

## ¿Hacia dónde va la psiquiatría?

### I. INTRODUCCION

RAMÓN DE LA FUENTE

El desarrollo de la psiquiatría, como el de otras ciencias, ha sido un proceso discontinuo, en el cual alternan épocas quiescentes, relativamente estáticas, con otras de fermento y de cambios. Los tiempos que corren son sin duda una época de cambios, durante la cual se están removiendo obstáculos y nuevas vistas y posibilidades quedan al descubierto. La pregunta ¿Hacia dónde va la psiquiatría? puede responderse tomando en cuenta dos aspectos: uno, la expansión del conocimiento en

nuevas direcciones y su aplicación; y otro, la declinación de concepciones y prácticas, que hasta hace algunos años parecían estar bien establecidas.

Los participantes en este simposio tenemos el propósito de analizar los logros más recientes de la psiquiatría, principalmente al través de la presentación selectiva de algunos desarrollos en las ciencias básicas que la nutren. Esta introducción y algunas conclusiones que se presentan al final, acentúan aspectos que tienen o pueden tener aplicación en el trabajo del clínico. Comenzaré por trazar a grandes rasgos los avances en el conocimiento que nos han conducido al momento actual.

Como es sabido, el gran despegue de la medicina ocurrió en la segunda mitad del siglo pasado, a partir de dos logros científicos: uno, la constatación de que algunas enfermedades están relacio-

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina el 20 de febrero de 1980.

\* Académico titular. Director del Instituto Nacional de Psiquiatría.

nadas casualmente con cambios patológicos en los órganos; y otro, la identificación y el cultivo, en los laboratorios, de los gérmenes causantes de las enfermedades infecciosas más frecuentes y la demostración de su acción patógena mediante experimentos en animales. A partir de estos hechos, los descubrimientos en la fisiología, la bioquímica y la farmacología, se sucedieron con gran rapidez e hicieron posibles los grandes avances de la medicina.

La psiquiatría, como una rama de la medicina, nació hace dos siglos, en respuesta a la necesidad de cuidar a los enfermos mentales hospitalizados. Los hospitales para enfermos mentales fueron en sus orígenes y hasta épocas recientes, asilos cuya función era más la de segregar a los enfermos que la de curarlos. Separada como estuvo la psiquiatría de la corriente principal de la medicina, los avances de esta última no se reflejaron en ella.

Hacia el final del siglo XIX, con base en sus observaciones clínicas y en su gran imaginación, Sigmund Freud explicó en términos de fuerzas y conflictos psicológicos intrapsíquicos, generados durante la infancia, una variedad de síntomas y signos mentales: parálisis y anestias histéricas, fobias, obsesiones, ideas delirantes, y diseñó un método para su tratamiento por medios psicológicos. Con el tiempo, el psicoanálisis llegó a ser tanto un método terapéutico como una teoría de la mente y más aún, una filosofía del hombre. No parece exagerado decir del psicoanálisis que ha sido el impacto cultural más importante de nuestro tiempo.

Hasta la cuarta década de este siglo no se avanzó gran cosa en la vertiente biológica de la psiquiatría, después de que se demostró que el treponema de la sífilis era la causa de la parálisis general progresiva y que la pelagra, en la cual los síntomas mentales son prominentes, se debe a deficiencia de niacina.

Mientras tanto, el interés de los psiquiatras se vio repartido en dos direcciones divergentes: una, hacia los factores psicológicos como posibles causas y remedios de desórdenes mentales, y otra, hacia posibles causas orgánicas: genéticas, degenerativas o metabólicas. Con el tiempo, la brecha entre quienes se adhirieron al punto de vista orgánico y quienes lo hicieron al psicodinámico, se hizo cada vez más honda.

En la cuarta década del siglo, el arsenal del psiquiatra se enriqueció por la introducción de las terapéuticas de choque promovidas por von Meduna, el coma insulínico iniciado por Sakel, ambos en 1935, y la lobotomía prefrontal preconizada por Egaz Moniz en 1936. No obstante sus limitaciones, estos fueron los primeros recursos eficaces con que contó la psiquiatría. El electrochoque, cuyas indicaciones se han hecho más precisas y cuyos mecanismos de acción son mejor conocidos, ha resistido el paso del tiempo conservando su valor y la psicocirugía ha experimentado notables refinamientos técnicos.

Nuestro conocimiento fundamental acerca de la organización funcional del cerebro y de su rela-

ción con la experiencia subjetiva y la conducta individual y social, es el resultado acumulado de investigaciones llevadas al cabo en los últimos 50 años. Una etapa culminó con el conocimiento de que el sistema límbico es el sustrato fisiológico de los estados emocionales y de la vida instintiva, y más tarde se precisó su participación en los procesos de memoria. Otra gran etapa se completó con la identificación y el análisis de las funciones del sistema reticular activador, lo cual permitió conocer algunos de los mecanismos neurofisiológicos del estado de vigilia, de la atención de la conciencia de uno mismo, así como de la modulación del ingreso de estímulos sensoriales.

Penfield, mediante la estimulación eléctrica del cerebro de pacientes epilépticos anestesiados, descubrió que se pueden rememorar sistemas de memorias integradas muy vívidas y demostró la relación de la corteza cerebral, especialmente la corteza de los lóbulos temporales, con la memoria. Lashley llegó a la conclusión de que la memoria está dispersa en el cerebro. Hoy se distinguen dos mecanismos cerebrales que participan en la memoria, uno bioeléctrico y otro neuroquímico que tiene como sustrato la formación de ciertas proteínas en las células.

Una nueva época de cambios, caracterizada por notables avances en la terapéutica de los desórdenes mentales, se inició en 1952 con la introducción, en la clínica, de fármacos que actuando selectivamente sobre estructuras cerebrales subcorticales, restauran funciones afectivas y cognitivas patológicamente alteradas.

En las dos últimas décadas han ocurrido avances en distintos campos, que convergen o se complementan entre sí como las piezas de un mosaico que parcialmente revela ya una figura significativa. Me voy a referir a los más notables de estos avances, para proveer un trasfondo sobre el cual resalten los datos recientes provistos por las ciencias básicas, que permiten tener una imagen de algunos de los caminos por los que previsiblemente avanzará la psiquiatría en un futuro inmediato.

Mencionaré de paso, que los modelos usados para explicar la neurofisiología del dolor cambiaron poco desde el principio de este siglo hasta 1965, cuando Melzack y Wall produjeron una teoría del dolor basada en el concepto de una puerta de control, que intentó dar cuenta de muchos hallazgos experimentales y clínicos, incluyendo la modulación de la experiencia dolorosa por influencias neurales descendentes que se originan en la corteza cerebral.

En la década de los 50, los descubrimientos acerca del sueño como un proceso activo y de sus estadios, sus fases y su sustrato neurofisiológico y posteriormente, su sustrato neuroquímico, han generado trabajos que aunados al refinamiento de las técnicas de la electroencefalografía y al análisis de sus registros mediante computadora electrónica, han abierto un activo campo de investigación que tiene aplicaciones inmediatas en la clínica.

En la última década se ha avanzado también en la exploración de las diferencias funcionales de

los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho. Hoy se sabe que el hemisferio izquierdo es mediador de procesos verbales y el derecho, antes considerado mudo, es el mediador de procesos intuitivos. Los conocimientos adquiridos han iluminado nuevas facetas del viejo problema mente-cerebro.

#### *Avances en la farmacología*

El descubrimiento inicial que generó una cadena de logros relevantes ocurrió hacia 1952. Fue la observación de la notable acción antidepresiva de un medicamento antituberculoso, la iproniazida y la demostración de que actúa inhibiendo la acción de la monoaminooxidasa cerebral. Esta enzima interviene en el metabolismo de algunas de las aminas biogénicas, como serotonina, norepinefrina y dopamina, aumentando su disponibilidad en la sinapsis. Casi simultáneamente, otras sustancias, las triciclinas, de las cuales la imipramina es la cabeza de serie, mostraron poseer también efectos restauradores del humor abatido en los estados depresivos. Sus efectos se atribuyeron al aumento de la norepinefrina disponible en la hendidura sináptica.

La clorpromazina y otras fenotiazinas mostraron acciones que las distinguen de diversos compuestos que actúan sobre el cerebro sin alterar el estado cognitivo. Estas sustancias tranquilizan sin causar somnolencia, reorganizan el pensamiento, eliminan los delirios y las alucinaciones de enfermos psicóticos y restauran su perdido contacto con la realidad. Investigaciones posteriores demostraron que las fenotiazinas ejercen su acción psicofarmacológica principal bloqueando a los receptores de la dopamina cerebral. A la variedad de compuestos fenotiazínicos derivados de la clorpromazina se agregaron después las butirofenonas, que siendo químicamente diferentes, comparten sus propiedades fundamentales y las sales de litio, cuyo uso extenso en la clínica permitió comprobar su efecto terapéutico en los estados de exaltación maníaca y lo que es aún más notable, una acción preventiva en los desórdenes afectivos cíclicos y recurrentes, tanto maníacos como depresivos. Por hoy se piensa que el mecanismo central de su acción es la sustitución del sodio en algunas células cerebrales. Por otra parte, la benzodiazepina y sus derivados son medicamentos con una poderosa acción ansiolítica, que son usados extensamente como tranquilizantes.

El progreso farmacológico dio a la psiquiatría un impulso decisivo, para pasar de una posición de custodia de los enfermos a una postura activa en su tratamiento y rehabilitación. Otra consecuencia de ese progreso fue el impulso que recibieron las investigaciones del sustrato neurofisiológico y neurobioquímico de las funciones cerebrales y de los desórdenes mentales. El psiquiatra, a su vez, se vio movido a revisar sus conceptos, a revisar a fondo la fenomenología, el diagnóstico y la taxonomía de los desórdenes que caen en su campo y a refinar sus observaciones.

#### *Neurotransmisores y desórdenes mentales*

La confirmación de que la conducción de los impulsos nerviosos de una neurona a otra, al través de las redes neuronales, se hace mediante sustancias químicas, es el centro de una corriente de investigaciones que de día en día ha crecido en importancia. Hoy está razonablemente establecido que cada neurona secreta sus propios mediadores químicos y los almacena en forma inactiva; un impulso nervioso los libera y una enzima es responsable de su inactivación fisiológica.

Las sustancias que transmiten los impulsos nerviosos al través de la sinapsis, con las cuales se trabajaba hasta hace cinco años, a saber, acetilcolina, norepinefrina, serotonina, dopamina y ácido gamma-aminobutírico, han aumentado a diez o más, cada una con una configuración molecular propia y receptores especiales. Además de estas sustancias, sintetizadas en los extremos de las células nerviosas y que transmiten información a las células siguientes, se reconocen sustancias moduladoras que actúan como coadyuvantes.

Schildkraut propuso en 1965 la hipótesis de que las aminas biogénicas, serotonina y norepinefrina, tienen un papel central en la etiología de la depresión. Esta hipótesis ha sido generalmente aceptada y se piensa que defectos en la producción o utilización de estas monoaminas son parte esencial del sustrato bioquímico de los desórdenes afectivos. Hoy se distingue entre varios tipos de estados depresivos, que tienen bases genéticas diferentes y que difieren en cuanto a las alteraciones bioquímicas subyacentes y en cuanto a las respuestas a los fármacos empleados para su tratamiento.

Basándose en que las fenotiazinas y las butirofenonas, que bloquean los efectos de la dopamina, alivian los síntomas de la esquizofrenia, en tanto que las anfetaminas, que refuerzan la acción de la dopamina, producen algunos síntomas muy semejantes a los que presentan enfermos esquizofrénicos, hoy se relaciona a este padecimiento con una concentración excesiva de dopamina. Se piensa que este neurotransmisor está implicado en estos desórdenes, aun cuando se asume que esto no constituye una explicación completa.

#### *Avances en la genética*

Los avances principales de la psiquiatría en relación con las bases genéticas de los desórdenes mentales han sido resultado de investigaciones llevadas al cabo siguiendo métodos tradicionales, particularmente los estudios sistemáticos de parejas de gemelos.

Tales estudios han demostrado, más allá de toda duda, el papel causal que juega la herencia en las formas clásicas de las psicosis esquizofrénicas. Por otra parte, los estudios genéticos han demostrado también la transmisión hereditaria de las depresiones endógenas por mecanismos que son distintos si se trata de la forma unipolar (depresión

recurrente) o de la forma bipolar (fases maníacas y depresivas alternantes).

Dado que los genes son instrucciones para la síntesis de compuestos químicos, puede decirse que hoy sabemos que las dos enfermedades mentales más frecuentes son manifestaciones de anomalía química; de ahí que se considere posible el tratamiento específico de ambas. Mientras tanto, los avances en su tratamiento se han anticipado al conocimiento detallado de los procesos patológicos implicados.

### *Avances en la psicoendocrinología*

La hipótesis de que el hipotálamo regula el funcionamiento de la hipófisis anterior había sido formulada desde 1943, pero fue confirmada en 1955 cuando Schally y sus colaboradores demostraron la existencia de una sustancia hipotalámica que estimula la liberación de corticotropina por la hipófisis. El descubrimiento de este "factor liberador" abrió el camino para una serie de descubrimientos, que han puesto de manifiesto la existencia y la función de las hormonas hipotalámicas, o sea cadenas de aminoácidos que poseen acciones reguladoras sobre la hipófisis. La preparación de extractos hipotalámicos y la producción sintética de algunos de aquellos polipéptidos hormonales, hizo posible extender las investigaciones en este campo, mismas que están aclarando las relaciones de las áreas del cerebro implicadas en las funciones mentales y el sistema endocrino.

La línea de investigación que ha establecido que ciertas áreas del hipotálamo elaboran factores u hormonas que entran en el sistema portal hipotálamo-hipofisario y actúan sobre las células de la hipófisis anterior y regulan la secreción de las hormonas que produce esta glándula, converge con otra que ha permitido acumular evidencia sustancial de que las aminas biogénicas, o sean norepinefrina, serotonina, dopamina y otras, están implicadas en el control de estos factores hipotalámicos.

La hipótesis es que los neurotransmisores aünados actúan en el hipotálamo, regulando la secreción de estos factores, que a su vez liberan o inhiben la liberación de las hormonas de la hipófisis anterior. A los péptidos, además de sus acciones hipofisarias, se les atribuyen actualmente importantes acciones en otras regiones del cerebro, con el control de las percepciones del dolor, la sed, las emociones y tal vez, la memoria.

La ocurrencia de anomalías neuroendocrinas definidas en pacientes con desórdenes afectivos y su ausencia en sujetos normales, apoya la hipótesis de que esas anomalías pueden ser resultado de la alteración de la función neurotransmisora. Es fácil imaginar que las tensiones, frustraciones y angustias de la vida puedan alterar a los neurotransmisores y a las secreciones hormonales, aun cuando se desconozca el mecanismo preciso de estas acciones.

Para no repetir el viejo ejemplo del "embarazo fantasma", permítaseme dar, como un buen ejemplo de la interacción entre eventos psicosociales y eventos neuroendocrinos, al enanismo psicogénico. Se trata de un defecto en el crecimiento y en la maduración de niños criados en un ambiente muy perturbado, generador de graves tensiones, al cual se ha relacionado casualmente con deficiencia en la secreción de somatotropina. Estos niños comienzan a crecer en cuanto se les remueve de su casa y se les sitúa en un ambiente apacible y acogedor.

### *Endorfinas*

Cuando en 1972, Sneider, de la Universidad de Johns Hopkins y Pert, del Instituto Nacional de Salud Mental, emplearon la etiquetación isotópica para localizar receptores de narcóticos en membranas celulares del cerebro, especialmente del sistema límbico, se abrieron caminos inesperados a la investigación.

En 1973, se anunció que en el cerebro de los mamíferos había receptores que no respondían a los neurotransmisores conocidos. Esto, aunado a la demostración de que la estimulación eléctrica del cerebro alivia el dolor en los animales, y al hecho de que la naloxona, un antagonista de los opiáceos, puede bloquear el efecto analgésico de tal estimulación, propició el que se hicieran inferencias acerca de que el propio organismo producía una sustancia analgésica.

En 1975, Hughes comunicó haber aislado en extractos cerebrales una sustancia parecida a los opiáceos. A este descubrimiento inicial siguieron otros que llevaron a la identificación de un grupo de sustancias que comparten entre sí la capacidad de producir analgesia e inducir tolerancia y dependencia. A esa familia se opiáceos endógenos aislados del cerebro y de la hipófisis, se les ha dado el nombre de encefalinas y endorfinas. Hay datos que sugieren que varios tipos de endorfinas son neurotransmisores de sistemas neurales específicos en el cerebro y mediadores de la integración de información sensorial relacionada con el dolor y con las emociones, además de otras funciones todavía no identificadas.

Es posible que los péptidos tengan una "molécula memorizadora" ya que algunos de ellos, extraídos de animales como ratas y peces entrenados en reacciones sencillas, se inyectaron a otros no entrenados y se les transfirieron ciertos comportamientos adquiridos, como algunas reacciones al sonido y al color.

La identificación y localización de receptores es una tarea que apenas se ha iniciado; pero lo importante es que ya se cuenta con los instrumentos y los métodos para proseguir la búsqueda de fármacos capaces de embonar con receptores específicos. Se trata pues de una de las líneas más activas de la investigación farmacológica en psiquiatría.

## II. AVANCES EN EL AREA DE LA PSICOFISIOLOGIA

AUGUSTO FERNÁNDEZ-GUARDIOLA \*

Por psicofisiología debemos entender a una serie de actividades en el campo de las neurociencias, que tratan de establecer las bases fisiológicas de la actividad mental. La psicofisiología tiene como método principal el registro eléctrico de la actividad neural y su activación discreta. Está estrechamente ligada a la neuroquímica y a la neurofarmacología y toma de las ciencias de la conducta, procedimientos de medida del comportamiento que permiten inferir estados mentales particulares. Desde luego, como todos los estudios sobre el sistema nervioso, tiene sus raíces en la anatomía normal y patológica.

El análisis de las alteraciones mentales que acompañan a lesiones, bien detectadas, del cerebro, ha sido de gran utilidad para entender procesos como la memoria y el lenguaje o la génesis de fenómenos alucinatorios, particularmente el llamado miembro fantasma de los amputados.

