

## Las neurociencias y la medicina

### I. El papel de las neurociencias en la medicina actual

HUGO ARECHIGA H.\*

Suele afirmarse que el próximo siglo será, desde el punto de vista científico, el de la Biología. Dos de las grandes fronteras de la ciencia se avizoran a nuestro alcance, la Biología Molecular, al revelarnos la clave de la información genética, nos acerca a la comprensión cabal de la naturaleza de la vida. Y las neurociencias, al descifrar los lenguajes del cerebro, nos aproximan a comprender la naturaleza humana.

No es fortuito entonces que estos campos de investigación atraigan a contingentes crecientes de investigadores. En el caso de las neurociencias, baste recordar que la Organización Internacional para Investigación sobre el Cerebro (IBRO), en apenas diecisiete años de vida, ha pasado de menos de cien miembros en su origen a veintisiete mil quinientos actualmente, distribuidos en treinta y siete países y que sólo el año pasado ingresaron más de tres mil nuevos investigadores. La repercusión de la neurobiología en la ciencia de nuestro tiempo es ya muy considerable. Baste mencionar a este propósito, que en 15 ocasiones durante los últimos veinticinco años, el Premio Nobel de Fisiología y Medicina ha sido otorgado en reconocimiento a contribuciones en el campo de las neurociencias. En México, la neurobiología, según una encuesta bibliométrica reciente,<sup>1</sup> es la disciplina con mayor productividad en nuestra biomedicina, con más del 10% de los artículos internacionales producidos en el país en las ciencias de la salud. De los trabajos que se presentan año con año en la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, fundamentalmente a cargo de jóvenes investigadores, o de estudiantes, más de la mitad corresponden a la neurobiología.<sup>2</sup> Estos antecedentes revelan tanto la productividad como la vitalidad de esta disciplina en nuestro país.

Desde luego, la fuerza que viene impulsando a este gran conjunto de investigadores en todo el mundo es el reto

intelectual que implica el conocer el funcionamiento del cerebro, el analizar los múltiples y sutiles mecanismos mediante los que ese conjunto de diez mil millones de neuronas que constituyen al cerebro humano, logran integrar, en toda su complejidad nuestro comportamiento. En los últimos quince años se han identificado más neurotransmisores y neurohormonas que en el resto de la historia de la neurobiología. Mediante procedimientos de ingeniería genética se han sintetizado ya varias proteínas con función de receptores sinápticos, de canales iónicos, o de agentes neurotróficos. Se ha logrado crear circuitos neuronales *in vitro* e implantar neuronas ajenas en el cerebro.<sup>3</sup> Se han esclarecido muchas de las incógnitas sobre los mecanismos de flujo y control de la información en el sistema nervioso. La comprensión de las bases neurales del comportamiento, del sueño, de la memoria y del aprendizaje es cada vez mejor. Como es propio de la ciencia, la solución de cada problema es el germen de nuevas interrogantes, de creciente profundidad y en esta etapa se encuentran las neurociencias, ofreciendo retos cada vez más interesantes al intelecto.

Pero ello sólo no bastaría para explicar el gran desarrollo que está teniendo la neurobiología. Los costos de la investigación son actualmente tan elevados que sólo aquellos temas de la ciencia con una importancia grande para la sociedad pueden justificar el que se inviertan en ellos los recursos necesarios. Este ha sido el caso en las neurociencias. En 1990, el presidente de los EUA, a propuesta del Congreso, proclamó a este último decenio del siglo como "La Década del Cerebro" y los Institutos Nacionales de la Salud de ese país, incluyeron a las neurociencias entre las áreas prioritarias para su inversión en ciencia. En México, las neurociencias son la única disciplina con doble representación en nuestros grandes institutos de salud. El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía doctor Manuel Velasco Suárez y el Instituto Mexicano de

Simposio presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina el 17 de julio de 1991.

\* Académico numerario

Psiquiatría son centros en los que se amalgaman la neurobiología y la clínica.

