-1346.
- Molina, V. (2017). El cererbo adolescente y el entorno. El Cerebro Adolescente, National Geographic: 43-72.

- Molina, V., A. Bachiller, et al. (2017). "Deficit of entropy modulation of the EEG in schizophrenia associated with cognitive performance and symptoms. A replication study." Schizophr Res.
- Molina, V., A. Bachiller, et al. (2014). "Noise power associated with decreased task-induced variability of brain electrical activity in schizophrenia." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.
- Molina, V. and J. A. Blanco (2013). "A proposal for reframing schizophrenia research." J Nerv Ment Dis 201(9): 744-752.
- Molina, V., J. A. Hernandez, et al. (2010). "Subcortical and cortical gray matter differences between Kraepelinian and non-Kraepelinian schizophrenia patients identified using voxel-based morphometry." Psychiatry Res 184(1): 16-22.
- Molina, V., A. Lubeiro, et al. (2017). "Alterations in prefrontal connectivity in schizophrenia assessed using diffusion magnetic resonance imaging." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 76: 107-115.
- Molina, V., J. Sanz, et al. (2007). "Marked hypofrontality in clozapine-responsive patients." Pharmacopsychiatry 40(4): 157-162.
- Molina, V., D. Taboada, et al. (2014). "Greater clinical and cognitive improvement with clozapine and risperidone associated with a thinner cortex at baseline in first-episode schizophrenia." Schizophr Res 158(1-3): 223-229.
- Mondelli, V. and O. Howes (2014). "Inflammation: its role in schizophrenia and the potential anti-inflammatory effects of antipsychotics." Psychopharmacology (Berl) 231(2): 317-318.
- Murgatroyd, C., A. V. Patchev, et al. (2009). "Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress." Nat Neurosci 12(12): 1559-1566.
- Murray, R. M. and W. Hall (2020). "Will Legalization and Commercialization of Cannabis Use Increase the Incidence and Prevalence of Psychosis?" JAMA Psychiatry.
- Nagy, C. and G. Turecki (2015). "Transgenerational epigenetic inheritance: an open discussion." Epigenomics 7(5): 781-790.
- Nesvag, R., O. Bergmann, et al. (2012). "A 5-year follow-up study of brain cortical and subcortical abnormalities in a schizophrenia cohort." Schizophrenia Research 142(1-3): 209-216.
- Noda, Y., M. S. Barr, et al. (2017). "Evaluation of short interval cortical inhibition and intracortical facilitation from the dorsolateral prefrontal cortex in patients with schizophrenia." Sci Rep 7(1): 17106.
- Okhuijsen-Pfeifer, C., E. A. H. Huijsman, et al. (2018). "Clozapine as a first- or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis." Acta Psychiatr Scand 138(4): 281-288.
- Ollikainen, M., K. R. Smith, et al. (2010). "DNA methylation analysis of multiple tissues from newborn twins reveals both genetic and intrauterine components to variation in the human neonatal epigenome." Hum Mol Genet 19(21): 4176-4188.
- Ortiz-Lobo, A. (2018). Postpsiquiatría o el nuevo desafío al autoritarismo profesional. Críticas y alternativas en psiquiatría. A. Ortiz-Lobo and R. Huertas: 108-151.