La psicofisiología comienza con dos descubrimientos fundamentales: los reflejos condicionados, por Pavlov<sup>1</sup> y el electroencefalograma del hombre, por Berger.<sup>2,3</sup> La electroencefalografía ha tenido un desarrollo considerable y desde un principio, abrió la posibilidad de explorar la mente humana por medios físicos. En su inicio hubo exageradas esperanzas. Cuando hace ahora 43 años se instaló el primer electroencefalógrafo en París, los periódicos publicaron notas como ésta: "*L'appareil à lire la pensée est arrivé à la Salpêtrière*" (ha llegado a la Salpêtrière la máquina de leer el pensamiento). Esto, desde luego no ha pasado de ser un ingenuo deseo, pero como veremos, la electroencefalografía computada de los últimos años logra datos psíquicos, impensables al utilizar la simple inspección ocular de los registros electroencefalográficos.

Quisiera referirme aquí a tres aspectos psicofisiológicos de importancia para la psiquiatría del futuro. Ellos son: el análisis cuantitativo del electroencefalograma; la retroactivación de variables biológicas (*biofeedback*); y la activación subumbral progresiva (*kindling*).

### *El análisis cuantitativo del electroencefalograma*

Posible gracias al uso de computadoras, este proceso tiene una larga historia y ya desde los años

30, comenzó con la aplicación de las series de Fourier, que desde 1807 presentó una solución general al problema de las cuerdas vibratorias. Toda función periódica del tiempo ( $t$ ) de frecuencia  $f$  y de período  $t$  se podía descomponer en una serie de términos en senos y cosenos, que se conocían desde entonces como serie de Fourier.

Sin embargo, las funciones no periódicas escapaban a este análisis y no se pudo aplicar al análisis del electroencefalograma (EEG), hasta que aparecieron el cálculo simbólico de Heavyside y la utilización de las transformadas de Fourier y Laplace. Fue Wiener,<sup>4</sup> creador de la cibernética, quien encontró las aplicaciones de la transformada de Fourier a procesos aleatorios. Aparecieron los conceptos de espectro de amplitudes y de frecuencias, que conjugados originan el espectro de potencia. De esta función se llegó a las de autocorrelación y correlación cruzada.

Este tipo de análisis de datos ha permitido avances importantes para el diagnóstico psiquiátrico. Las asimetrías interhemisféricas en niños con problema de aprendizaje y las diferencias entre sujetos normales y epilépticos, permitieron la extrapolación de establecer la cuantificación de las alteraciones de tipo epiléptico en niños con dislexia. John ha iniciado todo un programa de la aplicación del método que él llama neurometría, basado en la cuantificación hemisférica del electroencefalograma.<sup>5</sup>

Algo que llamó mucho la atención al inicio de la electroencefalografía fue la absoluta normalidad del EEG en pacientes esquizofrénicos. Los trabajos de Wyatt y col.<sup>6,7</sup> en los Estados Unidos de Norteamérica y de Borenstein y col.<sup>8</sup> en Francia, demostraron hechos de gran interés. El EEG de la esquizofrenia se reveló como "demasiado" normal.

Es decir, los trazos son monótonos, con pocas variaciones y sobre todo, hiporreactivos. Una de las características de la actividad eléctrica cerebral es su capacidad de cambiar abruptamente ante estímulos sensoriales o variaciones en la actividad mental, tales como el cálculo matemático o las emociones intensas. El EEG de los esquizofrénicos, por más normal que aparezca en cuanto a la morfología de los grafoclementos, es hiporreactivo. Por otra parte, estos pacientes no modifican su patrón de sueño después de la privación experimental de la fase de movimientos oculares rápidos (MOR). Los sujetos normales privados de MOR, exhiben un fenómeno de rebote cuando vuelven a dormir normalmente y aumentan la cantidad total de MOR. Este fenómeno es semejante a otros procesos homeostáticos, como la regulación de la presión arterial o de la glucosa sanguínea. Aquí la psicofisiología llega a la interesante posibilidad de considerar a la esquizofrenia como una enfermedad de la homeostasis.

Las experiencias del "cerebro escindido longitudinalmente" de Sperry,<sup>9</sup> analizadas en el hombre por Gazzaniga,<sup>10</sup> han demostrado que cada hemisferio cerebral puede procesar información en forma independiente, cuando se cortan el cuerpo ca-

\* Académico numerario. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

hoso y las comisuras que unen ambos hemisferios. Potencialmente, cada mitad del cerebro puede integrar un tipo de conciencia que es completamente ignorada por la otra mitad. Diversos estudios han demostrado que el hemisferio derecho posee cierta superioridad para tareas no verbales, como copiar diseños y construir manualmente configuraciones complejas. También parece percibir mejor diferentes distancias en el espacio y reconocer la música. Los resultados de separar los hemisferios cerebrales son distintos en cuanto a la transferencia de las emociones, dependiendo de si se deja o no intacta la comisura anterior. Este fascículo interconecta ambas porciones límbicas, incluyendo las amígdalas del lóbulo temporal, que juegan un papel predominante en los aspectos cognoscitivos de la emoción.

La psicofisiología del cerebro escindido ha tenido una trascendental importancia epistemológica, en lo que a la integración cerebral de la conciencia se refiere. El hecho de que, potencialmente, cada hemisferio cerebral pueda experimentar estados conscientes diferentes, sugiere de inmediato el problema de la responsabilidad y del libre albedrío o voluntad. Claro es que en el ser íntegro ambos hemisferios están interconectados por millones de fibras, de canales de información. Pero es evidente que la transferencia no es completa, porque si lo fuera la representación del lenguaje sería bilateral, y no lo es en absoluto.

Al estudiar los informes verbales y conductuales de pacientes con los hemisferios separados, incluyendo la comisura anterior, no es posible evitar recordar el síndrome esquizofrénico. ¿No se caracteriza esta enfermedad por disociación ideoafectiva e interconceptual y por alucinaciones? Hasta su propio nombre, esquizofrenia, sugiere que los clínicos que la estudiaron encontraron desde un principio algo dividido, separado en la actividad mental, de estos enfermos.

El estudio cuantitativo del curso temporal de la poligrafía del sueño, es otro de los mejores ejemplos de aplicación de la metodología psicofisiológica. Registrando el EEG, el electromiograma, los movimientos oculares y las frecuencias cardíacas y respiratorias, se pueden construir gráficas de las distribuciones de las distintas fases del sueño en toda la noche. Esta técnica es indispensable en la valoración de psicofármacos e hipnóticos, en el diagnóstico de los trastornos del sueño y para establecer correlaciones neuroendocrínicas. La inspección ocular de los registros es tediosa y consume mucho tiempo; ocho horas de sueño, a una velocidad de registro de 15 mm por segundo, significan 432 metros de papel, que el investigador debe valorar en épocas de 30 centímetros. Aquí se hace más indispensable que nunca el desarrollar métodos de análisis cuantitativo computado.

#### *Retroactivación de variables biológicas* (biofeedback)

El comienzo de este método se identifica con los

trabajos de cinco investigadores en la década de los 60. Los cinco trataban temas muy distintos. Basmajian<sup>11</sup> estaba interesado en los sistemas neurales que controlan al músculo estriado. Kamiya<sup>12</sup> trabajaba sobre el control voluntario de las ondas cerebrales y los estados de actividad mental concomitantes. Kimmel<sup>13</sup> y Miller<sup>14</sup> trataban de refutar cierta teoría de aprendizaje que afirma que las respuestas del sistema autónomo no pueden ser controladas por el condicionamiento instrumental u operante. Olds y Olds<sup>15</sup> pensaban que el condicionamiento operante de neuronas aisladas (con microelectrodos) del sistema nervioso central podía constituir un método analítico para los estudios psicofisiológicos, especialmente para entender las bases neurales del aprendizaje. Como señalaban Black y Cotta,<sup>16</sup> dos características comunes agrupan a todas estas investigaciones. La primera es que las respuestas que todos analizaban no pueden ser observadas directamente ni por el experimentador, ni por el sujeto mismo (hombre o animal); es necesario siempre emplear algún dispositivo que las exhiba: osciloscopio, polígrafo y otros. La segunda consiste en que en todos los casos, el objetivo de la investigación es entrenar al sujeto a adquirir control sobre la respuesta, haciendo el experimentador que diversos estímulos contingentes aparezcan con las respuestas.

Del mismo modo que como se señalaba al principio, las esperanzas en el EEG fueron exageradas en los años 30, es preciso hacer notar que la vía abierta por la biorretroalimentación causó un efecto contraproducente, haciendo que el método cayera en manos de gente cuyo interés no era estrictamente científico.

El llamado *culto alfa* atrajo a muchos ingenuos, supersticiosos y pacientes desesperados. La realidad es que no se han obtenido pruebas de que una mayor cantidad de ritmo alfa durante la vigilia se asocie con poderes psíquicos especiales. Por fortuna, en los últimos años los trabajos sobre *biofeedback* se han formalizado y hecho más estrictos científicamente hablando. Otros ritmos aparte del alfa son condicionados en epilépticos, como un medio para reducir el número de sus crisis; especial mención merecen los trabajos de Sterman y col.<sup>17,18</sup> acerca del ritmo sensorio-motor (12-14 cps). Las aplicaciones de más éxito han sido su uso en el control de la ansiedad, de la presión arterial, de algunas reacciones intestinales y, sobre todo, de ciertos padecimientos del sistema músculo-esquelético.

La retroalimentación de variables biológicas y su control voluntario, más que un método terapéutico establecido, representa una línea de investigación de gran importancia teórica. En el modelo médico clásico, la voluntad del sujeto y su conciencia aparecen como factores mínimos, en relación con su padecimiento o simplemente con sus funciones fisiológicas. Este procedimiento nos revela una mente plástica y causal biológica, capaz de ejercer un control sobre sistemas que debemos adscribir a su propio sistema integrativo. Queda

una interrogante crucial. ¿Qué es la biorretroalimentación: un condicionamiento operante simple? ¿O será mejor describirla como un aprendizaje de habilidades motoras? Si es realmente un aprendizaje, ¿qué es lo que se aprende? En algunos casos, la respuesta no parece difícil; por ejemplo, un individuo aprende a relajar sus músculos; en otros, el sujeto de aprendizaje aparece mucho más oscuro. Lo cierto es que siempre se podrá encuadrar este fenómeno en la teoría general de sistemas, como un control por retroalimentación, al través de un servomecanismo, que aquí sería la señal contingente introducida por el investigador.

#### Activación subumbral progresiva (kindling)

Me referiré brevemente a un método que demuestra la plasticidad cerebral y que origina cambios duraderos en la actividad eléctrica de las neuronas. Se trata de la estimulación iterativa, diaria, con corrientes de bajo amperaje, de núcleos cerebrales. Este método derivó de los trabajos de Delgado y col.<sup>19</sup> y fue denominado *kindling* por Goddard.<sup>20</sup> Originalmente se aplicó a la amígdala del lóbulo temporal como un método para inducir epilepsia experimental. Nosotros lo usamos como tal en la valoración de fármacos anticonvulsivos. Se ha utilizado también en el hipocampo y en la corteza cerebral sensorio-motora. El porvenir de este método para la psiquiatría es que puede utilizarse activando otros núcleos y áreas, como el cerebelo o el mesencéfalo, produciendo cambios conductuales de larga duración.

Recientemente lo estamos utilizando en los núcleos del raté, para producir cambios en el sueño, y en la vía visual, para incrementar la respuesta fótica en el tálamo y en la corteza occipital. Este método influirá en el diseño de los marcapasos cerebrales, que ya se están utilizando para el control del dolor o de la espasticidad intratable. Seguramente dará origen a otros que modifiquen ciertas funciones psíquicas alteradas.

#### REFERENCIAS

1. Pavlov, I. P.: *Über die normalen Blutdruckschwankungen beim Hunde*. Arch. f. d. ges. Phys. d. Menschen u. d. Tiere 20:215, 1879.
2. Berger, H.: *Über das Elektroencephalogramm des Menschen*. Arch. Psychiat. 87:527, 1929.
3. Berger, H.: *Über die Entstehung der Erscheinungen des grossen epileptischen Anfalls*. Klin. Wschr. 14:217 1935.
4. Wiener, N.: *Cybernetics*. Cambridge, Technology Press, 1948.
5. John, E. R.: *A model of consciousness*. En: *Consciousness and self regulation: advances in research*. Schwartz, G. E. y Shapiro, D. (Eds.). Nueva York, Plenum Press, 1976, vol. 1.
6. Wyatt, R. J.; Saavedra, J. M. y Axelrod, J.: *A dimethyltryptamine forming enzyme in human blood*. Am. J. Psychiat. 130:754, 1973.
7. Wyatt, R. J.; Schwartz, M. A.; Exdely, E. y Barchas, J. D.: *Dopamine beta-hydroxylase activity in brains of chronic schizophrenic patients*. Science 187:368, 1975.

8. Borenstein, P.; Champion, C. y Gujo, P.: *Étude polygraphique du "sommeil" provoqué par le gamma hydroxybutyrate de sodium et le diazepam*. Sem. Hóp. Paris 19:1290, 1969.
9. Sperry, R. W.: *The corpus callosum and interhemispheric transfer in the monkey*. Anat. Rec. 131:297, 1958.
10. Gazzaniga, M. S. y Le Doux, J. E.: *The integrated mind*. Nueva York, Plenum Press, 1978.
11. Basmajian, J. V.: *Control and training of individual motor units*. Science 141:440, 1963.
12. Kamiya, J.: *Conscious control of brain waves*. Psychol. Today 1:57, 1968.
13. Kimmel, H. D.: *Instrumental conditioning of autonomically mediated behavior*. Psychol. Bull. 67:337, 1967.
14. Miller, N. E.: *Learning of visceral and glandular responses*. Science 163:434, 1969.
15. Olds, J. y Olds, M. E.: *Interference and learning in paleocortical systems*. En: *Brain mechanisms and learning*. Delafresnaye, J. F. (Ed.). Oxford, Blackwell, 1961.
16. Black, A. H. y Cotta, A.: *A perspective on biofeedback*. En: *Biofeedback and behavior*. Beatty, J. y LeGewic, H. (Eds.). Nueva York, Plenum Press, 1977, p. 7.
17. Sterman, M. B.; Wyrwicka, W. y Roth, S.: *Electrophysiological correlates and neural substrates of alimentary behavior in the cat*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 157:723, 1969.
18. Sterman, M. B.; MacDonald, L. R. y Stone, R. K.: *Biofeedback training of the sensorymotor electroencephalogram rhythm in man. Effects on epilepsy*. Epilepsia 15:394, 1974.
19. Delgado, J. y Scvillano, M.: *Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat*. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 13:722, 1961.
20. Goddard, G.; McIntyre, D. y Leech, C.: *A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation*. Exp. Neurol. 25:295, 1969.

### III. AVANCES EN EL AREA DE LA PSICOQUIMICA

RICARDO TAPIA-IBARGÜENGOYTIA \*

Para poder hablar de los avances en la bioquímica del cerebro en relación con la psiquiatría, es necesario primeramente definir el aspecto de la bioquímica directamente involucrado con las funciones específicas del sistema nervioso. En efecto, los aspectos generales de la bioquímica del cerebro, como el metabolismo energético, la utilización de la glucosa, o la síntesis de ácidos grasos y de fosfolípidos, aunque tienen ciertas características peculiares, no difieren sustancialmente de los mismos procesos en cualquier otro órgano. En cambio, es cada vez más claro que ciertos mecanismos bioquímicos son, no solamente exclusivos del sistema nervioso, sino fundamentales para su correcto funcionamiento. El avance en el conoci-

\* Académico numerario, Departamento de Neurociencias. Centro de Investigaciones en Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México

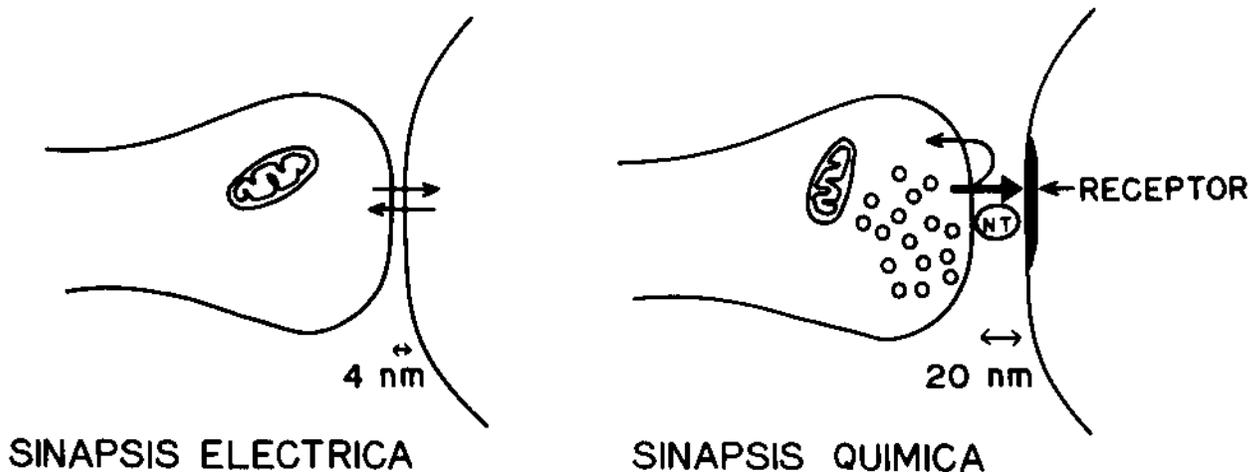


Fig. 1. Esquema de las sinapsis eléctricas y las sinapsis químicas. En las sinapsis eléctricas la terminal presináptica carece de vesículas sinápticas, el espacio sináptico es muy pequeño, y no hay especialización de la membrana postsináptica. La transmisión del impulso nervioso ocurre mediante un mecanismo estrictamente eléctrico, y por lo tanto puede ser bidireccional. En las sinapsis químicas, que constituyen por lo menos 99 por ciento de las sinapsis en el sistema nervioso de los mamíferos, la terminal presináptica posee vesículas, el espacio sináptico es aproximadamente cinco veces más ancho que en las sinapsis eléctricas, y existen especializaciones, tanto en la membrana presináptica como en la postsináptica. Al estimularse la terminal, se libera un neurotransmisor (NT), el cual se combina con un receptor específico en la membrana postsináptica, por lo cual la transmisión del impulso es unidireccional. Si el neurotransmisor es una amina o un aminoácido, se elimina del espacio sináptico por recaptura hacia la terminal, como indica la flecha curva. Ambos tipos de terminales poseen mitocondrias.

miento de estos mecanismos, los cuales constituyen el área propiamente llamada *neuroquímica*, es sin duda alguna la llave del progreso en la psicobiología y en la psicofarmacología.