¿Qué es lo que explica este gran interés de la sociedad en las neurociencias? Por una parte, desde el surgimiento de la Cibernética, los procedimientos de manejo de información y de control automático han devenido en un polo muy dinámico del desarrollo económico, tanto en la producción industrial como en la comunicación y las relaciones sociales.<sup>4</sup> La inteligencia artificial y la robótica son dos áreas del mayor desarrollo en la investigación industrial y desde luego, no hay aparato más refinado y eficiente para el manejo de información que el cerebro humano. Los circuitos lógicos de los actuales autómatas no son sino primitivas aproximaciones al manejo de información en el sistema nervioso. Todo logro en la comprensión del funcionamiento de las complejas redes neuronales es ávidamente recogido por los constructores de sistemas automáticos.<sup>5</sup>

El otro gran campo de aplicación de las neurociencias a la satisfacción de las necesidades sociales, más cercano a nosotros, está en la Medicina, y es el tema del presente simposio. Durante este siglo, la medicina ha sido exitosa en el combate de algunos padecimientos, particularmente los causados por agentes microbianos; con ello, la expectativa de vida del ser humano, sobre todo en los países más desarrollados, se aproxima cada vez más a la duración máxima de la vida que nos permite el calendario natural de nuestra especie. El perfil de la patología está cambiando en consecuencia y uno de los capítulos con mayor importancia es el de las enfermedades propias de la senectud.<sup>6</sup> Muchos de los trastornos del organismo anciano están en la esfera del sistema nervioso; ya Cajal nos relata en sus reflexiones de octogenario que "no deben preocuparnos las arrugas del rostro... sino las del cerebro".<sup>7</sup> Las deficientes sensoriales, motoras y cognitivas del anciano constituyen un capítulo de gran importancia en la medicina actual. Sólo la enfermedad de Alzheimer, según datos recientes,<sup>8</sup> incapacita a una elevada proporción de la población mayor de sesenta años. En suma, mientras más exitosa sea la medicina para prolongar la vida, más apremiante será el que cree los medios para acceder a una vejez saludable y productiva. El conocimiento de los orígenes de la degeneración senil del sistema nervioso y la búsqueda de medios para evitarla son uno de los retos más importantes de la medicina actual.

Otra faceta del perfil epidemiológico que viene expandiéndose en años recientes es la de los trastornos provocados por la propia vida moderna. Los traumatismos por accidentes de tránsito o por violencia, cobran su cuota más elevada cuando se afecta el sistema nervioso. Las deficiencias neurológicas post-traumáticas continúan sin solución y el problema es particularmente grave si se considera que a diferencia de otras estructuras del cuerpo, que se regeneran después de una

pérdida por traumatismo, el sistema nervioso central carece de capacidad regenerativa. El encontrar la forma de estimular el desarrollo neuronal o de substituir tejido destruido es otro de los grandes retos para la ciencia médica.

En el dominio de la actividad mental, las tensiones de la vida cotidiana, esencialmente urbana y agresiva cobran una cuota crecientemente elevada en la salud. Desde el insomnio hasta las depresiones, la demanda de servicios psiquiátricos continúa avanzando. La acometividad natural del ser humano, espoleada por situaciones sociales desafortunadas es causa de violencia y criminalidad. Otra forma de reacción ante conflictos personales y sociales insolubles es el escapismo, que lleva al individuo a refugiarse en adicciones limitantes y destructivas. Aún cuando el origen de estos males está en la sociedad, su substrato es el sistema nervioso, y del adecuado conocimiento de los mecanismos de generación del comportamiento humano tendrán que venir soluciones que contribuyan a resolver estos problemas.

Al reducirse la mortalidad infantil, sin cambio concurrente en los hábitos productivos, se ha creado una sobrepoblación que es otra de las grandes limitaciones a la calidad de la vida, sobre todo porque afecta mayormente a países pobres. El control adecuado de la natalidad ha creado un énfasis especial en el conocimiento de los mecanismos neuroendócrinos que regulan la reproducción.

Estos son algunos de los retos más importantes que la medicina actual les presenta a los estudiosos del cerebro, y son los temas del presente simposio, en cuyos capítulos se encuentran ejemplificados algunos de los conceptos y las estrategias con las que se vienen abordando problemas neurológicos como los trastornos motores y la epilepsia, los padecimientos neuroendócrinos y los del fuero mental. Con ello esperamos ofrecer una visión representativa, si bien necesariamente reducida, dada la vastedad del tema, de la contribución actual de las neurociencias a la medicina y de las perspectivas de esta interacción para el futuro cercano.

## Referencias

1. Delgado H y Russell J. Mexican Scientific Production. Biomedical Research. Scientometrics (En Prensa).
2. Aréchiga H. La Fisiología. En: Aréchiga H y Somolinos J Eds. Contribuciones Mexicanas al Conocimiento Médico. Fondo de Cultura Económica, México, (En Prensa).
3. Shepherd GM. The synaptic organization of the brain. 3a. ed. Oxford University Press, 1990, 561 pp.
4. Bradford HE. Chemical Neurobiology. W.H. Freeman & Co., N. York, 1986, 507 pp.
5. Bjorklund A, Hökfelt T, Wouterlood FG y Van den Pol AN. Handbook of Chemical Neuroanatomy. Elsevier, Amsterdam, 8 vols. (1983-1990).