- Pan, Y., W. Pu, et al. (2020). "Morphological Profiling of Schizophrenia: Cluster Analysis of MRI-Based Cortical Thickness Data." Schizophr Bull.
- Parnas, J. (2011). "A disappearing heritage: the clinical core of schizophrenia." Schizophr Bull 37(6): 1121-1130.
- Patel, S., K. Mahon, et al. (2011). "A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia." Schizophr Res 129(2-3): 149-155.
- Patel, V., A. Cohen, et al. (2006). "Is the outcome of schizophrenia really better in developing countries?" Braz J Psychiatry 28(2): 149-152.
- Planchuelo-Gomez, A., A. Lubeiro, et al. (2020). "Identificacion of MRI-based psychosis subtypes: Replication and refinement." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 100: 109907.
- Pocklington, A. J., E. Rees, et al. (2015). "Novel Findings from CNVs Implicate Inhibitory and Excitatory Signaling Complexes in Schizophrenia." Neuron 86(5): 1203-1214.
- Porter, R. (2013). Lockning-up the mad. Madness. A Brief History, Oxford University Press: 89-122.
- Quide, Y., C. C. Bortolasci, et al. (2019). "Association between childhood trauma exposure and pro-inflammatory cytokines in schizophrenia and bipolar-I disorder." Psychol Med 49(16): 2736-2744.
- Raballo, A., D. Saebye, et al. (2011). "Looking at the schizophrenia spectrum through the prism of self-disorders: an empirical study." Schizophr Bull 37(2): 344-351.
- Radhu, N., D. R. de Jesus, et al. (2013). "A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders." Clin Neurophysiol 124(7): 1309-1320.
- Radua, J., V. Ramella-Cravaro, et al. (2018). "What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors." World Psychiatry 17(1): 49-66.
- Rees, E. and G. Kirov (2018). The Role of Copy Number Variation in Psychiatric Disorders. Psychiatric Genetics. T. G. Schulze and F. J. McMahon, Oxford university Press: 84-95.
- Rivollier, F., L. Lotersztajn, et al. (2014). "[Epigenetics of schizophrenia: a review]." Encephale 40(5): 380-386.
- Rodriguez, V. M., R. M. Andree, et al. (1997). "Fronto-striato-thalamic perfusion and clozapine response in treatment-refractory schizophrenic patients. A 99mTc-HMPAO study." Psychiatry Res 76(1): 51-61.
- Roiz-Santianez, R., D. Tordesillas-Gutierrez, et al. (2012). "Effect of antipsychotic drugs on cortical thickness. A randomized controlled one-year follow-up study of haloperidol, risperidone and olanzapine." Schizophr Res 141(1): 22-28.
- Ronan, L., N. L. Voets, et al. (2012). "Consistency and interpretation of changes in millimeter-scale cortical intrinsic curvature across three independent datasets in schizophrenia." Neuroimage 63(1): 611-621.
- Rosenberger, G., P. G. Nestor, et al. (2012). "Anterior Limb of the Internal Capsule in Schizophrenia: A Diffusion Tensor Tractography Study." Brain Imaging Behav 6(3): 417-425.

- Saas, L. A. and J. Parnas (2007). Explaining schizophrenia: the relevance of phenomenology. Reconceiving Schizophrenia. M. Cheung Chung, F. K.W.M. and G. Graham. New York, Oxford Univ Press: 63-92.
- Sanderson, W. C., S. Wetzler, et al. (1992). "Prevalence of personality disorders in patients with major depression and dysthymia." Psychiatry Res 42(1): 93-99.
- Sanjuan, J., R. Martin-Santos, et al. (2008). "Mood changes after delivery: role of the serotonin transporter gene." Br J Psychiatry 193(5): 383-388.
- Sass, L. A. and J. Parnas (2003). "Schizophrenia, consciousness, and the self." Schizophr Bull 29(3): 427-444.
- Savla, G. N., L. Vella, et al. (2013). "Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence." Schizophr Bull 39(5): 979-992.
- Schmitt, J. E., M. C. Neale, et al. (2014). "The dynamic role of genetics on cortical patterning during childhood and adolescence." Proc Natl Acad Sci U S A 111(18): 6774-6779.
- Schmittiel, J. A., W. Dyer, et al. (2014). "Initial persistence with antihypertensive therapies is associated with depression treatment persistence, but not depression." J Clin Hypertens (Greenwich) 16(6): 412-417.
- Schultz, C. C., K. Koch, et al. (2010). "Complex pattern of cortical thinning in schizophrenia: results from an automated surface based analysis of cortical thickness." Psychiatry Res 182(2): 134-140.
- Shorter, E. (1997). The Birth of Psychiatry. A History of Psychiatry, John Wiley & Sons, Inc: 1-32.
- Shorter, E. (1997). A History of Psychiatry, John Wiley & Sons, Inc.
- Sideli, L., H. Quigley, et al. (2020). "Cannabis Use and the Risk for Psychosis and Affective Disorders." J Dual Diagn 16(1): 22-42.
- Smigielski, L., V. Jagannath, et al. (2020). "Epigenetic mechanisms in schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of empirical human findings." Mol Psychiatry.
- Sokolowski, R. (2000). Introduction. Introduction to Phenomenology, Cambridge University Press: 1-7.
- Sokolowski, R. (2000). Three Formal structures in Phenomenology. Introduction to Phenomenology, Cambridge University Press: 22-41.
- Sokolowski, R. (2000). What is Intentionality and Why Is It Important? Introduction to Phenomenology, Cambridge University Press: 8-16.
- Sporns, O. (2011). Networks for Cognition. Networks of the Brain. Cambridge, MA., MIT Press: 182.
- Stanghellini, G. (2019). "The PHD Method for Psychotherapy: Integrating Phenomenology, Hermeneutics, and Psychodynamics." Psychopathology 52(2): 75-84.
- Stefansson, H., A. Meyer-Lindenberg, et al. (2014). "CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls." Nature 505(7483): 361-366.
- Suazo, V., A. Diez, et al. (2012). "Elevated noise power in gamma band related to negative symptoms and memory deficit in schizophrenia." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 38(2): 270-275.