### La sinapsis

El cerebro humano posee aproximadamente diez mil millones de neuronas, y cada una de ellas establece contactos funcionales con decenas o cientos de otras neuronas. Puesto que las funciones cerebrales son el resultado de una integración armónica y coordinada de sus múltiples núcleos neuronales, es evidente que el funcionamiento de esos millones de contactos interneuronales, llamados *sinapsis*, constituye el mecanismo clave de la fisiología del sistema nervioso.

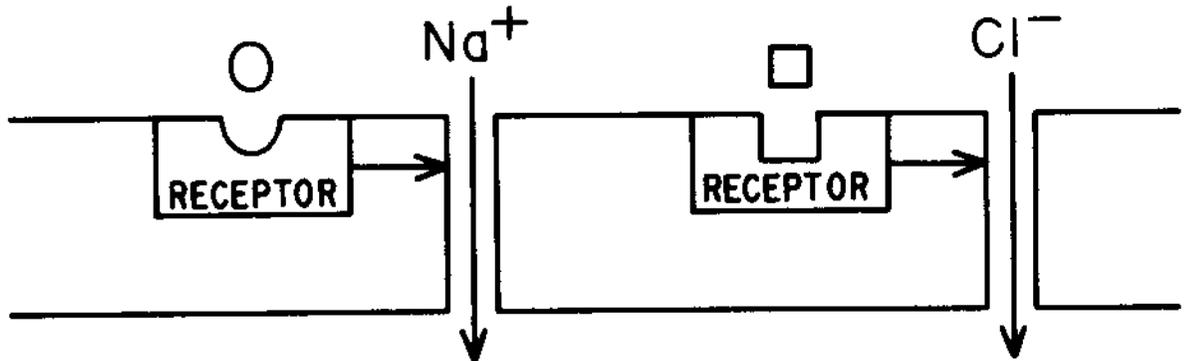
En la figura 1 se esquematizan los dos tipos más generales de sinapsis que se conocen: las sinapsis eléctricas y las sinapsis químicas. En las primeras, el espacio que existe entre la terminal axónica de la neurona presináptica y la membrana de la neurona postsináptica es suficientemente pequeño —aproximadamente 4 nm— como para permitir que el impulso nervioso (potencial de acción) que llega a la terminal a lo largo del axón se transmita a la neurona postsináptica por continuidad (transmisión efáptica de la corriente eléctrica); debido a esto, la corriente puede transmitirse en ambos sentidos. En contraste, en las sinapsis químicas el espacio sináptico es mucho mayor —aproximadamente 20 nm—, por lo cual la corriente no puede transmitirse por mecanismos eléctricos. En estas sinapsis, que además difieren de las eléctricas en que la terminal presináptica posee pequeñas vesículas, llamadas vesículas sinápticas, la llegada del impulso nervioso a la terminal presináptica origina que se libere una sustancia química particular para esa sinapsis —un neurotransmisor—, la cual interaccionará específicamente con una molécula receptora en la membrana de la neurona postsináptica. Según las características químicas del neurotransmisor y del receptor, como resultado de esta interacción se abrirán canales en la membrana para  $\text{Na}^+$  o para  $\text{Cl}^-$ . En el primer caso, la neurona postsináptica se despolarizará y por consiguiente, se excitará y generará un potencial de acción; mientras que en el segundo caso la neurona se hiperpolarizará, y como consecuencia se hará menos excitable; es decir, se habrá inhibido<sup>1</sup> (fig. 2).

Las consecuencias de la existencia de las sinapsis químicas en cuanto a la comunicación que implican son muy importantes, especialmente si se considera que más de 99 por ciento de las sinapsis en el cerebro humano son sinapsis químicas. Dichas consecuencias son esencialmente: 1) la comunicación interneuronal es fundamentalmente unidireccional; 2) la comunicación puede ser excitadora o inhibitoria; 3) la comunicación depende de mecanismos bioquímicos y por lo tanto es re-

# EXTERIOR

## EXCITACION

## INHIBICION



# INTERIOR

Fig. 2. Cambios más importantes en la permeabilidad iónica producidos en la membrana postsináptica como resultado de la interacción neurotransmisor-receptor. En las sinapsis excitadoras el neurotransmisor (○) produce la apertura de canales al  $\text{Na}^+$ , con la consecuente despolarización, mientras que en las sinapsis inhibitorias (□) produce la apertura de canales de  $\text{Cl}^-$ , y por lo tanto hiperpolarización. Los términos "exterior" e "interior" se refieren a uno y otro lado de la membrana postsináptica.

gurable endógenamente, y modificable exógenamente, por cambios bioquímicos.

En años recientes se ha avanzado considerablemente en cuanto a la última propiedad mencionada. Se ha descubierto que, además de los receptores postsinápticos involucrados en los cambios de permeabilidad iónica (fig. 1), existen otros receptores, cuya respuesta es producir distintos cambios, de naturaleza bioquímica, que modifican las funciones de la membrana postsináptica o de otras partes de la neurona (fig. 2). Estos receptores están íntimamente ligados con una enzima membranal, la adenilciclasa, de modo que cuando el neurotransmisor se combina con su receptor, esta enzima se activa y aumenta, por consiguiente, la concentración de su producto, el adenosinmonofosfato cíclico (AMP cíclico). Esta molécula, cuya importancia como segundo mensajero en muchos tejidos es cada vez mejor conocida, actúa sobre una serie de enzimas, llamadas proteinocinasas; la actividad de estas enzimas consiste en fosforilar otras proteínas, las cuales cambian entonces sus propiedades funcionales. El resultado de estos cambios se puede manifestar en la membrana post-

sináptica, haciéndose por ejemplo más sensible a cierto neurotransmisor, o en otras enzimas u organelos intracelulares, dando como resultado cambios más permanentes en la función sináptica. Este podría ser uno de los mecanismos de la memoria y el aprendizaje a nivel sináptico.

Aunque en la literatura empiezan a aparecer datos que podrían hacer cambiar los conceptos actuales, hasta el momento aún se considera que cada neurona libera sólo un neurotransmisor en todas sus terminales axónicas. La identificación de los neurotransmisores y de los circuitos neuronales en los que funcionan como tales, es una de las áreas más activas de la investigación en neurociencias. Además de los neurotransmisores de bajo peso molecular, conocidos desde hace más de diez años (aunque no ha sido fácil establecer de manera definitiva que son neurotransmisores), como la acetilcolina, el ácido gamma aminobutírico (GABA), la glicina, la dopamina, la norepinefrina y la serotonina, en los últimos cinco años ha surgido un nuevo y numeroso grupo de sustancias, cuya función en el cerebro pudiera ser la de neurotransmisores: los péptidos. En el cua-

Cuadro 1. Algunos neurotransmisores o neuromoduladores.

Aminas	Péptidos (entre paréntesis se indica el número de aminoácidos)
Acetilcolina	Met-enkefalina (5)
Dopamina	Leu-enkefalina (5)
Norepinefrina	Sustancia P (11)
Serotonina	Neurotensina (13)
Histamina	β-Endorfina (31)
	Corticotropina (39)
Aminoácidos	Angiotensina (8)
	Ocitocina (9, cíclico)
GABA	Vasopresina (9, cíclico)
Glicina	Péptido intestinal vasoactivo (VIP) (28)
Ácido glutámico	Somatostatina (14, cíclico)
	Hormona liberadora de tirotrina (TRH) (3)
	Hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) (10)
	Bombesina (14)

dro 1 se enlistan los más importantes de ellos, así como los metabolitos neurotransmisores no peptídicos, bajo el rubro general de "neurotransmisores o neuromoduladores". No existen criterios universalmente aceptados para distinguir los neurotransmisores de los neuromoduladores, excepto quizá que estos últimos no actúan sobre un receptor postsináptico para producir alguno de los cambios mencionados arriba, sino más bien modifican, en el sentido positivo o negativo, las interacciones de los verdaderos neurotransmisores.<sup>2</sup>

En todo caso, como neurotransmisores o como neuromoduladores, las funciones de los péptidos cerebrales, entre los cuales se encuentran las endorfinas u "opioides" endógenos, son sin duda fundamentales. Los avances en este activísimo campo de la investigación neurobiológica nos permitirán, en un futuro no muy lejano, conocer dichas funciones.

#### *Los neurotransmisores y las enfermedades mentales*

De acuerdo con los conceptos revisados en la sección anterior, es posible enumerar, aunque sea de manera tentativa, ciertos criterios para relacionar las enfermedades mentales con alguna alteración en la función de los neurotransmisores (cuadro 2). En el campo de las enfermedades neurológicas existen ejemplos bien conocidos, en que se ha podido establecer una correlación clara entre la deficiencia en el funcionamiento de las sinapsis que utilizan un determinado neurotransmisor y un trastorno neurológico bien definido. Por ejemplo, mediante algunos de los criterios mencionados en el cuadro 2 se sabe que la enfermedad de Parkinson parece tener su causa inmediata en una deficiencia del funcionamiento de las sinapsis dopa-

Cuadro 2. Criterios para relacionar la función de los neurotransmisores con alguna alteración mental.

A) Demostración de cambios en la concentración del neurotransmisor, sus metabolitos o sus enzimas sintetizantes, acompañando al trastorno mental.

B) Cualquier modificación farmacológica de la función sináptica del neurotransmisor debe influir, positiva o negativamente, sobre la alteración mental o producir un cuadro similar. Esto incluye:

- 1) bloqueo o activación del receptor postsináptico.
- 2) bloqueo o activación de los mecanismos de eliminación del neurotransmisor.
- 3) aumento o disminución de su liberación.
- 4) aumento o inhibición de su síntesis.

C) Demostración de la presencia de metabolitos anormales acompañando al trastorno, capaces de producir efectos similares a este en sujetos sanos, y de alterar la función sináptica del neurotransmisor.

minérgicas en el cuerpo estriado,<sup>3</sup> lo cual inclusive ha dado lugar a uno de los tratamientos más usados hoy en día para dicha enfermedad, o sea el empleo de la L-dopa (precursor metabólico de la dopamina), en combinación con inhibidores de la dopa Descarboxilasa de tejidos periféricos. Otro ejemplo es la corea de Huntington, que parece deberse a disminución en la función gabaérgica en ciertas regiones cerebrales, particularmente en la *substantia nigra*.<sup>4</sup>

**Cuadro 3. Hipótesis actuales más importantes que relacionan algunas alteraciones mentales con neurotransmisores o neuromoduladores.**

**Esquizofrenia**

- Hiperfunción de neuronas dopaminérgicas en el sistema mesolímbico.
- Formación de aminas anormales metiladas.
- Alteración del balance entre distintos neurotransmisores: dopamina, GABA, serotonina, acetilcolina.
- Aumento de endorfinas o aparición de endorfinas anormales (leucina- $\beta$ -endorfina).

**Depresión**

- Deficiencia relativa de norepinefrina o serotonina.

**Ansiedad**

- Deficiencia relativa del funcionamiento de sinapsis gabaérgicas.

En cuanto a las enfermedades mentales, no ha sido posible establecer en forma definitiva una correlación neurotransmisor-enfermedad. Sin embargo, existen varias hipótesis que postulan tal correlación, algunas de las cuales se indican en el cuadro 3. Para la esquizofrenia, la hipótesis quizá más aceptada en la actualidad es la de la hiperfunción de las sinapsis dopaminérgicas en el sistema mesolímbico. Aunque esta hipótesis carece aún de una demostración definitiva, la conducta estereotípica producida en animales de experimentación y en humanos por la administración de drogas dopaminérgicas, como la anfetamina, sugiere que al menos este tipo de conducta en los esquizofrénicos está ligada a un hiperfuncionamiento de ciertas sinapsis dopaminérgicas. El hecho de que las fenotiazinas, que poseen efectos antipsicóticos, actúen como antagonistas de la dopamina a nivel de su receptor postsináptico, está también de acuerdo con esta hipótesis (el efecto parkinsoniano de estas drogas se debe muy probablemente al bloqueo de la transmisión dopaminérgica en el cuerpo estriado).

En virtud de que la anfetamina es un compuesto metilado que tiene un gran parecido químico con la dopamina, y debido además a que varias sustancias alucinantes, como la mescalina o la dimetoxifeniletilamina, son también análogos estructurales metilados de la dopamina, se ha postulado desde hace varios años que la causa de la esquizofrenia podría ser la formación de una amina metilada, anormal. Esta amina no necesariamente tendría que ser una catecolamina sino que podría ser también un análogo de la serotonina

(indolamina), ya que existen también varias drogas alucinantes metiladas que son análogos estructurales de esta amina, como la psilocina, la psilocibina, el LSD o la dimetiltriptamina.<sup>5</sup>

La hipótesis de la formación de alguna endorfina anormal como causa de la esquizofrenia es bastante reciente,<sup>6</sup> aunque esta hipótesis es en principio muy atractiva, ya que involucra a los "opioides" endógenos en el mecanismo de la alteración psicótica, parece necesario saber mucho más de la función normal de estos péptidos cerebrales, antes de poder establecer alguna relación causal de ellos con los padecimientos mentales.

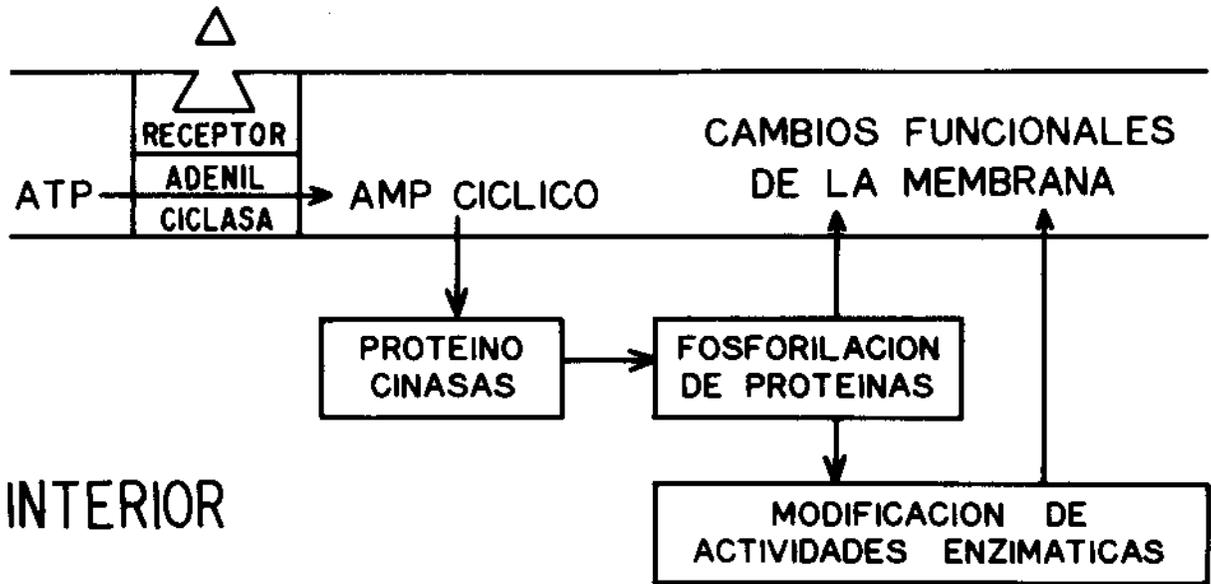
Debido a la complejidad sintomática de la esquizofrenia, se hace difícil pensar que su explicación se deba a alteraciones en uno solo de los 20 o 30 posibles neurotransmisores o moduladores conocidos. Parecería más verosímil que la alteración fundamental consistiera en un desbalance entre ciertos circuitos neuronales cuyas sinapsis funcionan con distintos neurotransmisores. Así, además de los ya mencionados, se ha postulado que también las sinapsis gabaérgicas (el GABA es el neurotransmisor inhibitorio más ampliamente distribuido en el cerebro) pudieran estar involucradas en la esquizofrenia.<sup>7</sup>

Una deficiencia funcional de las sinapsis que usan norepinefrina y serotonina podría ser la causa de la depresión. El hecho quizá más demostrativo en este sentido es la efectividad de los inhibidores de la monoamino oxidasa, y de los anti-depresivos tricíclicos que bloquean la recaptación de dichas aminas biogénicas, una vez que son liberadas de sus terminales, así como la sedación que produce la reserpina, la cual depleta el tejido cerebral de catecolaminas y serotonina.

El amplio uso de las benzodiazepinas como ansiolíticos, y las estrechas relaciones que parecen existir entre un receptor postsináptico a estas drogas y el receptor al GABA,<sup>8</sup> sugieren que la función de este aminoácido como neurotransmisor inhibitorio está también relacionada con el control de la angustia. Puesto que el GABA y las benzodiazepinas no se unen a la misma molécula receptora, cabe la posibilidad de que exista un "ansiolítico endógeno", aún por descubrir, que actuaría sobre los receptores a las benzodiazepinas y que por lo tanto, sería equivalente a los "opioides" endógenos y su relación con la morfina.