- Brown MC, Hopkins WG y Keynes RJ. Essentials of neural development. Cambridge University Press, 1991, 176 pp.
- Kelnes KC y Koshland DE Jr. (Eds.) Molecules to Models. American Association for the Advancement of Science, 1989, 465 pp.
- Ramón y Cajal S. Mi vista a los ochenta años. En: Obras Completas de Santiago Ramón y Cajal, Editorial Aguilar, Madrid, 1975.

## II. El papel de los ganglios basales en trastornos motores

JORGE ACEVES\*

Las especulaciones acerca de las funciones de los ganglios basales han sido influenciadas por las descripciones clínicas de enfermedades tales como la de Parkinson, la de Huntington y el balismo. Sin embargo, aunque la clínica no nos ha ayudado a entender la fisiopatología de estas enfermedades sí ha permitido establecer correlaciones significativas entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos anatomopatológicos y neuroquímicos. No hay duda de que la enfermedad de Parkinson ocurre cuando degeneran las neuronas dopaminérgicas de la zona compacta de la sustancia *nigra*, de que la de Huntington está asociada a la degeneración de las neuronas de los núcleos caudado y putamen (neostriado) que proyectan al globo pálido interno y a la zona reticulata de la sustancia *nigra*, y por último de que el balismo se presenta al morir las neuronas del núcleo subtalámico. Pero no fue sino hasta que se conocieron los circuitos neuronales de los ganglios basales, es decir hasta que se supo como estaban conectados entre sí los diferentes núcleos que los forman, qué aferencias recibían y qué eferencias enviaban, así como los neurotransmisores que usaban las vías, que ya se pudo contar con modelos de su organización funcional. Aunque necesariamente simplificados, estos modelos han permitido explicar y entender en términos fisiopatológicos los principales trastornos motores asociados a la patología de los ganglios basales. Los modelos están basados en ciertos principios anatomofisiológicos fundamentales.

El primer principio consiste en el hecho de que la corteza motora no envía sus impulsos directamente a los centros motores inferiores (tallo cerebral o médula espinal), sino primero los envía a los ganglios basales (figura 1). Una vez procesados, los impulsos regresan a la corteza motora, la que

entonces los envía a los centros motores que comandan a los músculos encargados de la ejecución del movimiento correspondiente. Los ganglios basales ejercen una acción permisiva para la iniciación del movimiento. Permiten además la realización del movimiento en forma coordinada. La acinesia del parkinsoniano y los movimientos balísticos asociados a la lesión de las neuronas subtalámicas ilustran en forma dramática la acción permisiva de los ganglios basales para la iniciación de los movimientos y para su realización en forma coordinada.

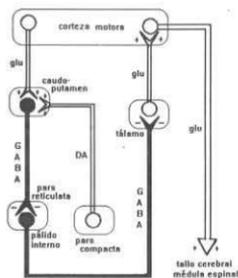


Fig. 1. Circuito motor de los ganglios basales. En blanco se muestran las neuronas excitatorias glutamatérgicas (glu); en negro, las inhibitorias GABAérgicas. Signo menos señala excitación; signo menos, inhibición

El segundo principio de organización funcional es que el circuito motor de los ganglios basales está formado por dos neuronas inhibitorias (GABAérgicas) conectadas en serie (figura 1). El circuito funciona de manera tal que la activación de la primera neurona, es decir la del caudado y putamen, acarrea la inhibición de la segunda, es decir la del globo pálido interno y la zona reticulata de la sustancia *nigra*. La consecuencia de la inhibición de la segunda neurona es la desinhibición de las neuronas del tálamo (y de los tubérculos cuadrigéminos superiores) que reciben las terminales palidales y nigrales (figura 2).

El tercer principio se basa en el hecho de que la presencia de dopamina es requisito *sine qua non* para que los impulsos corticales puedan circular por los ganglios basales. Al faltar la dopamina (Parkinson) los impulsos corticales no logran excitar a las neuronas de los núcleos caudado y putamen (principalmente a las de este último, que es el más involucrado en el circuito motor) lo que impide la circulación de los impulsos más allá del caudo-putamen.