- Szatkiewicz, J. P., C. O'Dushlaine, et al. (2014). "Copy number variation in schizophrenia in Sweden." Mol Psychiatry 19(7): 762-773.
- Szeszko, P. R., K. L. Narr, et al. (2012). "Magnetic resonance imaging predictors of treatment response in first-episode schizophrenia." Schizophr Bull 38(3): 569-578.
- Szmulewicz, A. G., M. J. Lomastro, et al. (2019). "Social cognition in first episode bipolar disorder patients." Psychiatry Res 272: 551-554.
- Tahiliani, M., K. P. Koh, et al. (2009). "Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1." Science 324(5929): 930-935.
- Takahashi, S., S. Ukai, et al. (2013). "Reduction of cortical GABAergic inhibition correlates with working memory impairment in recent onset schizophrenia." Schizophr Res 146(1-3): 238-243.
- Tandon, R., M. S. Keshavan, et al. (2008). "Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology." Schizophr Res 102(1-3): 1-18.
- Tatay-Manteiga, A., P. Correa-Ghisays, et al. (2018). "Staging, Neurocognition and Social Functioning in Bipolar Disorder." Front Psychiatry 9: 709.
- Teferra, S., T. Shibre, et al. (2012). "Five-year clinical course and outcome of schizophrenia in Ethiopia." Schizophr Res 136(1-3): 137-142.
- Tsuang, M. T., W. S. Stone, et al. (2001). "Genes, environment and schizophrenia." Br J Psychiatry Suppl 40: s18-24.
- van Haren, N. E., H. G. Schnack, et al. (2011). "Changes in cortical thickness during the course of illness in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry 68(9): 871-880.
- van Os, J., B. P. Rutten, et al. (2014). "Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations." Schizophr Bull 40(4): 729-736.
- Varela, F. (1996). "Neurophenomenology." Journal of Consciousness Studies 3: 330-349.
- Venkatasubramanian, G., P. N. Jayakumar, et al. (2008). "Automated MRI parcellation study of regional volume and thickness of prefrontal cortex (PFC) in antipsychotic-naive schizophrenia." Acta Psychiatr Scand 117(6): 420-431.
- Volk, D. W. (2017). "Role of microglia disturbances and immune-related marker abnormalities in cortical circuitry dysfunction in schizophrenia." Neurobiol Dis 99: 58-65.
- Volk, D. W., T. Matsubara, et al. (2012). "Deficits in transcriptional regulators of cortical parvalbumin neurons in schizophrenia." Am J Psychiatry 169(10): 1082-1091.
- Wagner, K. D., N. Wagner, et al. (2008). "RNA induction and inheritance of epigenetic cardiac hypertrophy in the mouse." Dev Cell 14(6): 962-969.
- Walton, E., D. Geisler, et al. (2013). "The impact of genome-wide supported schizophrenia risk variants in the neurogranin gene on brain structure and function." PLoS One 8(10): e76815.
- Wang, A. M., S. Pradhan, et al. (2019). "Assessing Brain Metabolism With 7-T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients With First-Episode Psychosis." JAMA Psychiatry 76(3): 314-323.