Otro aspecto que está adquiriendo cada vez más importancia en relación con el papel de neurotransmisores y neuromoduladores en las alteraciones mentales, es el de la neuroendocrinología. Desde el descubrimiento, aislamiento y determinación de la estructura de los péptidos hipotalámicos liberadores de las hormonas adenohipofisarias, se ha iniciado una serie de estudios experimentales tendientes a conocer si algunos de los neurotransmisores enlistados en el cuadro 1 participan en la regulación de la liberación de hormonas de la hipófisis anterior.<sup>9</sup> Particularmente en el caso de la prolactina, se ha podido establecer prácticamente de manera definitiva, que la liberación de

EXTERIOR



INTERIOR

Fig. 3. Cambios bioquímicos producidos en la membrana postsináptica y en el interior de la neurona como resultado de la interacción de un neurotransmisor ( $\Delta$ ) con un receptor acoplado a la adenilciclase. El neurotransmisor produce una activación de la adenilciclase, lo que genera aumento en la síntesis de adenosinmonofosfato (AMP) cíclico a partir de adenosintrifosfato (ATP). El AMP cíclico es un potente activador de otras enzimas, las proteínocinasas, cuya actividad consiste en fosforilar otras proteínas. Las proteínas, al ser fosforiladas, modifican su conformación, y por lo tanto su función catalítica o receptora, lo cual resulta en cambios funcionales de la membrana postsináptica; estos cambios pueden ser de larga duración, y pueden incluir la facilitación de la acción de otros neurotransmisores, como los mostrados en la figura 2, sobre esa misma neurona al través de sinapsis adyacentes.

esta hormona está regulada por la dopamina,<sup>10</sup> y existen datos muy sugerentes de que el GABA quizá también participa en dicha regulación.<sup>11</sup> Por otra parte, ciertos péptidos liberadores, como la hormona liberadora de la tirotropina, parecen además tener efectos directos sobre algunas áreas cerebrales, mediante mecanismos aún no bien conocidos.<sup>12</sup>

#### *Algunas perspectivas de la psicobioquímica*

Es evidente que la complejidad estructural y funcional del cerebro humano rebasa aún nuestra capacidad de análisis, particularmente en lo que se refiere a las funciones mentales, que probable-

mente son el resultado de la integración de un número grande de núcleos neuronales interrelacionados armónicamente. Es por esto que, a pesar de que en los últimos años se ha avanzado extraordinariamente en el conocimiento de los mecanismos del funcionamiento cerebral, todavía estamos lejos de poderlos entender con la precisión necesaria para poder relacionar una alteración bioquímica específica con un determinado trastorno mental. Para este fin, sin duda es necesario tener un conocimiento más amplio de los aspectos enumerados en el cuadro 4, el cual se obtendrá

probablemente en un futuro no muy lejano. Con este conocimiento será posible el desarrollo racional de fármacos, cada vez más útiles y menos tóxicos, para el tratamiento de los padecimientos psiquiátricos y neurológicos más comunes. Esto no quiere decir, sin embargo, que estemos cerca de entender los mecanismos bioquímicos de los procesos mentales superiores, como son la experiencia consciente, la conciencia del yo, la inteligencia, el pensamiento, la voluntad, la emotividad, la imaginación o la creatividad. Quizá lo más que nuestra generación pueda llegar a aprender en este sentido sean los mecanismos neurobiológicos de los procesos básicos para la preservación del individuo y la especie, como el hambre, la sed, la saciedad, la percepción, la sexualidad, el dolor, el sueño y la vigilia, y quizá también los mecanismos de ciertos procesos de integración, como las reacciones emotivas momentáneas (ira, agresión, miedo), o la memoria y el aprendizaje.

En todo caso, una conclusión que parece ineludible es que los adelantos en la neuroquímica determinarán en una gran medida el progreso de la psiquiatría. Hasta dónde estos adelantos permitirán establecer las bases moleculares de la conducta humana, es una pregunta aún sin respuesta.

**Cuadro 4. Algunas perspectivas de investigación a corto plazo, necesarias para el progreso de la psico-bioquímica.**

### I. Circuitos neuronales

- Identificación anatomofisiológica
- Localización inmunohistoquímica (neurotransmisores y neuromoduladores)
- Interacciones circuito-circuito
- Mecanismos de integración entrada-salida en una neurona y en redes neuronales

### II. Sinapsis

#### 1. Neurotransmisores

- Identificación
  - Mecanismos de liberación presináptica
  - Caracterización de sus receptores
  - Interacción con sus receptores y modificaciones resultantes de la membrana (permeabilidad iónica y cambios metabólicos)
  - Mecanismos de eliminación del espacio sináptico
  - Regulación transináptica
2. Arquitectura morfológica y química
  3. Sinaptogénesis y reformación de sinapsis
  4. Plasticidad sináptica: facilitación temporal o permanente
  5. Funciones de las células gliales relacionadas con la transmisión sináptica
  6. Función de los péptidos como transmisores o moduladores
  7. Función de los neurotransmisores en la regulación de hormonas hipofisarias.

### REFERENCIAS

1. Tapia, R.: *Aspectos bioquímicos de la epilepsia*. GAC. Méd. Méx. 112:6, 1976.
2. Barchas, J. D.; Akil, H.; Elliott, C. R.; Holman, R. B. y Watson, S. J.: *Behavioral neurochemistry: Neuroregulators and behavioral states*. Science 200:964, 1978.
3. Hornykiewicz, O.: *Dopamine in the basal ganglia: its role and therapeutic implications (including the clinical use of L-dopa)*. Br. Med. Bull. 29:172, 1973.
4. McGeer, P. L. y McGeer E. G.: *The GABA system and function of the basal ganglia: Huntington's disease*. En: *GABA in nervous system function*. Roberts, E.; Chase, T. N. y Tower, D. B. (Eds.). Nueva York, Raven Press. 1976, p. 487.
5. Tapia, R.: *Bases bioquímicas de la transmisión sináptica: neurotransmisores*. Bol. Est. Méd. Biol. (Méx.) 29: 149, 1976.
6. Palmour, R. M. y Ervin, F. R.: *Biochemical aspects of endorphins*. En: *Neurobiología*. Velasco-Suárez, M. y Escobedo-Ríos, F. (Eds.). México, INNN, 1979, p. 55.
7. Fuxe, K.; Pérez de la Mora, M.; Hokfelt, T.; Agnati, L.; Ljungdahl, A. y Johansson, O.: *GABA-DA interactions and their possible relation to schizophrenia*. En: *Psychopathology and brain dysfunction*. Shagass, C.; Gershon, S. y Friedhoff, A. J. (Eds.). Nueva York, Raven Press. 1977, p. 97.
8. Guidotti, A.; Toffano, G. y Costa, E.: *An endogenous protein modulates the affinity of GABA and benzodiazepine receptor in rat brain*. Nature 257:553, 1978.
9. McCann, S. M. y Ojeda, S. R.: *Synaptic transmitters involved in the release of hypothalamic releasing and inhibiting hormones*. Rev. Neurosci. 2:91, 1976.
10. Vijayan, E. y McCann, S. M.: *Re-evaluation of the role of catecholamines in control of gonadotropin and prolactin release*. Neuroendocrinology 25:150, 1978.
11. Tapia, R.: *GABAergic mechanisms and their relationship to some hormones in the central nervous system*. Front. Horm. Res. 6 (en prensa).
12. Wilber, J. F.; Montoya, E.; Plotnikoff, N. P.; White, W. F.; Gendrich, R.; Rencand, L. y Martin, J. B.: *Gonadotropin releasing hormone and thyrotropin releasing hormone: distribution and effects in the central nervous system*. Rec. Progr. Horm. Res. 32:117, 1976.

## IV. AVANCES Y PERSPECTIVAS EN QUIMIOTERAPIA PSIQUIATRICA

JOSÉ LUIS DÍAZ \*

En la década de los años cincuenta se habló de una nueva revolución psiquiátrica, de la magnitud, por sus efectos, de la liberación de los locos encadenados en Bicêtre ordenada por Pinel. En este caso, los protagonistas del cambio serían un conjunto de fármacos que, por las más diversas vías empíricas, mostraron utilidad en el manejo de los padecimientos mentales más graves y prevalentes.<sup>1</sup>

En primer término, Delay y Deniker, en Francia, encontraron que la clorpromacina, una fenotiacina derivada de colorantes biológicos, tenía propiedades tranquilizantes y supresoras de algunos síntomas en enfermos psicóticos. Simultáneamente, en Nueva York, Kline convalidaba la eficacia de la reserpina, un alcaloide de la *Rawolfia serpentina* de la milenaria medicina ayurvédica, como antipsicótico de efectos similares a las fenotiacinas. El propio Kline utilizó la iproniacida en el tratamiento de la depresión, cuando supo de su toxicidad psicoestimulante en enfermos tuberculosos. Poco más tarde, esta sustancia y sus congéneres inhibidores de la monoaminoxidasa fueron prácticamente sustituidos por una nueva clase de derivados tricíclicos, sintetizados por Demajog como antihistamínicos pero que Kuhn determinara que eran antidepressivos de acción prolongada. Poco antes Cade, en Australia, había reincorporado las sales de litio a la terapéutica cuando, en busca de la conexión entre el metabolismo de purinas y la conducta, observó acciones antimaniacas a este ion. Basado en sus estudios, Schou popularizó su uso en Europa y finalmente se extendió a nuestro continente. En México, por iniciativa de Dionisio Nieto, se iniciaron los ensayos con estos fármacos en el antiguo manicomio de la Castañeda. En la misma década, Sterbach preparó las benzodiazepinas, que sustituirían con éxito a los barbitúricos y meprobamatos en el tratamiento de las neurosis, por sus propiedades ansiolíticas relativamente libres de acción sedante.

En la actualidad, casi tres décadas después, el psiquiatra sigue contando fundamentalmente con estas cuatro familias de compuestos en su armamentario farmacológico: los antipsicóticos, a los que Janssen agregó las butirofenonas, los antidepressivos, el litio y los ansiolíticos.<sup>2</sup> El progreso en el área de la quimioterapia psiquiátrica se ha dado fundamentalmente en el campo de la dilucidación de las acciones de estas sustancias en el encéfalo.

\* Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México. Unidad de Investigaciones Cerebrales. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Estas investigaciones básicas han colocado a la especialidad en el umbral de un nuevo paradigma terapéutico y conceptual que puede tomar muy diversos cursos, por lo que se hace necesario ponderar los datos neurobiológicos para seleccionar el curso de acción apropiado.

En el presente ensayo se revisarán las hipótesis actuales de la acción de estas cuatro familias de fármacos, fundamentalmente a nivel de las sinapsis de neurotransmisores específicos. Se agrega una sección sobre los péptidos, sobre los que hay enormes expectativas, y se concluye con una serie de consideraciones sobre las perspectivas de esta área para la psiquiatría.

### *Antipsicóticos*

A pesar de que se encontraron numerosos efectos neuroquímicos de los antipsicóticos en la década de los sesenta, casi ninguno sobrevivió los criterios de especificidad o de potencia, según los que es necesario encontrar acciones neurobiológicas que se correlacionen con la eficacia clínica para que estas sean pertinentes a la acción antipsicótica.<sup>3</sup>

El primer hallazgo que cumplió con este requisito metodológico fue el incremento en la concentración de ácido homovainílico en el cerebro de ratas tratadas con antipsicóticos eficaces.<sup>4</sup> Tal acumulación del principal producto de la dopamina cerebral parece ser el resultado de incremento en el recambio de esta catecolamina.<sup>5</sup> Estas investigaciones pioneras de la escuela sueca han sido ampliamente documentadas y han dado lugar a interesantes teorías y aplicaciones psiquiátricas. Por ejemplo, el incremento en los niveles del producto en respuesta a los antipsicóticos predice la potencia clínica de las moléculas individuales.<sup>6</sup> Sin embargo, entre los problemas que impiden extrapolar directamente este tipo de experimentos a la clínica, está el hecho de que se efectúen en condiciones agudas y a dosis elevadas. En un experimento más relacionado con las condiciones humanas se han encontrado resultados muy diferentes. Scatton, Garret y Julou<sup>7</sup> encontraron una marcada aceleración en la síntesis de dopamina estriatal a consecuencia de una inyección única de neurolepticos, en tanto que la síntesis se redujo significativamente 24 horas después de la inyección única o de once días de tratamiento diario.

El tratamiento con antipsicóticos también da lugar a aumento de la concentración de ácido homovainílico en el líquido cefalorraquídeo de enfermos esquizofrénicos.<sup>8</sup> Sin embargo, esta acumulación revierte, a pesar de la persistencia de los efectos terapéuticos. En investigaciones recientes se ha visto que hay tolerancia regional a los efectos del haloperidol: las áreas corticales mantienen la respuesta a dosis repetidas, en tanto que el putamen muestra tolerancia a tales efectos.<sup>9</sup> Desafortunadamente, en este trabajo no se midió el ácido homovainílico en las áreas límbicas.

El incremento en el recambio de dopamina evocado por los antipsicóticos, se acompaña de aceleración en la descarga de las células dopaminérgicas situadas en la substancia nigra del mesencéfalo.<sup>10</sup> Hay buenas evidencias en favor de que el incremento de la descarga funcional de las células y del recambio son respuestas de la neurona dopaminérgica a un bloqueo de los receptores postsinápticos, ejercido por los neurolepticos. La principal evidencia es la alta afinidad de unión que muestran las fenotiacinas y las butirofenonas por las áreas cerebrales ricas en terminales de las vías dopaminérgicas. Resulta muy convincente constatar que la afinidad de estas moléculas para fijarse a receptores del cuerpo estriado está en relación directa con su potencia farmacológica.<sup>11</sup>

Estos experimentos han despertado la pregunta de si el bloqueo de los receptores dopaminérgicos está en relación con los efectos antiesquizofrénicos o bien con la toxicidad extrapiramidal que determinan los antipsicóticos. A principios de la pasada década los investigadores suecos sugirieron que el bloqueo de los receptores a la dopamina en el sistema mesolímbico podría estar más relacionado con la actividad antipsicótica, en tanto que el bloqueo del sistema nigro-estriado se correlacionaría con los efectos parkinsonizantes. Existía, desde luego, el antecedente de que prevalece una grave deficiencia de dopamina en el cuerpo estriado de enfermos con síndrome de Parkinson.<sup>11</sup> Dada la naturaleza de la sintomatología psicótica, Matthysse también involucró al sistema mesolímbico, y en especial al área rica en terminales del núcleo *accumbens*, en la fisiopatología de la esquizofrenia.<sup>3</sup>

El advenimiento de nuevos antipsicóticos ha proporcionado herramientas farmacológicas para estudiar este problema. La clozapina, un antipsicótico de poca toxicidad extrapiramidal, ha sido de gran utilidad para comparar sus efectos con los de los neurolepticos clásicos que exhiben intensa toxicidad extrapiramidal. La estrategia de la investigación comparativa entre los fármacos de parecida acción antiesquizofrénica y diversa toxicidad extrapiramidal, ha dado resultados contradictorios. El núcleo caudado es la región del cerebro que con mayor avidez fija los neurolepticos, en tanto que el putamen y el *accumbens* muestran niveles inferiores de afinidad, por lo que no parece haber una correlación clara entre las áreas de terminales abundantes y la afinidad a los neurolepticos.<sup>12</sup> Por otro lado, Stawartz y col. midieron el incremento en la concentración de ácido homovanílico en áreas estriadas y límbicas por separado, en respuesta a los neurolepticos.<sup>13</sup> La potencia para incrementar la producción de dopamina fue similar en ambas áreas neurales y se correlaciona directamente con la toxicidad extrapiramidal de los compuestos: haloperidol > pimozide > clorpromacina > tioridazina > clozapina. El citado estudio sugeriría que el bloqueo dopaminérgico está en relación con la toxicidad extrapiramidal y no necesariamente con la eficacia antipsicótica.

Una explicación alternativa, o quizás complementaria, del diverso efecto parkinsonizante de los neurolepticos, es su diferente propiedad anticolinérgica. En efecto, se ha determinado que la toxicidad extrapiramidal de estos fármacos está en relación inversa con su potencia para bloquear los receptores colinérgicos muscarínicos del cerebro.<sup>14</sup> En otras palabras, los antipsicóticos con acción antimuscarínica potente, como la tioridacina y la clozapina, producen menos efectos antiparkinsonícos, porque es como administrar simultáneamente dos fármacos: al antipsicótico y un anticolinérgico. Esta hipótesis no está respaldada por todos los investigadores, en especial por aquellos que consideran que la toxicidad extrapiramidal está íntimamente asociada a la potencia antipsicótica del neuroleptico.<sup>15</sup>

Aparte de la toxicidad parkinsoniana aguda, el tratamiento prolongado con antipsicóticos puede producir anormalidades motoras de los músculos faciales y de las extremidades, que se conocen como disquinesias tardías. La disminución de la medicación aumenta la sintomatología, en tanto que su incremento la alivia. El síndrome es difícil de tratar y puede persistir por meses o incluso por años, después de suspendida la medicación. Una serie de investigaciones básicas indican que una supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos puede explicar estas observaciones clínicas. Por ejemplo, ratas y ratones tratados crónicamente con neurolepticos muestran una sensibilidad exagerada a los efectos de la apomorfina, un potente agonista del receptor a dopamina. La unión de haloperidol marcado al cuerpo estriado aumenta en animales crónicamente tratados con antipsicóticos.<sup>12</sup> Otros receptores cerebrales son menos afectados que los de dopamina, tanto en el estriado como en regiones mesolímbicas.<sup>16</sup> Curiosamente, la adenilciclasa, cuya actividad depende de la dopamina y de la que se piensa que está íntimamente ligada al receptor, disminuye su actividad con el tratamiento con antipsicóticos.<sup>17</sup>

Aparte de estas claras acciones de los neurolepticos sobre los receptores, el metabolismo y las células dopaminérgicas, así como sus diversos efectos antimuscarínicos, estas moléculas poseen efectos sobre otros sistemas de neurotransmisores. Por ejemplo, los antipsicóticos, en especial los de la serie de las fenotiacinas, son antiadrenérgicos, tanto en la periferia como en el encéfalo. Sin embargo, su capacidad para bloquear los receptores alfa noradrenérgicos no se correlaciona con su potencia antipsicótica, ni los antagonistas más potentes de estos receptores, como la fenoxibenzamina, exhiben efectos antiesquizofrénicos. En cambio, el bloqueo de los receptores beta por el propranolol parece determinar alguna acción antipsicótica.<sup>18</sup>

Hace algunos años, el autor encontró que la administración, tanto aguda como crónica, de antipsicóticos a dosis moderadas, da lugar a reducción en el recambio de la serotonina cerebral formada a partir de triptófano marcado. El efecto es específico de las moléculas activas y es prolongado.

Por el contrario, varios tratamientos crónicos con drogas que en seres humanos producen cuadros clínicos con alguna sintomatología psicótica, como el LSD y la anfetamina, incrementan el recambio de serotonina cerebral.<sup>19,20</sup> Con estos datos se elaboró la hipótesis de que existía una deficiencia en los receptores serotoninérgicos, la que era parcialmente revertida por aumento en la transmisión de serotonina, determinado por los antipsicóticos y la que, por un servomecanismo inhibitorio, reduciría el recambio de la indolamina en las terminales presinápticas. Esta hipótesis se ha visto reforzada por tres estudios independientes realizados en material de autopsia, en los que se detectó una notable reducción de receptores a serotonina en la corteza frontal de esquizofrénicos.<sup>21</sup>

Se debe advertir que a pesar de la utilidad del uso de los antipsicóticos, hay indicaciones de que se ha abusado de ellos, especialmente en los esquizofrénicos crónicos. Un tercio de los pacientes tratados por periodos muy prolongados, mejoran durante un periodo de un mes después de la suspensión del medicamento,<sup>22</sup> lo que da sustento a la estrategia de dar a todo enfermo tratado por largas épocas, las oportunidades de retiro gradual de la medicación.<sup>23</sup> Hay que tomar en cuenta también que algunos antipsicóticos de uso clínico son teratógenos conductuales, es decir que alteran permanentemente la conducta de ratas cuyas madres habían sido tratadas con dosis equivalentes a las humanas durante el embarazo.<sup>24</sup>

### *Antidepresivos tricíclicos*

Este conjunto de fármacos se usa en creciente proporción en el tratamiento y la prevención de las depresiones reactivas y endógenas. Durante la década de los sesenta, la atención de los investigadores se centró en la capacidad de estas moléculas para interrumpir la recaptación de varias monoaminas, en particular la norepinefrina, por la terminal presináptica. Varias drogas más que comparten esa propiedad, como la anfetamina y la cocaína, tienen propiedades psicoestimulantes. Con base en estas y otras evidencias farmacológicas complementarias, hace quince años Schildkraut<sup>25</sup> formuló una hipótesis de alteración en el metabolismo de norepinefrina en los trastornos afectivos, que alcanzó gran difusión. Según la misma, la manía se acompañaría de un exceso en la transmisión noradrenérgica, en tanto que las depresiones se correlacionarían con deficiencia. Se han efectuado múltiples estudios sobre el contenido de aminas y sus metabolitos en el cerebro, la sangre, la orina y el líquido cefalorraquídeo de pacientes con padecimientos afectivos, así como sobre el efecto de precursores de aminas, sus depletors, sus agonistas y antagonistas. Para algunos autores, las evidencias no son convincentes,<sup>26</sup> pero la hipótesis ha mantenido activos a múltiples laboratorios durante varios lustros.