El cuarto principio es que a partir del caudo-putamen los impulsos motores pueden seguir una vía directa o una indirecta

\* Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias. CINVESTAV-IPN.

para llegar a los núcleos de salida, es decir la zona reticulada de la substancia nigra y el pálido interno (figura 3). La vía directa es la que va sin ningún relevo interpuesto de los núcleos caudado y putamen a los núcleos de salida. La vía (como arriba se dijo) es inhibitoria y usa el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) como transmisor. La vía indirecta es la que va del caudo-putamen a estos dos mismos núcleos pero con relevos en el globo pálido externo y en el núcleo subtalámico. Esta formada por dos neuronas inhibitorias (GABAérgicas) conectadas en serie y por una excitatoria (glutamatergica). La primera es la que conecta el caudo-putamen con el globo pálido externo; y la segunda, que continúa a la primera, es la que conecta al pálido externo con el núcleo subtalámico. La tercera neurona es la que conecta a este núcleo con los núcleos de salida (nigra reticulada y pálido interno) (figura 3). Esta vía es excitatoria y usa al ácido glutámico como transmisor.

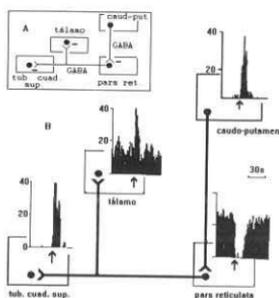


Fig. 2. La activación de las neuronas del caudo-putamen inhibe las neuronas de la pars reticulada de la sustancia nigra, lo que a su vez desinhibe las neuronas del tálamo y de los tubérculos cuadrigéminos superiores. En A se ilustra el circuito GABAérgico involucrando 2 neuronas GABAérgicas en serie). En B se muestra la actividad eléctrica (descarga neuronal) en los diferentes núcleos al activarse las neuronas del caudo-putamen por la aplicación local (flecha) de glutamato. Véase que la descarga de las neuronas del caudo-putamen producida por el glutamato causa inhibición total de la descarga de las neuronas de la pars reticulada, lo que acarrea un aumento marcado de la descarga de las neuronas tálamicas y cuadrigeminales como resultado de la supresión de la influencia inhibitoria de origen nigral. El experimento se hizo en la rata. Esquema modificado del ilustrado por Chevalieri y Deniau (1990).

El quinto principio se basa en el hecho de que las neuronas del caudado y putamen no tienen disparo espontáneo en tanto que las palidales (pálido interno externo), las subtalámicas y las nigrales (compacta y reticulada) sí lo tienen. Las neuronas de los núcleos caudado y putamen son disparadas por los impulsos de origen cortical (mientras haya dopamina). Las neuronas del pálido externo son controladas por impulsos

inhibitorios de las neuronas del caudo-putamen; las subtalámicas, por impulsos inhibitorios de las neuronas del pálido externo. Las neuronas del pálido interno y de la zona reticulada -como arriba se dijo- por impulsos inhibitorios de las neuronas del caudo-putamen (vía directa) y por excitatorios de las neuronas subtalámicas (vía indirecta).

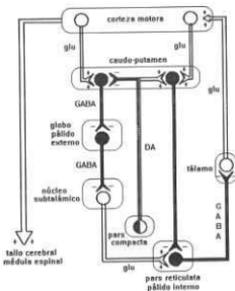


Fig. 3. Ilustración de la vía directa e indirecta de los ganglios basales. En blanco se muestran las neuronas y vías excitatorias; en negro, las inhibitorias. Signo más, indica excitación; menos, inhibición. Aunque aquí se muestra que una misma neurona dopaminérgica (DA) de la pars compacta de la sustancia nigra inerva tanto a las neuronas que dan origen a la vía directa como a las que dan origen a la vía indirecta, lo más probable es que sean distintas neuronas las que inervan a las unas y a las otras. Véase que la disminución de la entrada inhibitoria por la vía directa ó el incremento de la entrada excitatoria por la vía indirecta acarrearía un incremento de la influencia inhibitoria palidial y nigral sobre la neurona tálamica, lo que daría por resultado trastornos hipocinéticos lo opuesto ocurriría en los trastornos hipocinéticos. Esquema modificado del ilustrado por DeLong (1990).

El sexto principio se refiere al hecho de que la frecuencia de disparo de las neuronas del globo pálido interno y de la zona reticulada de la sustancia nigra disminuye al aumentar la descarga de las neuronas del caudo-putamen (vía directa (figura 2), y aumenta al aumentar la frecuencia de descarga de las neuronas subtalámicas (vía indirecta).