- Weaver, I. C., N. Cervoni, et al. (2004). "Epigenetic programming by maternal behavior." Nat Neurosci 7(8): 847-854.
- White, T. and C. C. Hilgetag (2011). "Gyrification and neural connectivity in schizophrenia." Dev Psychopathol 23(1): 339-352.
- Whittle, S., J. G. Simmons, et al. (2014). "Positive parenting predicts the development of adolescent brain structure: a longitudinal study." Dev Cogn Neurosci 8: 7-17.
- Wiegand, L. C., S. K. Warfield, et al. (2004). "Prefrontal cortical thickness in first-episode psychosis: a magnetic resonance imaging study." Biol Psychiatry 55(2): 131-140.
- Wobrock, T., T. Schneider-Axmann, et al. (2009). "Motor circuit abnormalities in first-episode schizophrenia assessed with transcranial magnetic stimulation." Pharmacopsychiatry 42(5): 194-201.
- Wolkin, A., M. Sanfilipo, et al. (1996). "Blunted change in cerebral glucose utilization after haloperidol treatment in schizophrenic patients with prominent negative symptoms." Am J Psychiatry 153(3): 346-354.
- Xiao, Y., S. Lui, et al. (2013). "Altered Cortical Thickness Related to Clinical Severity But Not the Untreated Disease Duration in Schizophrenia." Schizophr Bull.
- Yehuda, R., S. L. Halligan, et al. (2001). "Childhood trauma and risk for PTSD: relationship to intergenerational effects of trauma, parental PTSD, and cortisol excretion." Dev Psychopathol 13(3): 733-753.

Índice analítico

- “ruido” cortical, 129
- ADN no codificante, 62
- agrupaciones biológicas, 122
- alcohol, 26, 55, 57, 137
- alelos, 63, 64, 66
- alteraciones neuropsicológicas, 24, 108, 115
- alucinaciones, 23, 26
- arginina-vasopresina, 143
- asamblea sináptica, 77
- asambleas sinápticas, 83, 88, 89, 91, 103, 104, 128, 130
- atribución aberrante de relevancia, 50, 97
- autoritarismo psiquiátrico, 41
- Blankenburg, 95, 100, 103
- Bowlby, 142
- cannabis, 58, 134
- cíngulo, 84, 109, 120, 130, 132
- clozapina, 75, 122, 127, 131, 133
- CNV, 69, 70, 71, 72
- código de histonas, 139
- coeficiente de agrupamiento, 85, 86, 109
- Colombier, 32
- compañías farmacéuticas, 116
- complejo mayor de histocompatibilidad, 65
- conflictos intrapsíquicos, 29
- Cooper, 36, 37
- cortisol, 16, 140, 141, 142, 143, 144
- curvatura cortical, 122, 125, 127
- deacetilasas, 139
- déficit de modulación, 129, 130, 131, 132
- degeneración, 30
- delirios, 15, 23, 26
- desequilibrio de ligamiento, 65
- diabetes, 19, 20, 54, 55, 127, 147
- diabetes tipo II, 127
- disidencia, 30
- Doublet, 32
- DSM, 42, 43, 44, 47, 117
- electroencefalografía, 79, 82, 90, 104, 128
- emigración, 21
- entropía, 129
- estado de alto riesgo, 58
- esterilización, 31
- estudios de enriquecimiento en CNVs, 72
- experiencia de sí mismo, 24
- fenomenología, 76, 84, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 130
- fiabilidad del recuerdo, 40
- Foucault, 31, 33, 38
- Freud, 28, 142
- fuerza conectiva, 85
- fuerza de conectividad, 129
- función inhibitoria, 90, 128, 130, 131, 132, 133, 134
- GABA, 21, 72, 89, 90, 91, 131, 132
- ganglios de la base, 48, 106, 107, 121, 122, 123, 124, 126, 127