En el caso de los antidepresivos tricíclicos, el efecto sobre la recaptación fue satisfactoriamente

corroborado, pero sólo en condiciones agudas, de tal manera que no se explicaría su característica clínica de ejercer sus acciones farmacológicas sólo después de varias semanas de tratamiento. En la actualidad, parece aclararse que ocurren varias consecuencias de esta inhibición inicial de la recaptación presináptica, que se podrían correlacionar mejor con los efectos antidepresivos. Al nivel de la propia neurona presináptica, el tratamiento con tricíclicos determina un decremento en la descarga de las neuronas serotoninérgicas del *rafé* y noradrenérgicas del *locus coeruleus*, así como reducción concomitante del recambio de ambas aminas.<sup>27</sup>

Estos hallazgos implican que la inhibición aguda de la recaptación se compensa con una disminución de la transmisión determinada a nivel presináptico. En otras palabras, la interrupción de la recaptación, que probablemente es el mecanismo más eficiente para terminar la acción postsináptica de las monoaminas, produce un exceso de estimulación sobre los receptores. Las neuronas postsinápticas y los autorreceptores presinápticos enviarían entonces un mensaje compensatorio a la neurona presináptica para que redujera su actividad fisiológica, lo que se detectaría como disminución en la descarga y en la síntesis del neurotransmisor. El cuadro crónico sería la consecuencia de esta situación sostenida. Así, la capacidad de las catecolaminas para incrementar la producción de AMP cíclico —el segundo mensajero de la neurotransmisión— se reduce por el tratamiento repetido con tricíclicos. Esta reducción en la respuesta adrenérgica del encéfalo se correlaciona con reducción en el número de receptores beta adrenérgicos<sup>28</sup> y con subsensibilidad de los receptores alfa.<sup>29</sup>

Estos datos son interesantes, en vista de que aparentemente la norepinefrina sináptica regula la liberación de la intraneuronal al estimular receptores adrenérgicos de tipo alfa situados en la membrana presináptica, es decir autorreceptores. Sería posible que el tratamiento crónico con antidepresivos, al reducir la sensibilidad del autorreceptor, incremente paulatinamente la liberación de norepinefrina y de esa manera, según la hipótesis original de Schildkraut, se corregiría la depresión. Naturalmente que hay que demostrar que efectivamente los tricíclicos crónicamente administrados incrementan la liberación de esa catecolamina. Un dato cuya interpretación sería en principio contradictoria con lo anterior, es que los antidepresivos poseen la capacidad de bloquear los receptores alfa del cerebro, con una potencia que se correlaciona con sus propiedades clínicas de "activación" o "sedación". Así, la amitriptilina es el más potente bloqueador en tanto que la desipramina es relativamente más débil.<sup>30</sup>

A nivel clínico, se ha sugerido que la respuesta preferencial a los antidepresivos identifica a los subgrupos clínicos. Por ejemplo, los pacientes que excretan cantidades bajas de MHPG, un metabolito de la norepinefrina, responden mejor a la imipramina que a la amitriptilina, en tanto que se

nota lo opuesto en pacientes que excretan cantidades elevadas de MHPG. En cambio los enfermos deprimidos que excretan cantidades bajas de 5-hidroxiindolacetato (5HIAA), el principal metabolito de la serotonina, parecen responder mal a imipramina y nortriptilina.<sup>31</sup> De esta manera, parecería deseable contar con la determinación de metabolitos ácidos de las monoaminas para predecir la respuesta farmacológica. Se debe aclarar que esta diferencia biológica no se correlaciona con la sintomatología de los posibles subgrupos clínicos de la depresión.<sup>32</sup>

El advenimiento de dos nuevos antidepresivos, el iprindol y la mianserina, de estructura y farmacología periférica diferentes de los tricíclicos, ha provocado una revaloración de la hipótesis tradicional. Estas drogas, que en estudios controlados han demostrado ser superiores al placebo en el tratamiento de la depresión endógena, no inhiben la recaptación de la norepinefrina o de la serotonina. Sin embargo, ambas drogas parecen ser buenos inhibidores de la monoaminoxidasa e inhiben la recaptación de la dopamina.<sup>31</sup>

De esta manera, se puede concluir que aunque a nivel presináptico todas las drogas antidepresivas ejercen acciones que terminan por colocar mayor cantidad de monoaminas en la hendidura sináptica, sea bloqueando la recaptación, incrementando la liberación o inhibiendo el catabolismo, los efectos sobre los receptores pre y postsinápticos abren nuevas posibilidades de interpretación de la acción sináptica de estas drogas.

### Litio

El impacto de las sales de litio en la terapéutica y la investigación psiquiátricas ha sido enorme. Como un indicador, se refiere al lector al número 8 de los Archivos Generales de Psiquiatría, correspondiente a julio de 1979, totalmente dedicado a los aspectos clínicos y neurobiológicos de este fármaco. A continuación se presentan algunos datos de interés.

El tratamiento con sales de litio se asocia con mejoría en 70 por ciento de los pacientes. El ion actúa aparentemente sobre los síntomas nucleares de los trastornos afectivos e ideacionales de la manía. Paradójicamente, se ha acumulado evidencia de que el litio no sólo es el mejor agente antimaniaco a disposición del clínico, sino también un buen antidepresivo para un subgrupo de pacientes. En tercer término se afirma que el litio es un profiláctico activo en el tratamiento de los desórdenes afectivos. Existe heterogeneidad en la respuesta a este ion, cuya naturaleza no se ha identificado, por lo que todavía no se cuenta con indicadores que predigan la efectividad farmacológica, a no ser el ensayo en cada caso. Sin embargo, se previene que la terapia debe ser cautelosa y que los niveles de litio deben ser frecuentemente rastreados en la sangre y los eritrocitos, para prevenir la toxicidad central y periférica de este elemento.

Las acciones biológicas del litio han sido revisadas por Bunney y col.<sup>33</sup> El litio compite con cuatro de los cationes más abundantes e importantes de los tejidos biológicos: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup> y Ca<sup>++</sup>, e interactúa con ellos en los canales de las membranas celulares. Al competir por los sitios que fijan calcio, el litio afecta la liberación de neurotransmisores, que dependen de aquel catión para ser liberados. Esta propiedad inhibidora de la liberación fue una de las primeras acciones neuroquímicas detectadas *in vitro* y se tomó como una evidencia complementaria en favor de la hipótesis de las catecolaminas en los desórdenes afectivos.<sup>25</sup>

El litio, administrado crónicamente, facilita el transporte de norepinefrina al través de la membrana sináptica. En este caso, o en el anterior de inhibición de la liberación, se produce el efecto opuesto al ejercido por los antidepresivos tricíclicos, cuya consecuencia final sería reducir la cantidad de neurotransmisor disponible para actuar sobre los receptores postsinápticos. Se supone que la proteína acarreadora de la norepinefrina al través de la membrana tiene un sitio alostérico para el sodio, el cual es ocupado por el litio.<sup>33</sup>

El ion parece tener también efectos postsinápticos, al inhibir la adenilciclase y la acumulación resultante de AMP cíclico en respuesta a la norepinefrina. Se supone que este efecto es debido a la sustitución de litio por calcio, del cual depende la síntesis de AMP cíclico. Todos estos efectos estarían de acuerdo, en principio, con la hipótesis de las catecolaminas, pero no explican la acción antidepresiva ni la profiláctica.

Se ha especulado que la característica brusquedad con la que se inician los episodios de manía, que se compara con el efecto de una sobredosis de anfetamina, se correlacionaría con supersensibilidad del receptor noradrenérgico.<sup>33</sup> El litio actuaría en este caso como profiláctico, al estabilizar la sensibilidad del receptor.

Por otra parte, Mandell y Knapp<sup>34</sup> plantean la posibilidad de que el efecto del litio sobre el sistema serotoninérgico explique la efectividad del elemento, tanto en la manía como en la depresión. En su laboratorio han determinado que el litio incrementa la disponibilidad del triptófano, que es precursor de regulador de la síntesis de la serotonina cerebral, y sugieren que con ellos se "fija" la síntesis de serotonina entre límites que no permiten desbalances importantes. Estas dos especulaciones son las únicas que se han ofrecido para explicar el peculiar efecto antimaniaco, antidepresivo y profiláctico del ion litio en los trastornos afectivos.

### Ansiolíticos

Varias moléculas de la familia de las benzodiazepinas son los medicamentos más prescritos de nuestra era y de los que más se ha abusado. Hace algunos años se obtuvo una cifra de diez millones de prescripciones de diazepam en un año, sólo en los Estados Unidos de Norteamérica. Este hecho

hace que la investigación biológica de la acción de estos fármacos sea de doble interés.

Es peculiar de estas drogas el contrarrestar la ansiedad sin producir sedación, lo que los hizo sustituir con ventaja a los meprobamatos y a los barbitúricos. Aparte de esta acción, las benzodiazepinas son potentes anticonvulsivos y relajantes musculares. A pesar de su diferencia con la familia de los hipnótico-sedativos, las benzodiazepinas tienen algunas acciones en común con estas drogas, como sería el desarrollo de tolerancia y habituación, aunque son mucho más seguras desde el punto de vista de una intoxicación mortal. Sin embargo, estas características han contribuido al abuso de estos compuestos, cuyo uso, para muchos, debería limitarse al de coadyuvantes sintomáticos, no propiamente terapéuticos.<sup>2</sup>

A diferencia de las tres familias de fármacos arriba analizadas, las benzodiazepinas actúan a corto plazo, tanto a nivel clínico como neurobiológico. Estas moléculas producen una depresión selectiva de algunas funciones límbicas, sin mayor efecto sobre la formación reticular o sobre la corteza, característico de los barbitúricos. La acción conductual que claramente distingue a las benzodiazepinas de otros tranquilizantes, es su habilidad para incrementar la ejecución motora que se ha deprimido por castigo o miedo operantes<sup>35</sup>

En la década de los sesenta se encontraron múltiples efectos de estas moléculas sobre la transmisión monoaminérgica del encéfalo, pero estas no contribuyeron a la formulación de una teoría de acción neural congruente con los efectos clínicos. En los últimos años las investigaciones han convergido sobre la habilidad de las benzodiazepinas para facilitar la transmisión gabaérgica. El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el neuroaminoácido inhibidor por excelencia en el sistema nervioso. Las evidencias de acción de las benzodiazepinas sobre los mecanismos de transmisión del GABA son de varios órdenes. Parecen tener propiedades anticonvulsivas, por facilitar la transmisión gabaérgica, ya que mimetizan la acción postsináptica del GABA en las terminales preganglionares, tienen acciones agonistas de los mecanismos postsinápticos del GABA en diversos núcleos centrales o neuronas en cultivo y son capaces de reducir el guanosinmonofosfato cíclico que se genera por la reducción de la transmisión gabaérgica en varios sitios neurales.<sup>36</sup>

La mayoría de las evidencias indican que las benzodiazepinas incrementan la transmisión gabaérgica, fundamentalmente por su acción en la membrana postsináptica. Sin embargo, no se puede afirmar con certeza que sean agonistas directos de los receptores al GABA, ya que no hiperpolarizan las células receptoras ni desplazan al GABA marcado de sus sitios de unión cerebral de alta afinidad. En otras palabras, las benzodiazepinas sólo ejercen sus acciones gabamiméticas cuando hay una transmisión gabaérgica normal, en contraste con verdaderos agonistas como el muscimol, que ejercen acciones gabamiméticas incluso cuando la transmisión gabaérgica ha sido totalmente

inhibida. Por esta misma característica, se explica que las benzodiazepinas no produzcan modificaciones en el contenido cerebral de GABA. Este cuadro neurofarmacológico es ciertamente novedoso, ya que estamos ante una acción que no se puede catalogar de presináptica o de agonista ni antagonista de los receptores.

El mecanismo de esta peculiar acción postsináptica se ha ido aclarando en los últimos tres años. A pesar de que ningún neurotransmisor conocido, incluyendo el GABA, compite con las benzodiazepinas para desplazarlas de sus sitios de alta afinidad, varios compuestos endógenos sí son capaces de desplazarlas por completo. El principal de ellos es una proteína abundante en varias regiones cerebrales y que el grupo de Costa ha estudiado con detenimiento. Existe una interacción competitiva entre la proteína moduladora endógena y las benzodiazepinas por el mismo sitio de unión o de reconocimiento postsináptico. Desde luego que esta evidencia sugeriría que la proteína en cuestión podría ser un ligando endógeno del receptor. Las últimas evidencias de su laboratorio indican, más bien, que este modulador cambia indirectamente la conformación del receptor al GABA. Para entender este modelo es necesario recordar que se ha demostrado que la acción postsináptica del GABA se debe al efecto sobre dos unidades diferentes: el receptor propiamente dicho y un ionóforo al Cl<sup>-</sup>. Cuando el GABA se fija a su receptor, se abre el canal de Cl<sup>-</sup> y se produce la hiperpolarización característica de la acción inhibitoria de este aminoácido. Las benzodiazepinas, al actuar como un ligando alostérico, alteran el mecanismo fisiológico que modula la afinidad del receptor por el GABA y, en consecuencia, el flujo de Cl<sup>-</sup>. En otras palabras, se pueden reconocer cuatro entidades en el receptor: un sitio de reconocimiento de GABA, otro de reconocimiento de benzodiazepinas, un modulador proteico específico y un canal de Cl<sup>-</sup>. Costa ha desarrollado un modelo complejo, que explica las observaciones experimentales.<sup>36</sup>

Siguiendo un curso experimental distinto, Braestrup y Squires encontraron que las benzodiazepinas se fijan a muchos sitios cerebrales aparte de los gabaérgicos.<sup>37</sup> Sus experimentos y los de Karobath<sup>17</sup> implican que existe un ligando endógeno en el cerebro, de manera similar a los péptidos "opioides", que son los ligandos endógenos del receptor a morfina. O sea que si existe un ligando endógeno, una molécula sintetizada por el propio cerebro, que actúe sobre los receptores al diazepam, ésta necesariamente tendría la acción de la benzodiazepina: un ansiolítico natural.

A partir de estos hallazgos, varios laboratorios se han lanzado a la caza del ligando endógeno. Hay varios candidatos: una prostaglandina, la nicotinamida y dos purinas, la hipoxantina y la inosina. Todos ellos poseen una afinidad débil por el receptor, pero comparten algunas acciones farmacológicas de estas drogas. Estos productos endógenos no llenan aún los criterios para ser considerados como ligandos endógenos.<sup>38</sup> De gran inte-

rés en la investigación futura será determinar cuáles son los estímulos fisiológicos que liberen a estos ansiolíticos naturales a sus receptores; quizás se descubra que determinados estados psiconeurales o maniobras conductuales sean liberadores de estas moléculas y podamos sustituir la terapéutica exógena con otra, que sin implicar la ingestión de medicamentos riesgosos, provea el resultado deseado.

En resumen, las benzodiazepinas interfieren en la transmisión neural de maneras diferentes. La facilitación de la transmisión gabaérgica por su acción indirecta postsináptica, como ligandos alostéricos, puede ser responsable de las acciones anti-convulsivas y relajantes musculares, en tanto que la reducción de la ansiedad quizás dependa de la estimulación de receptores con un ligando endógeno, situados en las áreas corticales, fundamentalmente en los lóbulos frontales.

### *Péptidos*

Uno de los hallazgos más notables de la neurobiología contemporánea es que el cerebro contiene péptidos de actividad "opioides". Todos estos péptidos se hallan relacionados con una hormona pituitaria, la betalipotropina, constituida por 91 aminoácidos. Los neuropéptidos derivados de esta proteína, a partir del aminoácido 61, mimetizan poderosamente las acciones de la morfina y, de hecho, hay evidencia convincente de que los narcóticos analgésicos actúan como agonistas de los receptores cerebrales de estos neuropéptidos. Ellos son: la beta endorfina (aminoácidos 61-91), gamma endorfina (61-77), alfa endorfina (61-76) y la metencefalina (61-67). Estas endorfinas y encefalinas son neurotransmisores o moduladores específicos en las vías del dolor; por ejemplo, las evidencias de la modulación encefalinérgica en la sustancia gelatinosa son abundantes. Estos péptidos son sintetizados en las neuronas, se liberan por excitación neuronal y tienen efectos predominantemente inhibitorios sobre sitios postsinápticos. Las endorfinas mimetizan de una manera más cercana las acciones euforizantes y analgésicas de los opiáceos. Se refiere al lector al excelente artículo de revisión de Beaumont y Hughes.<sup>39</sup> Han proliferado las investigaciones sobre otros péptidos cerebrales con posibles funciones de modulación o transmisión.<sup>40</sup>

La euforia que determinan estos péptidos "opioides" se ha extendido a los investigadores que trabajan con ellos, como se puede ver en lo prematuro de sus especulaciones. Precisamente el área de la investigación psiquiátrica es la que se ha visto sujeta a postulados más apresurados y contradictorios. Por ejemplo, un mismo dato experimental, la catalepsia inducida por la administración intraventricular de las endorfinas, que es una reacción sumamente inespecífica de alteración cerebral, ha sido interpretada como evidencia de dos hipótesis contrarias. Por un lado, se afirma que tal catalepsia constituye un modelo animal de

psicosis;<sup>41</sup> y por otro, que se parece a las acciones cataleptogénicas de los antipsicóticos.<sup>42</sup> El último grupo, holandés, ha ofrecido recientemente, y en consecuencia con la teoría, evidencias de un efecto benéfico de la endorfina en la esquizofrenia, en un experimento no controlado.<sup>43</sup> A favor de la teoría psicotomimética de las endorfinas se colocaron Palmour y col.,<sup>44</sup> al comunicar una inmensa concentración de endorfinas en dializados peritoneales de enfermos esquizofrénicos. Hasta ahora, dos grupos independientes no han corroborado el descubrimiento.<sup>45,46</sup>

Una prueba clínica de esta controversia fue probar los efectos de la naloxona, el antagonista tanto de la morfina como de los péptidos "opioides", en la esquizofrenia. Los resultados de las pruebas clínicas han sido contradictorios y han abundado, de nuevo, los estudios no controlados. Si se toman en cuenta los varios informes aparecidos, parecería ser que la naloxona exhibe cierta actividad para reducir selectivamente las alucinaciones en un subgrupo de pacientes. Falta mucha investigación para poder obtener conclusiones de la posible utilidad de los péptidos "opioides" o sus antagonistas en los padecimientos psiquiátricos.

Otros péptidos cerebrales, que constituyen posibles fármacos de interés psiquiátrico, son algunos liberadores hipotalámicos. El más estudiado de ellos es la hormona liberadora de la tirotropina (TRH), que se sintetiza en el hipotálamo, pasa al sistema porta hipotálamo-hipófisis y estimula la hipófisis anterior, para liberar tirotrofina, prolactina y en ocasiones, hormona de crecimiento. Este diminuto tripéptido posee, además, efectos, conductuales psicoestimulantes y se han comunicado acciones benéficas en varios padecimientos neuropsiquiátricos, como la depresión, el síndrome de abstinencia al alcohol, el síndrome hiperquinético, la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia. Sin embargo, estos resultados son todavía muy controvertidos.<sup>47</sup> La hormona parece producir un estado de alerta y de euforia, pero su alegado efecto antiesquizofrénico sería parcial sobre el trastorno de pensamiento y rápidamente reversible.

En suma, se justifica la gran expectativa que han despertado los péptidos cerebrales y la investigación intensa que se realiza sobre ellos en la actualidad, pero habrá que esperar mucha mayor información para lograr conclusiones válidas.

### *Conclusión*

Los datos y las teorías aquí revisados pueden ser interpretados de maneras muy diversas. Las hipótesis que suponen un desbalance en un sistema de neurotransmisores como el sustrato biológico de padecimientos psiquiátricos, son probablemente sobresimplificaciones. Hace un par de décadas se postulaba incluso una acumulación o una deficiencia en el contenido de un neurohumor como base biológica de las psicosis. En la enfermedad de Parkinson, cuya neuropatología química ha sido bastante estudiada, no sólo hay un importan-

te déficit de dopamina a nivel del cuerpo estriado, sino también de serotonina, de GABA y probablemente un exceso funcional en la transmisión colinérgica. Parece más razonable suponer que cada alteración en la sintomatología psicológica tenga una contraparte neural que se pueda identificar con un sitio anatómico más o menos preciso, por ejemplo un núcleo cerebral predominantemente afectado, en el que a su vez se daría un desbalance en múltiples sistemas de neurotransmisores. Por ejemplo la anhedonia, uno de los síntomas cardinales de la esquizofrenia, podría estar en relación con una modificación funcional de los núcleos del *septum*, que son los sitios cerebrales que determinan mayor autoestimulación gratificante. Encontraríamos en este núcleo un desbalance entre neurotransmisores excitadores, como la norepinefrina y la acetilcolina e inhibidores, como el GABA y quizás las endorfinas. Cada síntoma estaría entonces correlacionado con un sector multisináptico con gran capacidad plástica.

En el caso de los psicofármacos, se ha encontrado repetidamente que ejercen acciones sobre todos los sistemas de neurotransmisores estudiados. Esto ha desilusionado a muchos investigadores, que esperarían encontrar un "sitio" o un "mecanismo" de acción concreto para cada droga. Por el contrario, en esta multiplicidad de acciones reside el mayor interés y el reto de la psicofarmacología. Es factible que un fármaco actúe predominantemente sobre un mecanismo sináptico específico y que esta acción inicial dispare múltiples consecuencias en otros transmisores y sectores neuronales, que se reflejen en el estado de conciencia y las pautas conductuales del individuo.

El tipo de hipótesis en boga, refleja la marcada tendencia reduccionista que caracteriza a la filosofía de las ciencias médicas y biológicas, heredera del positivismo. Estas hipótesis se han visto en dificultades desde hace años para explicar la multiplicidad de efectos y las alteraciones globales de los sistemas concretos. Una postura estructural o sistémica no implica aquí ningún oscurantismo; por el contrario, multiplica las posibilidades de interpretación y de experimentación más apegadas a la realidad del sistema natural más complejo que conocemos; el sistema nervioso.

Uno de los cursos de mayor interés que puede tomar la investigación psiquiátrica a corto plazo, es correlacionar estados de conciencia o pautas de conducta con pautas multisinápticas en regiones específicas del encéfalo. En vista de que el cerebro cuenta con sus propios mecanismos y sustancias analgésicas, euforizantes o ansiolíticas, será de gran interés encontrar cuáles estados de conciencia y conductuales se correlacionan con la liberación y la acción sináptica de estas moléculas. Estas posibilidades colocan a la psiquiatría en el umbral de la unificación, no sólo teórica sino instrumental, de la neurobiología con la psicología y las ciencias conductuales.

## REFERENCIAS

1. Ayd, F. J. y Blackwell, B. (Eds.): *Discoveries in biological psychiatry*. Filadelfia, J. B. Lippincott Co. 1970.
2. Baldessarini, R. J.: *Chemotherapy in psychiatry*. Cambridge, Harvard University Press. 1977.
3. Matthysse, S.: *Antipsychotic drug actions: clue to the neuropathology of schizophrenia?* Fed. Proc. 32:200, 1973.
4. Andén, N. E.; Ross, B. E. y Werdenius, B.: *Effects of chlorpromazine, haloperidol and reserpine on the levels of phenolic acids in rabbit corpus striatum*. Life Sci. 3:149, 1964.
5. Carlsson, A. y Lindqvist, M.: *Effect of chlorpromazine and haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain*. Acta Pharmacol. Toxicol. 20:140, 1968.
6. Siris, S. G.; van Kammen, D. P. y De Fraites, E. G.: *Serum prolactine levels and antipsychotic responses to pimozide in schizophrenia*. Psychopharmacol. Bull. 14: 11, 1979.
7. Scatton, B.; Garret, G. y Julon, L.: *Acute and subacute effects of neuroleptics on dopamine synthesis and release in the rat striatum*. Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 289:419, 1975.
8. Post, R. M. y Goodwin, F. K.: *Time-dependent effects of phenothiazines on dopamine turnover in psychiatric patients*. Science 190:488, 1979.
9. Bacopulos, N. C.; Spokes, E. G.; Bird, E. D. y Roth, R. H.: *Antipsychotic drug action in schizophrenic patients: effect of cortical dopamine metabolism after long-term treatment*. Science 205:1405, 1979.
10. Bunney, B. S.; Walters, J. R.; Roth, R. M. y Aghajanian, G. K.: *Dopaminergic neurons: effect of antipsychotic drugs and amphetamine on single cell activity*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 185:560, 1973.
11. Hornykiewicz, O.: *Psychopharmacological implications of dopamine and dopamine antagonists: a critical evaluation of current evidence*. Neurosciences 3:773, 1978.
12. Burt, D. R.; Creese, I. y Snyder, S. H.: *Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain*. Science 196:326, 1977.
13. Stawartz, R. J.; Hill, H.; Robinson, S. E.; Setler, P.; Dingell, J. V. y Sulser, F.: *On the significance of the increase in homovanillic Acid (HVA) caused by antipsychotic drugs in corpus striatum and limbic forebrain*. Psychopharmacologia (Berlin) 43:125, 1975.
14. Snyder, S. H.; Greenberg, D. y Yamamura, H. I.: *Antipsychotic drugs and brain cholinergic receptors*. Arch. Gen. Psychiat. 31:58, 1974.
15. Laudrón, P. M. y Leysen, J. E.: *Is the low incidence of extrapyramidal side-effects of antipsychotics associated with antimuscarinic properties?* J. Pharm. Pharmacol. 30:120, 1978.
16. Müller, P. y Seeman, P.: *Brain neurotransmitter receptors after long-term haloperidol: dopamine, acetylcholine, serotonin,  $\alpha$ -adrenergic and naloxone receptors*. Life Sci. 21:1751, 1978.
17. Karobath, M. y Leitch, H.: *Antipsychotic drugs and dopamine stimulated adenylate cyclase prepared from corpus striatum of rat brain*. Proc. Nat. Acad. Sci. 71: 2915, 1974.
18. Jefferson, J. W.: *Beta-adrenergic receptor blocking drugs in psychiatry*. Arch. Gen. Psychiat. 31:681, 1974.
19. Díaz, J. L. y Huttunen, M.: *Persistent increase in brain serotonin turnover after chronic administration of LSD in the rat*. Science 174:62, 1971.
20. Díaz, J. L. y Huttunen, M.: *Altered metabolism of serotonin in the brain of the rat after chronic ingestion of  $\alpha$ -amphetamine*. Psychopharmacologia (Berlin) 23: 365, 1972.
21. Beunett, J. P.; Enna, S. J.; Bylund, O. B.; Gillin, J. C.; Wyatt, R. J. y Snyder, S. H.: *Neurotransmitter receptor in frontal cortex of schizophrenics*. Arch. Gen. Psychiat. 36:927, 1979.
22. Marder, S. R.; van Kammen, D. P.; Dockerty, J. P.; Rayner, J. y Bunney, W. E.: *Predicting drug-free improvement in schizophrenic psychosis*. Arch. Gen. Psychiat. 36:1080, 1979.

CARLOS CAMPILLO-SERRANO \*

Todavía no hace mucho tiempo, los especialistas en psiquiatría se dividían entre aquellos que ejercían su profesión en los asilos para enfermos mentales, en condiciones muy precarias y con una carencia casi absoluta de programas rehabilitatorios; y aquellos otros que se aislaban en sus consultorios privados, para someter a los pacientes a tratamientos prolongados, costosos y de resultados dudosos. En la actualidad, el panorama ha cambiado: el psiquiatra moderno es un individuo con un amplio radio de acción, con más confianza en sí mismo y con un mayor número de opciones para ejercer su profesión, debido a que está más capacitado para ayudar a los enfermos, ya que cuenta con mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos, y a que las funciones que desempeña son más precisas.

El cambio ha sido de tal magnitud y se ha llevado al cabo en tan poco tiempo, que quien no lo haya presenciado de cerca, difícilmente está en posibilidades de apreciarlo con exactitud. Por ello, en esta presentación se relatarán en forma breve las diferentes maneras en que un psiquiatra ejerce su profesión, se describirán algunos de los avances en el campo de la psiquiatría clínica y en la psicoterapia, y se harán algunas consideraciones sobre la investigación clínica en psiquiatría.

### Avances en la asistencia

La asistencia moderna de los pacientes mentales requiere de una red asistencial que está dada por los asilos u hospitales mentales, por los servicios de psiquiatría en los hospitales generales y por los consultorios de psiquiatría comunitaria. Cada uno de estos lugares tiene sus propios objetivos, atiende problemas específicos y cuenta con diversos tipos de enfermos.

El tan vituperado y atacado asilo u hospital para enfermos mentales sigue siendo de gran utilidad en el tratamiento de ciertos pacientes, aunque con la diferencia de que en los últimos años han cambiado sus funciones, objetivos y manera de operar. Hace algún tiempo, cuando no se contaba con los potentes recursos terapéuticos de la actualidad, se desconocía la historia natural de la mayoría de los padecimientos mentales y se carecía de una concepción rehabilitatoria, estos lugares eran los únicos recursos con que contaban los enfermos mentales; en ellos se *intentaba tratarlos*,

\* Académico numerario. Departamento de Psiquiatría. Hospital Español de México.

23. Gardos, G. y Cole, J. O.: *Maintenance antipsychotic therapy: Is the cure worse than the disease?* Am. J. Psychiat. 133:32, 1976.
24. Vorkees, C. V.; Brunner, R. L. y Butcher, R. E.: *Psychotropic drugs as behavioral teratogens.* Science 205: 1220, 1979.
25. Schildkraut, J.: *The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence.* Am. J. Psychiat. 122:509, 1965.
26. Luchins, D.: *Biogenic amines and affective disorders.* Int. J. Pharmacopsychiat. 11:135, 1976.
27. Heydom, W.; Frazer, A. y Mendels, J.: *Do tricyclic antidepressants enhance adrenergic transmission? An update.* Am. J. Psychiat. 137:113, 1980.
28. Banerjee, S.; Kung, L. y Riggi, S.: *Development of beta-adrenergic subsensitivity by antidepressants.* Nature 268:455, 1977.
29. Crews, F. T. y Smith, C. B.: *Presynaptic alpha-receptor subsensitivity after long-term antidepressant treatment.* Science 202:322, 1978.
30. Snyder, S. H.: *Neurochemical action of psychotropic drugs.* Psychopharmacol. Bull. 15:61, 1979.
31. Zis, A. P. y Goodwin, F. K.: *Novel antidepressant and the biogenic amine hypothesis of depression.* Arch. Gen. Psychiat. 36:1097, 1979.
32. Cobbin, D. M.; Requin-Blow, B.; Williams, L. R. y Williams, W. O.: *Urinary MHPG levels and tricyclic antidepressant drug selection.* Arch. Gen. Psychiat. 36: 1111, 1979.
33. Bunney, W. E.; Pert, A.; Rosenblatt, J.; Pert, C. B. y Gallager, D.: *Mode of action of lithium.* Arch. Gen. Psychiat. 36:898, 1979.
34. Mandell, A. J. y Knapp, S.: *Asymmetry and mood, emergent properties and serotonin regulation.* Arch. Gen. Psychiat. 36:909, 1979.
35. Cook, L. y Sepinwall, J.: *Behavioural analysis of the effect and mechanism of action of benzodiazepines.* En: *Mechanisms of action of benzodiazepines.* Costa, E. y Greengard, P. (Eds.). Nueva York, Raven Press, 1975, p. 1.
36. Costa, E. y Guidotti, A.: *Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines.* Ann. Rev. Pharmacol. & Toxicol. 19:531, 1979.
37. Braestrup, C. y Squires, R. F.: *Pharmacological characterization of benzodiazepine receptors in the brain.* Eur. J. Pharmacol. 48:263, 1978.
38. Blanc, M.: *La chasse au tranquillisant cérébral.* La Recherche 10:1132, 1979.
39. Beaumont, A. y Hughes, J.: *Biology of opioid peptides.* Ann. Rev. Pharmacol. & Toxicol. 19:245, 1979.
40. Bloom, F. E.: *Peptide transmitters: clues to the chemical cryptogram of intraneuronal communication?* Biosystems 8:179, 1977.
41. Bloom, F.; Segal, D.; Ling, N. y Guillemin, R.: *Endorphins: profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness.* Science 194:630, 1976.
42. De Wied, D.; Kovacz, G. L. y Bohus, B.: *Neuroleptic activity of the neuropeptide B-LPH 62-77.* Eur. J. Pharmacol. 49:427, 1978.
43. Verhoeven, W. M. A.; van Praag, H. M.; van Ree, J. M. y de Wied, D.: *Improvement of schizophrenic patients treated with (Des-Tyr)-gamma-endorphine.* Arch. Gen. Psychiat. 36:294, 1979.
44. Palmour, R.; Ervin, F. R. y Wagemaker, H.: *Characterization of a peptide derived from the serum of psychiatric patients.* Abst. Soc. Neurosci. 7:32, 1977.
45. Ross, M.; Berger, P. A. y Goldstein, A.: *Plasma beta-endorphine immunoreactivity in schizophrenia.* Science 205:1163, 1979.
46. Lewis, R. V.; Berber, L. D.; Stein, S.; Stephen, R. L.; Grosz, B. I.; Villick, S. E. y Udenfriend, S.: *On beta-Leu<sup>5</sup>-endorphine and schizophrenia.* Arch. Gen. Psychiat. 36:237, 1979.
47. Prange, A. J.; Loosen, P. T.; Wilson, I. C.; Meltzer, H. Y. y Fang, V. S.: *Behavioral and endocrine responses of schizophrenic patients to TRH (Protivelin).* Arch. Gen. Psychiat. 36:1, 1979.

pero desafortunadamente la mayoría de las veces, lo que se lograba era confinarlos y alejarlos de sus familias y la sociedad.

Ahora, las funciones de estos hospitales se han reducido a atender y proteger a una pequeña proporción de pacientes que están representados por aquellos que sufren las enfermedades más graves, más incapacitantes y de peor evolución.

Los pacientes que se atienden en estos centros, pueden catalogarse, en forma esquemática, en dos grupos básicos: aquellos con escasas o nulas posibilidades de recuperación, a quienes el hospital les garantiza una mayor protección y seguridad; y aquellos cuya remisión de la sintomatología y proceso rehabilitatorio, requiere de periodos prolongados y de una atención más especializada. La labor de los hospitales mentales se alterna pues entre brindar el mejor tipo de custodia o desarrollar complejos programas rehabilitatorios.

La atención es dada por un equipo que incluye al médico, a la enfermera, a la trabajadora social, a la psicóloga y a técnicos en rehabilitación. Sus objetivos son evaluar clínica y socialmente al paciente, estimular al máximo su posibilidad rehabilitatoria, evitar en lo posible que el medio y la enfermedad lo deterioren, e intentar que se mantenga en comunicación con el mundo exterior. Para lograr el cumplimiento de estos objetivos, es indispensable que el equipo logre crear una atmósfera de respeto, estímulo y tranquilidad dentro del hospital.

Las funciones del psiquiatra en el equipo son coordinarlo y velar porque cumpla con sus objetivos, al mismo tiempo que da la atención técnica a los pacientes.