- Garety, 98
 Goffinan, 34, 35
 grafos, 85, 87, 130
 gran encierro, 31, 33
 Gran Salto Adelante, 144
 GWAS, 64, 65, 66, 68, 125
 heterogeneidad, 29, 30, 45, 47, 49, 71, 117, 118, 119, 131, 148
 hiperactivación, 87, 88, 106, 128, 129, 130
 histonas, 138, 139, 140, 144, 145
 hormona liberadora de corticotropina, 142
 Husserl, 95, 98, 99
 índice de encefalización, 17
 intencionalidad, 76, 93, 95, 105
 Invierno del Hambre, 143, 144
 ipseidad, 84, 99, 100, 101, 102
 Jackson, 26, 35, 61
 Kapur, 97, 100
 Kraepelin, 26, 31, 47, 120
 Kraepelinianos, 120, 121, 122, 124
 Kuhn, 116
 Laing, 35, 36, 38, 86
 loci de rasgos cuantitativos, 66
 longitud de camino, 85, 86, 109
 maltrato, 21, 41, 59, 114
 maltrato infantil, 19, 59
 Marco de Poder, Amenaza y Significado, 38
 materia blanca, 60, 79, 87, 107, 108, 109, 118, 122, 125, 126
 Merlau-Ponty, 95, 98
 metilación, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145
 metil-transferasas, 139, 140
 Meynert, 26, 27
 mielina, 18, 60, 107
 Minkowski, 99
 miRNA, 140, 145
 neumoencefalografía, 78
 paisaje epigenético, 137, 143
 parálisis general progresiva, 27
 Parnas, 93, 98, 99, 100, 101, 102
 percepción subliminal, 82, 103
 pérdida de la evidencia natural, 24
 polimetilación, 146
 polimorfismos, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70
 post-psiquiatría, 41, 45
 prefrontal, 85, 108, 109, 110, 128, 130, 146
 presencias y ausencias, 96, 97, 103
 psicoanalíticas, 28, 29, 46
 psicofármacos, 29
 puntuación de riesgo poligénica, 66
 receptores dopaminérgicos, 127
 red funcional, 129, 133
 reelina, 145
 reificación, 21, 22, 46
 Research Domain Criteria, 49
 resonancia magnética, 60, 78, 79, 81, 82, 83, 85, 90, 106, 107, 118, 122, 125, 132
 resonancia magnética funcional, 79, 81, 83, 85
 Saas, 93, 98, 99, 100, 101, 102
 salto a la conclusión, 98
 sincronía, 36, 85, 89, 104, 128, 129
 síndrome, 42, 44, 47, 50, 52, 57, 58, 61, 71, 72, 76, 80, 94, 115, 117, 119, 124, 125, 126, 128, 131, 135, 139, 146
 síndrome velo-cardio-facial, 69
 síntomas negativos, 23, 50, 71, 102, 121, 122, 125, 126, 132
 síntomas positivos, 23, 71, 97, 102, 125, 148
 small-world, 86
 Szasz, 33, 34, 35, 38, 44, 45
 teoría de grafos, 85, 86, 104, 107, 109, 125, 129, 133
 THC, 58
Toxoplasma Gondii, 58
 trastorno básico, 95
 trastorno bipolar, 21, 25, 26, 28, 39, 48, 62, 67, 68, 75, 109, 110, 111, 117, 122, 123, 125, 134, 139
 Wernicke, 26, 79

Aunque los pacientes que padecen lo que hoy denominamos esquizofrenia existen y son merecedores de la mejor ayuda posible, hoy englobamos bajo ese epígrafe un grupo demasiado heterogéneo de personas desde los puntos de vista clínico y biológico como para pensar que padecen la misma enfermedad. Esto supone un grave obstáculo para avanzar en el conocimiento y, por tanto, en el tratamiento de este grave problema. En este libro se propone que asumir la inexistencia de la esquizofrenia como entidad natural es un paso necesario para mejorar nuestro conocimiento de los procesos patológicos subyacentes. Partiendo de las alteraciones observadas en procesos cerebrales ligados a las funciones alteradas en ese síndrome sería más viable alcanzar una definición válida de lo incluido en lo que hoy denominamos esquizofrenia, resultado posiblemente en su división en entidades patológicas de las que pueda afirmarse su existencia natural.



EDICIONES
Universidad
Valladolid