La psiquiatría comunitaria es aquella atención psiquiátrica que se da en el seno de las clínicas de contacto primario, aprovechando los recursos médicos existentes. El nacimiento del movimiento obedeció, entre otras muchas razones,<sup>1</sup> a una reacción contra los antiguos hospitales mentales, cuyo funcionamiento estaba más en la línea de la reclusión que de la curación; a que como resultado de la nueva farmacoterapia, se redujo el número de enfermos en los hospitales mentales y aumentó en la comunidad; a que en los programas de salud, se dio mayor énfasis a la prevención de las enfermedades que a su tratamiento; y a una necesidad práctica, en el sentido de que se observó que era más económico para la sociedad y más cómodo para los pacientes y sus familiares, que se les diera atención en los consultorios de primer nivel, en lugar de los hospitales especializados.

El movimiento comunitario trajo consigo un cambio importante en las funciones del psiquiatra, en el tipo de enfermo a tratar y en los objetivos de la asistencia. Aquí también, como en el moderno hospital psiquiátrico, la atención es dada por un equipo de salud, constituido por los mismos elementos. O sea, que el psiquiatra, al lado de sus obligaciones puramente clínicas, debe cumplir con el deber de coordinar al grupo con el propósito de educar a la población, en aquellos

hábitos que ayuden a la promoción de la salud mental; debe diseñar también programas que detecten en forma temprana los padecimientos mentales más frecuentes y debe instrumentar procedimientos que faciliten a los pacientes crónicos un mejor funcionamiento dentro de la familia y la comunidad. Es decir, la psiquiatría cambió su enfoque puramente curativo hacia aspectos preventivos; amplió su perspectiva del individuo a la sociedad; ensanchó su medio de acción, de los pacientes más gravemente enfermos hacia otros con menos grado de patología; incluyó dentro de los objetivos del tratamiento, no sólo la remisión de la sintomatología sino también el funcionamiento social; y por último, responsabilizó en el cuidado de los enfermos a otros técnicos como psicólogos, trabajadores sociales, antropólogos y otros; y todo esto lo logró aprovechando la infraestructura existente de salud. También es importante mencionar que este fenómeno no sólo se debió a un cambio de actitud, sino que encontró respaldo en los adelantos de la farmacoterapia y la precisión en el diagnóstico;<sup>2</sup> valga como ejemplo, el uso de las sales de litio para prevenir depresiones, y el uso de neurolépticos de acción prolongada, para evitar el abandono del tratamiento.

Aunque la práctica de mantener servicios de psiquiatría en hospitales generales, data de muchos años atrás,<sup>3</sup> no es sino hasta fechas relativamente recientes, que esto se ha convertido en una política obligatoria dentro de los programas nacionales de salud mental.<sup>4</sup> Entre los múltiples motivos que han dado lugar a este fenómeno, se destacan dos: la tendencia cada vez mayor de la psiquiatría a mantener ligas más fuertes con el resto de la medicina, y el reconocimiento entre los médicos, a considerar con más frecuencia la influencia de los factores psicológicos en la presencia de las enfermedades somáticas. La labor del psiquiatra, en estos servicios, no sólo se circunscribe a la atención de los pacientes mentales dentro de una situación intermedia entre el hospital mental y el consultorio comunitario —pues se tratan pacientes medianamente graves, se utilizan programas especializados de rehabilitación y se atiende una numerosa consulta externa, lo que da como resultado una práctica combinada entre el hospital mental y la psiquiatría comunitaria—, sino que además desempeña diversas tareas que lleva al cabo en el resto de los servicios del hospital. Entre estos destaca la detección de casos psiquiátricos en la población hospitalaria; el tratamiento y la atención de las manifestaciones psicológicas de las enfermedades somáticas; la sensibilización y educación del personal no especializado para que maneje mejor los aspectos psicológicos de los pacientes internados; la elaboración y participación en programas específicos, en donde debido a las características propias de ciertas áreas del hospital moderno, la atención psicológica a los pacientes reviste una necesidad de vital importancia, como es el caso de las unidades de terapia intensiva, las unidades coronarias y las salas de cirugía mayor. Por último, la intervención del psiquiatra también

resulta útil en aquellos programas especiales, en donde se requiere una atención integral del paciente, que se ve obstaculizada por la estructura administrativa de los hospitales tradicionales, como en las clínicas de dolor persistente o incoercible, los programas para bajar de peso, para suspender el hábito del tabaco y la atención a pacientes con enfermedades malignas.

En pocas palabras, podría afirmarse que la labor de la psiquiatría en un hospital general, es la de pugnar porque los pacientes reciban una mejor atención psicológica. Esta labor, que a simple vista resulta muy ambiciosa, es sumamente compleja y sólo se logrará si el psiquiatra es capaz de establecer una liga con los servicios del hospital y posee la habilidad suficiente para transmitir sus conocimientos y actitudes a sus colegas y al personal paramédico.

### *Avances en la clínica*

Afortunadamente, para el psiquiatra moderno las dificultades para ser aceptado entre sus colegas médicos y cumplir con su función educativa del hospital general se ven facilitadas por los cambios conceptuales en la clínica psiquiátrica y por los avances en el terreno del diagnóstico y la terapéutica, que han sido de tal magnitud y transforman en tal forma el ejercicio de la profesión, que varios autores afirman que esta época está siendo testigo de una tercera revolución en el campo de la psiquiatría,<sup>2</sup> equiparable en importancia y trascendencia a las dos anteriores, que corresponden a la liberación de los enfermos mentales de sus cadenas por Philippe Pinel en el hospital de la Salpêtrière en Francia, en 1795, y al surgimiento del psicoanálisis por Freud, a principios de este siglo.

Entre los avances más importantes, se podrían mencionar los alcanzados en la clasificación de los padecimientos mentales, la mayor precisión en el diagnóstico psiquiátrico, la incorporación de complejas técnicas estadísticas y la mejor atención a los pacientes en edad avanzada.

La clasificación de los desórdenes mentales ha sido el talón de Aquiles de la psiquiatría. En ella se ponían de manifiesto las diferentes escuelas existentes y la aparente incapacidad de los psiquiatras para llegar a un acuerdo.<sup>3</sup> En la conceptualización de las entidades nosológicas se mezclaban conceptos en diversos planos de razonamiento; por ejemplo, en el capítulo de las neurosis, igual se hacía referencia a cuadros sintomáticos como a alteraciones de la personalidad. No había un orden lógico en la diferenciación de las distintas entidades; por momentos, el concepto hacía referencia a factores etiológicos; en otras ocasiones, ponía el acento en la historia natural del fenómeno, o simplemente se reducía a una pura descripción sintomática. Se carecía de precisión en los términos, por lo que las fronteras entre ellos eran bastante laxas. El panorama llegó a ser tan caótico que hubo autores,<sup>4</sup> que negaron la existencia de la enfermedad mental y la atribuyeron a una pura

invención de los psiquiatras. Afortunadamente, en los últimos años la situación ha cambiado y ahora se cuenta con dos importantes sistemas intercambiables de clasificación, que son aceptados por la mayor parte de los especialistas: la de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>7</sup> y la tercera clasificación de la Asociación Psiquiátrica Americana DSM-III.<sup>8</sup> Aunque no son exactamente iguales, la clasificación norteamericana ha tenido el cuidado de que su codificación se ajuste aceptablemente a la de la OMS. Ambas son el resultado de un esfuerzo colectivo enorme; en su realización participaron expertos de diferentes países, distintas escuelas y diversas disciplinas (psiquiatras, psicólogos, epidemiólogos, taxonomistas). El resultado es que se ha llegado a un acuerdo que rebasa a las diferentes escuelas y se han logrado subsanar algunas de las dificultades que se mencionaron, además de que se ha aceptado que ambos documentos son todavía perfectibles, por lo que a pesar de que ya están publicados, hay dos comisiones activas que están elaborando las próximas ediciones. En conclusión, podría afirmarse que las diferencias entre las escuelas psiquiátricas eran más aparentes que reales y que la psiquiatría cuenta con un sistema taxonómico, que si bien es cierto que no alcanza el nivel de perfección de la tabla periódica de los elementos, si está a la par de otros sistemas en biología y medicina.

En un pasado reciente, el diagnóstico en psiquiatría era objeto de impugnaciones, porque sus niveles de validez y confiabilidad no alcanzaban la altura satisfactoria. Por un lado, con mucha frecuencia dos psiquiatras experimentados no coincidían en el diagnóstico, y por el otro, en la mayor parte de los fenómenos psicopatológicos no hay una correlación con los sustratos biológicos al examinarse a un mismo paciente.<sup>5</sup> Esto, conjuntamente con otros factores, ocasiona una actitud de abierto rechazo hacia su uso. Las críticas más radicales llegaron a afirmar que era una mera etiqueta social, que sólo servía para estigmatizar a los pacientes, y que por lo tanto, no tenía razón de existir.<sup>6</sup> Todo ello obligó a que se diseñaran investigaciones de campo que validaran la existencia de algunas entidades nosológicas y a que se construyeran instrumentos que permitieran una confiabilidad aceptable entre dos especialistas. El estudio piloto internacional sobre esquizofrenia que llevó a cabo la OMS,<sup>10</sup> demostró que esta es una entidad nosológica con derecho propio de existencia y que su sintomatología rebasa las puras apariencias socioculturales, ya que el síndrome presenta una misma morfología estructural en diferentes países. Las investigaciones de Perris<sup>11</sup> y Winokur,<sup>12</sup> la primera sobre la historia natural de los cuadros depresivos y la segunda sobre el árbol genealógico de pacientes con depresión, han afinado el diagnóstico de estas entidades y han demostrado que el concepto es útil para fijar planes en el tratamiento y el pronóstico.

La construcción de entrevistas psiquiátricas estructuradas,<sup>13,14</sup> ha demostrado que si dos psiquiatras aceptan someterse a ciertas reglas lógicas, las

discrepancias diagnósticas disminuyen en forma notable. Los índices de confiabilidad alcanzados son equiparables a los que logran dos neumólogos al interpretar una misma placa de tórax.<sup>15</sup>

Con el resultado de estas investigaciones y otras que por falta de espacio no se mencionan, se puede afirmar que en la actualidad, el diagnóstico psiquiátrico cumple las mismas funciones que en el resto de la medicina y las críticas que podrían formularse, no son más graves que en los otros campos.

La mayor parte de los fenómenos psicopatológicos, en contrapartida con los síntomas y signos de las llamadas enfermedades "somáticas", carecen de correlato anatomofisiológico, por lo que el proceso de agruparlos en entidades clínicamente significativas es con base en la frecuencia con que se asocian o se discriminan entre sí. Por ejemplo, para hablar de una depresión endógena es necesario que conjuntamente con la baja del ánimo haya retardo psicomotor, insomnio temprano y variación matutina de las molestias. En algunos casos, las agrupaciones son bastante aparentes; pero en la mayoría no son tan fáciles de apreciar, por lo que es necesario recurrir a complejas técnicas matemáticas como el análisis factorial, el teorema de Bayers, el análisis discriminativo o multivariado. La utilización de estas técnicas ha permitido diferenciar entre diferentes tipos de estados depresivos, y en la actualidad es un campo de mucha actividad que para el futuro promete precisar mejor los diagnósticos y tratamientos.<sup>16,17</sup>

Un campo que se ha visto enormemente beneficiado durante los últimos años es el de la gerontopsiquiatría, gracias a una mayor precisión en el diagnóstico, a un conocimiento más integral de las funciones cerebrales y a la utilización de las diferentes drogas psicótropicas. El panorama que les esperaba a aquellos pacientes, sobre todo los que sufrían de síntomas demenciales, ha cambiado radicalmente;<sup>18</sup> a una alta proporción de ellos es posible, después de valorarlos con pericia y minucia clínica, diagnosticarles un cuadro depresivo que se enmascaraba por síntomas pseudodemenciales; en los restantes, queda todavía una proporción no despreciable de casos, en los cuales la sintomatología demencial es secundaria, es decir el cuadro tiene buenas perspectivas de ser reversible; y finalmente, en aquellos pacientes que sufren realmente de una demencia primaria y progresiva, buenos cuidados generales, programas sencillos de rehabilitación y tratamiento correcto de síntomas agregados, como represión, angustia, insomnio y otros, garantizan un deterioro menos dramático y una disminución de los periodos de descompensación.<sup>19</sup>

### *Avances en psicoterapia*

Una de las áreas en que la psiquiatría ha concentrado sus mayores esfuerzos y que la distingue en forma particular del resto de las especialidades médicas, es la relativa a la psicoterapia. Es una

área que ha despertado y continúa despertando grandes controversias y una persona que no las haya vivido de cerca, se encuentra muy imposibilitada para emitir un juicio de valor.

Para fines prácticos, conviene describir a las psicoterapias como el conjunto de métodos y técnicas psicológicas que tienen como propósito modificar la conducta tanto interna como externa del sujeto, con fines terapéuticos. La sustentación teórica de esta definición, así como la demostración de la utilidad de las psicoterapias, son tópicos que rebasan las pretensiones de esta exposición.

La incorporación de las psicoterapias a la psiquiatría, en forma explícita, se debe a la doctrina psicoanalítica, razón por la cual todavía muchas gentes no enteradas confunden a la psicoterapia con el psicoanálisis. Pero la verdad es que pocas áreas del conocimiento humano se han visto tan inundadas de nuevas aportaciones como esta. Prácticamente, cualquier disciplina que tenga algún interés con la conducta humana ha intentado influir en este campo. Hay psicoterapias de corte psicoanalítico, de tipo cognoscitivo, de modificación de conducta o de enfoque existencial. También las hay concentradas en el individuo, en la interacción del grupo o en la familia y sus objetivos son de la más diversa índole, desde aquellos que sólo se concentran a cambiar algún hábito en la persona, como por ejemplo fumar, hasta aquellos otros que prometen grandes cambios en el estilo de vida del sujeto. El problema de la psiquiatría, ante esta explosión de información, de escuelas y de tendencias, no es sólo incorporar los conocimientos, sino asimilarlos y situarlos dentro de un marco de referencia. La tarea resulta tan compleja, que en nuestro medio se ha creado la maestría en psicoterapia médica, que depende de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Medicina. Su objetivo es dotar al psiquiatra clínico general de mejores armas terapéuticas, dentro de un contexto estrictamente médico. Se supone que un egresado de dicha maestría, está capacitado para efectuar una psicoterapia individual de corte dinámico en un adolescente, que es capaz de manejar con una pareja un conflicto matrimonial, o que puede conducir una terapia con un grupo de alcohólicos. Para lograrlo, tendrá que utilizar técnicas que se derivan de la psiquiatría dinámica, de la modificación de conducta, de la escuela estructuralista familiar y tantas otras. Es decir, se trata de formar personas eclécticas, que dentro del modelo de la práctica médica, estén capacitadas para resolver diversos problemas a los pacientes.

### *Perspectivas en la investigación clínica*

El psiquiatra que desee dedicarse a la investigación clínica, se encuentra situado en un lugar de privilegio; porque la psiquiatría, desde una perspectiva espacial, se sitúa en el mismo núcleo del quehacer médico cotidiano, al tiempo que sirve de puente entre las ciencias biológicas y las sociales.

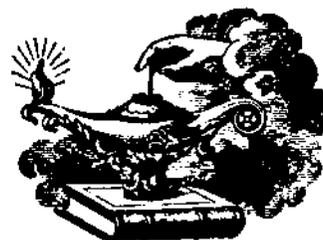
Por ello, no es coincidencia que los temas de la muerte, del dolor, la angustia, el efecto placebo, la hipnosis, hayan sido inicialmente estudiados por psiquiatras; ni tampoco fue coincidencia que el descubrimiento de las principales psicodrogas, como los antipsicóticos y antidepresivos, se deba a los colegas clínicos; así como tampoco debe extrañar el hecho de que la ahora tan en boga sociología médica haya visto la luz en los departamentos de psiquiatría de las escuelas de medicina. Es decir, a pesar de que el avance de la psiquiatría se haya nutrido de muchas otras disciplinas, la clínica psiquiátrica ha sido capaz de establecer con ellas una relación dialéctica, con la cual todos han salido beneficiados.

En conclusión: la psiquiatría clínica actual cuenta con armas terapéuticas bastante poderosas, parte de conocimientos bien establecidos y ha logrado incorporar a su campo de acción, temas, preocupaciones, técnicas y modelos conceptuales de diversas disciplinas; todo ello la convierte en una especialidad médica con realizaciones ya logradas, con intereses sugestivamente atractivos y con posibilidades de alcanzar en el futuro metas, que quizás ahora sea prematuro pronosticar.

#### REFERENCIAS

1. Panzetta, F. A.: *Community mental health: myth or reality*. Filadelfia, Lea and Febiger, 1971.
2. Greenblat, M.: *Psychiatry and the third revolution*. *Psychiat. Ann.* 7:7, 1971.
3. Brook C. P.: *Psychiatric units in general hospitals*. *Lancet* 2:684, 1964.
4. Dirección General de Salud Mental: *Programas 1976-1982*. Versión en fotocopia.
5. Kreitman, M.: *The reliability of psychiatric diagnosis*. *J. Ment. Sci.* 107:876, 1961.
6. Szasz, T. S.: *The myth of mental illness*. *Amer. Psychol.* 15:113, 1960.
7. Organización Mundial de la Salud: *Glosario de trastornos mentales y guía para su clasificación, para emplearlos con la Clasificación Internacional de Enfermedades*. 8a. revisión. 1976.
8. Task Force on Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric Association: *Diagnosis and statistical manual of mental disorders*. 3a. ed. 1978.
9. Rosenham, D. L.: *On being sane in insane places*. *Science* 179:250, 1973.
10. World Health Organization: *Schizophrenia: A multinational study*. Public Health Paper No. 63. 1975.
11. Perris, C. (Ed.): *A study of bipolar (manic-depressive) and recurrent psychosis*. *Acta Psychiat. Scand.* 42, Supl.: 194, 1966.
12. Winokur, G.: *The Iowa 500: heterogeneity and course of manic-depressive illness (bipolar)*. *Comp. Psych.* 16: 125, 1975.
13. Goldberg, D. P.; Cooper, B.; Eastwood, M. R.; Kewward, M. R. y Shepherd, M.: *A standardized psychiatric interview suitable for use in community surveys*. *Br. J. Prev. Soc. Med.* 24:18, 1970.
14. Kendell, R. E.; Everett, J. E. y Cooper, M.: *The reliability of the present state examination*. *Soc. Psych.* 3: 123, 1968.
15. Yerushalmy, J.: *The statistical assessment of the variability in observer perception and description of roentgenographic pulmonary shadows*. *Radiol. Clin. N. Amer.* 7:381, 1969.
16. Carney, M. W. P.; Roth, M. y Garside, R. F.: *The diagnosis of depressive syndromes and the prediction of ECT response*. *Br. J. Psychiat.* 111:659, 1965.
17. Kendell, R. E.: *The classification of depressions: A*

- review of contemporary confusion*. *Br. J. Psychiat.* 129: 15, 1976.
18. Wells, C. E.: *Chronic brain disease: an overview*. *Am. J. Psychiat.* 135:1, 1978.
  19. Roth, M.: *The management of dementia*. *Psychiat. Clin. N. Amer.* 1:81, 1978.



## VI. COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

### RAMÓN DE LA FUENTE

Los avances en el conocimiento de las bases neurales de las funciones y disfunciones mentales y los avances farmacológicos son resultado de una instrumentación cada vez más poderosa y de técnicas cada vez más refinadas. Es necesario reconocer que los avances a que se ha hecho alusión no son sino primeros pasos en un microuniverso que cada vez se revela como más complejo. Conviene mencionar que algunos de los avances a los cuales se ha hecho referencia, no habrían sido posibles sin la colaboración estrecha de los clínicos con los investigadores de las ciencias básicas. Las aportaciones de las neurociencias a la psiquiatría clínica constituyen un proceso que ejerce ya sobre la primera una influencia que decidirá su futuro. Por otra parte, también la liga entre la psiquiatría y el resto de la medicina se hace cada vez más estrecha, porque tiene ventajas recíprocas.

Un hecho importante es que el psiquiatra comienza a disponer ya de información procedente del laboratorio. La determinación, en el suero sanguíneo, de los niveles de hormonas involucradas en los estados afectivos, la determinación en la orina y en el líquido cefalorraquídeo de productos finales del metabolismo de las aminas biogénicas y de la lito y de los metabolitos de sustancias psicoactivas en el suero, son pasos concretos. Las nuevas aplicaciones clínicas de la electroencefalografía computada han sido puestas de relieve por el doctor Augusto Fernández Guardiola.

Desde el punto de vista clínico, ya no es posible separar la actividad mental de la actividad neural y endocrina. Los trabajos que produjeron a Schally el Premio Nobel, condujeron al esclarecimiento de un eslabón faltante, largamente sospechado, en la cadena de eventos que van desde las circunstancias sociales hasta la intimidad de los tejidos. El sistema psiconeuroendocrino está ya delineado, pero todavía falta precisión en los detalles.

Los receptores específicos en las células del cerebro y los péptidos que conducen mensajes entre esas células nerviosas, son un interés central de los investigadores. El doctor Ricardo Tapia ha revisado con gran claridad el campo. Los métodos que han hecho posible la identificación de los receptores de "opioides" en el cerebro, están permitiendo la identificación de otros receptores de sustancias que también actúan en el encéfalo, como la benzodiazepina, la cocaína y otras, y es muy posible que así como el organismo produce sus propios fármacos analgésicos, también produzca endofármacos ansiolíticos como ha hecho notar el doctor José Luis Díaz. Una aplicación clínica parece estar a la vista. La posibilidad de producir sustancias no adictivas que se ligen con los receptores de "opioides".

Se piensa posible que una deficiencia genética en la producción de morfina naturales cause que ciertos individuos no puedan abstenerse de ellas, una vez que han estado sujetos a su acción, debido al sufrimiento que les causa la abstinencia. También se considera posible que al actuarse sobre los nervios mediante la vieja ciencia de la acupuntura, se provoque una hipersecreción de morfina naturales que calman el dolor. Estas mismas sustancias químicas podrían explicar la falta de dolor en personas que han sufrido amputaciones accidentales y también el efecto placebo.

No obstante los avances notables en el conocimiento del sustrato de los desórdenes mentales, no es de pensarse que las anomalías químicas permitirán explicarlos en su totalidad. Aun más que en otras afecciones hereditarias o adquiridas, hay en las enfermedades mentales un importante componente psicológico y social relacionado con su iniciación, curso y consecuencias finales que no pueden ser dejados a un lado.<sup>1</sup> Sin embargo, parece necesario reconsiderar la importancia etiopatogénica real de estos factores, que ciertamente contribuyen a la prevalencia de los cuadros clínicos, los modelan y los complican.<sup>2</sup>

### *Avances en la prevención*

En cualquier área de la medicina, la prevención es posible en el grado en el que se conocen los agentes patógenos y contribuyentes y se delimitan los grupos más vulnerables mediante el análisis epidemiológico de los factores patogénicos. Esto es lo que hace posible la aplicación de medidas preventivas.

¿Qué medidas preventivas es posible aplicar actualmente en el campo de la psiquiatría? Es claro que habría que continuar con la aplicación de aquellas medidas indirectas y de efectos a largo plazo que contribuyen en su conjunto a la educación para la salud mental. En los desórdenes mentales en los cuales defecto o daño cerebral tienen como consecuencia alteraciones cuantitativas y cualitativas del desarrollo y en cuya determinación se suman a los factores biológicos otros psicológicos y sociales, puede darse a cada uno su peso específico y en cierto grado actuar sobre ellos en forma preventiva. La mala nutrición, aunada a la carencia de estímulos sensoriales en momentos críticos del desarrollo y el abandono afectivo son tres de estos factores, susceptibles, por lo menos en principio, de ser prevenidos.

En el estado actual de nuestros conocimientos acerca de las bases hereditarias de desórdenes mentales como la esquizofrenia y las depresiones endógenas, el consejo genético juega ya un papel significativo.<sup>3</sup>

Las sales de litio han mostrado tener un valor preventivo indiscutible en las formas recurrentes de depresión y en las formas maniaco-depresivas.<sup>4-6</sup> Por otra parte, muchos enfermos esquizofrénicos, cuyo destino era vegetar sin esperanza, pueden hoy mantenerse en el seno de la sociedad como personas relativamente competentes y su hospitalización se limita a las etapas agudas del desorden.<sup>7</sup> Puede asegurarse que ha cambiado el pronóstico de los dos padecimientos cuyas víctimas constituyen la mitad de los enfermos mentales.<sup>8</sup>

### *Avances en la asistencia de los enfermos*

La corriente que en los años 70 se conoció bajo el rubro de psiquiatría social,<sup>9</sup> ha generado actitudes y condiciones más propicias para que los problemas de los enfermos mentales sean enfrentados en sus etapas iniciales, cuando no han llegado aún a ser cambios irreversibles consolidados por sus múltiples complicaciones psicológicas y sociales.<sup>10</sup> La orientación social tiene dos aspectos: uno, la aplicación de los avances de la psiquiatría en la atención de los enfermos, al través de programas de salud pública; y otro, el interés en las condiciones sociales y culturales que juegan un papel en los desórdenes mentales. El aspecto social representa una nueva dimensión de la psiquiatría, uno de cuyos aspectos es la prevalencia del concepto.

de la comunidad terapéutica y los programas de hospitalización parcial.<sup>11</sup>

En efecto, como consecuencia de los avances terapéuticos, la pauta tradicional de basar la atención psiquiátrica en el tratamiento institucional prolongado, ha caído en desuso, en tanto que el criterio de que el tratamiento externo es más efectivo y menos costoso ha ganado terreno.<sup>12</sup> Un resultado práctico ha sido la tendencia creciente al establecimiento de departamentos de psiquiatría o anexos psiquiátricos en hospitales generales y centros de salud, dotados de facilidades para la consulta externa y para la internación de corta duración de enfermos agudos y con programas orientados hacia la identificación precoz y el tratamiento oportuno.

Estas instalaciones de recursos psiquiátricos en el seno de instituciones médicas asistenciales, tienen ventajas manifiestas: para los enfermos psiquiátricos, porque al ser tratados en el mismo lugar en que son tratadas personas que sufren padecimientos no mentales, mejora la calidad de su asistencia y además, los pacientes no se sienten estigmatizados; para el médico, porque le son accesibles recursos técnicos a los que anteriormente no tenía acceso y su contacto con colegas de otros campos le hacen copartícipe en actividades y prácticas a las que él puede aportar también sus conocimientos y sus recursos. Es así como el psiquiatra ha empezado a desempeñar un papel mayor en el manejo de los problemas del sueño, del dolor y de algunos desórdenes psicofisiológicos.

Los beneficios del progreso de la psiquiatría no se han limitado a los enfermos agudos. Merced a los nuevos fármacos, un número importante de enfermos crónicos, incluyendo a muchos cuyo deterioro mental era más bien resultado del abandono que de la enfermedad, han podido ser reintegrados parcial o totalmente a la vida social. Los viejos asilos han sido sustituidos, en la mayor parte de los países civilizados, por instalaciones asistenciales activas donde se preservan la dignidad y los derechos de los enfermos y no sólo se les mejora, sino que se les rehabilita en la medida en que es posible.

La asociación más estrecha de la psiquiatría con la medicina ha hecho necesario que el psiquiatra se capacite para asimilar las nuevas informaciones que provienen de las ciencias básicas y aplicar los recursos que derivan de ellos, en su trabajo cotidiano.<sup>13</sup> El psiquiatra tiene que ahondar más en las interfases de la psiquiatría con la neurología, la endocrinología y la medicina interna.

Aparentemente se han acallado los clamores de los críticos de la psiquiatría que en la década pasada, llevados por su celo reformista, conmovieron y confundieron a la opinión pública.<sup>14</sup> No obstante sus excesos y equivocaciones, estas críticas tuvieron el mérito de denunciar los peligros de que la psiquiatría y los psiquiatras sean usados como instrumento de represión y de control político<sup>15</sup> y denunciaron también el descuido y el abandono en que la sociedad y el Estado han mantenido secularmente a los enfermos mentales.

Para repudiar la miseria y lo que lleva consigo, no parece necesario exagerar el papel que desempeña la sociedad en los desórdenes mentales. No hay ningún dato para pensar que las viles condiciones de vida generen esquizofrenia ni enfermedad maniaco-depresiva, pero sí que contribuyen en forma importante a la criminalidad, a la desintegración familiar y al alcoholismo. De cualquier modo, estas condiciones son inaceptables, porque son viles.

El avance en el conocimiento de los efectos de los estados psíquicos en las funciones corporales, no es tan impresionante como la información detallada que hoy tenemos acerca de los efectos de la función cerebral sobre los estados psíquicos, pero no podría negarse su importancia.<sup>16</sup>

El poderoso efecto placebo es objeto de investigación a la luz de los nuevos conocimientos.<sup>17</sup> Con esto se reconoce la importancia de las influencias psicológicas inespecíficas en el trabajo del médico. Hoy se reconoce que a la sugestión y al efecto placebo debieron los médicos, en gran parte, su reputación, puesto que hasta principios de este siglo, con excepción de unas cuantas drogas como la quinina, la digital y la morfina, otras drogas usadas por los médicos, o bien eran tóxicas o farmacológicamente inertes. La sugestión no es un fenómeno psicológico desligado de lo biológico, no es algo que está nada más en la mente sino en el cerebro.<sup>18</sup>

El mejor conocimiento de los estados de la conciencia y de sus concomitantes corporales tiene implicaciones terapéuticas. Debido a sus orígenes místicos y no científicos, la meditación trascendental, el zen, el yoga y otros ejercicios espirituales, fueron vistos hasta tiempos muy recientes con aversión por los investigadores occidentales. Sin embargo, hoy se presta atención al hecho de que diversas formas de meditación producen cambios en los registros electroencefalográficos, el consumo de oxígeno, la frecuencia del corazón, la presión arterial, la resistencia de la piel y otras funciones fisiológicas.<sup>19</sup> Entre el control voluntario de funciones corporales de los yogas y fakires y el que se obtiene mediante la biorretroinformación no parece haber diferencia sustancial. Entre algunas de sus aplicaciones clínicas promisoras se encuentra la reducción de la presión sistólica, la corrección de arritmias cardíacas, el alivio de la jaqueca hemicránea y el control de la incontinencia fecal y de los espasmos dolorosos de los músculos esqueléticos.<sup>20</sup> La biorretroinformación ha puesto de manifiesto, en forma experimental, el poder de la mente sobre el cuerpo, algo que hoy puede ser aceptado e investigado sin situar al hombre aparte de la naturaleza ni a la mente como algo aparte del cerebro.<sup>21</sup>

### *Lugar del psicoanálisis y de la psicoterapia*

Durante casi un siglo, el psicoanálisis formuló explicaciones psicodinámicas acerca de los móviles

de la conducta humana, tanto normal como patológica, que fueron tomadas por muchos como explicaciones etiológicas suficientes, de desórdenes mentales funcionales.

No obstante sus aportaciones de valor durable, como son la teoría del inconsciente dinámico y de la represión, el interés en el psicoanálisis como modelo científico y como método terapéutico ha declinado en los últimos diez años. A esta declinación no son ajenos el avance en las terapéuticas orgánicas de los desórdenes mentales y el mejor conocimiento del sustrato neural de los procesos mentales.

Sin embargo, es necesario hacer hincapié en que los grandes descubrimientos del psicoanálisis forman hoy parte del conocimiento del hombre y que los conceptos y las observaciones de mayor valor práctico han sido incorporados por la psiquiatría clínica. La psicoterapia es un recurso indispensable en el armamentario del psiquiatra y seguirá ocupando un lugar importante en el trabajo del psiquiatra. En el campo actual, confuso y disperso, de las influencias psicológicas, resulta saludable la tendencia a su delimitación como un aspecto humanístico de la medicina. Puede decirse que hoy en la psicoterapia muchos pugnan por separar el trigo de las inferencias válidas de la paja de las especulaciones y de los alambicados argumentos circulares. En este proceso de depuración, algunas nociones psicogenéticas acerca de las causas de los desórdenes mentales, que alcanzaron gran popularidad, han perdido vigencia.<sup>22</sup> Poco resta de las imaginativas hipótesis que hacia los años 50 explicaban en términos de conflictos intrapsíquicos específicos la causa de diversos desórdenes mentales y psicofisiológicos crónicos o recurrentes. Sin embargo, los conceptos cercanos a la observación clínica y los estudios susceptibles de ser repetidos, conservan su valor.

No es que se haya derrumbado el concepto de que los factores psicológicos juegan un papel importante en diversos desórdenes y enfermedades, ni que haya dejado de pensarse que las circunstancias adversas de la vida, que causan pérdidas y frustraciones, carezcan de importancia para la salud, ni que la experiencia subjetiva pueda ser sustituida por condiciones sociales observables, como proponen quienes prefieren dar el salto de lo biológico a lo social, excluyendo lo psicológico. Más bien diríamos que la convicción de que la mente es causa poderosa de la conducta en los humanos, es más fuerte que nunca. Lo que ocurre es que esas influencias psicológicas y también las influencias sociales, son ahora planteadas con enfoques más realistas, que superan la dicotomía tradicional y que son estudiadas con métodos más rigurosos.

Quiero concluir con la afirmación de que el esclarecimiento de la interacción estrecha entre procesos mentales y corporales ha puesto en evidencia las limitaciones del punto de vista dualista de la experiencia y el comportamiento humanos. Una visión más balanceada es provista por el mo-

delo del organismo concebido como un sistema abierto en interacción continua con otros sistemas: familiar, ecológico, social, al través de un cambio continuo de materia, de energía y de información.<sup>23</sup>

En los últimos años, merced a sus logros terapéuticos y a las aportaciones de sus ciencias básicas, la psiquiatría ha hecho los avances necesarios para dejar de ser un arte terapéutico altamente especulativo y consolidarse como una ciencia clínica. A pesar de su complejidad, el conocimiento de la mente humana y de sus aberraciones se está haciendo acumulativo. Uno puede esperar que sin perder su visión humanista, la psiquiatría se está haciendo más científica.

## REFERENCIAS

1. Vaughn, C. E.: *The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness*. Br. J. Psychiat. 129:125, 1967.
2. Schimmel, J. L.: *Changing styles in psychiatric syndromes*. Am. J. Psychiat. 130:146, 1973.
3. Tsuang, M. T.: *Genetic counseling for psychiatric patients and their families*. Am. J. Psychiat. 135:1465, 1978.
4. Coopen, A.: *A double-blind comparison of lithium carbonate and maprotiline in the prophylaxis of the affective disorders*. Br. J. Psychiat. 128:479, 1975.
5. American Psychiatric Association Task Force: *The current status of lithium therapy*. Am. J. Psychiat. 132:997, 1975.
6. Hullin, R. P. y Allsopp, M. N. E.: *Further report on prophylactic lithium in recurrent affective disorders*. Br. J. Psychiat. 126:281, 1975.
7. Davis, J. M.: *Overview: maintenance therapy in psychiatry. I. Schizophrenia*. Am. J. Psychiat. 132:1237, 1975.
8. Harrow, M.; Grinker, R. R.; Silverstein, M. L. y Holzman, P.: *Is modern-day schizophrenic outcome still negative?* Am. J. Psychiat. 135:1156, 1978.
9. Arthur, R. J.: *Social psychiatry: an overview*. Am. J. Psychiat. 130:841, 1973.
10. Waschpress, M.: *Goals and functions of the community mental health center*. Am. J. Psychiat. 129:101, 1972.
11. Clark, D. H.: *The therapeutic community*. Br. J. Psychiat. 131:553, 1977.
12. Stevens, B. C.: *Role of fluphenazine decanoate in lessening the burden of chronic schizophrenias on the community*. Psychol. Med. 3:141, 1973.
13. Grinker, R. R.: *The future educational needs of psychiatrists*. Am. J. Psychiat. 132:259, 1975.
14. Reiss, S.: *A critique of Thomas Szasz's Myth of mental illness*. Am. J. Psychiat. 128:71, 1972.
15. Reich, W.: *Brainwashing, psychiatry and the law*. Psychiatry 39:400, 1976.
16. Freedman, D. X.: *From mind to brain; new emphases on psychiatric education*. Yale J. Biol. Med. 51:117, 1978.
17. Black, A. A.: *Factors predisposing to a placebo response in new out-patients with anxiety states*. Br. J. Psychiat. 112:557, 1966.
18. Winkelman, N. W.: *The riddle of suggestion*. Am. J. Psychiat. 129:137, 1972.
19. Orme-Johnson, D. W.: *Autonomic stability and transcendental meditation*. Psychosom. Med. 35:341, 1973.
20. Sargent, J. D.: *Preliminary report on the use of autogenic feedback training in the treatment of migraine and tension headaches*. Psychosom. Med. 35:129, 1973.
21. Goldberg, C.: *The reality of the human will: a concept worth reviving*. Psychiat. Ann. 7:37, 1977.
22. Lipovsky, Z. J.: *Psychosomatic medicine in the seventies: an overview*. Am. J. Psychiat. 134:283, 1977.
23. Jones, M.: *Psychiatry, systems theory, education and change*. Br. J. Psychiat. 124:75, 1974.