El séptimo principio -el más débil por falta de suficiente evidencia- es que la dopamina excita a las neuronas de los núcleos caudado y putamen que dan origen a la vía directa e inhibe a las que dan origen a la vía indirecta (figura 3). De acuerdo con este principio, la activación de las neuronas dopaminérgicas nigroestriales acarrearía estimulación de la vía directa e inhibición de la vía indirecta. Sin embargo, el efecto sobre las neuronas de los núcleos de salida (las palidales y las nigrales), sería de tipo inhibitorio en ambos casos (figura 3). La inhibición mediada por la vía indirecta estaría dada por una disminución de la descarga de los impulsos excitatorios de

las neuronas subtalámicas, que sería una consecuencia indirecta de la acción inhibitoria de la dopamina sobre las neuronas de los núcleos caudado y putamen que envían sus impulsos hacia la vía indirecta (figura 3).

De acuerdo con estos principios se puede proponer que:

1) "La disminución de la entrada inhibitoria o el aumento de la entrada excitatoria a las neuronas de los núcleos de salida (pálido interno y nigra reticulata) dará lugar a trastornos hipocinéticos".

y lo opuesto:

2) "El aumento de la entrada inhibitoria o la disminución de la excitatoria a las neuronas de los núcleos de salida dará lugar a trastornos hipercinéticos".

Como ejemplo típico del primer caso se tiene a la acinesia de la enfermedad de Parkinson y del segundo a los movimientos coreicos de la enfermedad de Huntington.

Veamos lo que ocurre en la acinesia del parkinsoniano. Como resultado de la degeneración del sistema dopaminérgico nigroestriatal, los impulsos motores de origen cortical encuentran dificultad para activar a las neuronas de los núcleos caudado y putamen que dan origen a la vía directa. La consecuencia es una disminución marcada de la entrada inhibitoria a través de la vía directa a las neuronas de los núcleos de salida, lo que trae acinesia. Por otro lado, al desaparecer la influencia inhibitoria de la dopamina sobre las neuronas del putamen que proyectan a la vía indirecta, sobreviene un aumento de la acción inhibitoria de las neuronas del putamen sobre las del globo pálido externo, lo que repercute en la disminución de la acción inhibitoria de las neuronas palidales sobre las subtalámicas. Al desinhibirse éstas, aumenta la entrada excitatoria sobre las neuronas de los núcleos de salida son excitadas tanto por una disminución de la entrada inhibitoria por la vía directa, como por un aumento de la entrada excitatoria por la vía indirecta. La consecuencia final es un aumento marcado de la inhibición de las neuronas de los núcleos motores del tálamo que reciben los impulsos de las neuronas de los núcleos de salida (otra consecuencia es, como puede verse en la figura 2, la inhibición de las neuronas de los tubérculos cuadrigéminos superiores, lo que explica la hipometría e hipocinesia de los movimientos sacádicos oculares que se ven en la enfermedad de Parkinson). Al estar tónicamente inhibidas las neuronas talámicas desaparece la facilitación que ejercen sobre la corteza motora, lo que acarrea el bloqueo de la descarga de impulsos hacia los centros motores inferiores.

Veamos lo que ocurre en la enfermedad de Huntington. La degeneración de las neuronas GABAérgicas de los núcleos caudado y putamen trae consigo una disminución de la descarga de impulsos inhibitorios a las neuronas del pálido externo, lo que, al desinhibirse éstas, acarrea la inhibición de

las subtalámicas. La consecuencia es una disminución de la entrada excitatoria a las neuronas de los núcleos de salida, lo que da como resultado la desinhibición de los núcleos premotores talámicos. La excitación por desinhibición de estos núcleos acarrearía una facilitación de la descarga cortical de impulsos motores que daría origen a la aparición de los movimientos hipercinéticos de tipo coreico de la enfermedad de Huntington. Puede verse que en esta enfermedad, los trastornos motores se explican más por disminución de la entrada excitatoria a través de la vía indirecta que por un aumento de la entrada inhibitoria a través de la directa, ya la degeneración de las neuronas de los núcleos caudado y putamen hace imposible el incremento de la descarga de impulsos inhibitorios a través de la vía directa.

El modelo de organización funcional de los ganglios basales que aquí se ha manejado es necesariamente incompleto y requiere ser adaptado de acuerdo a lo que se vaya conociendo acerca de la acción moduladora de entradas tales como la colinérgica, la serotoninérgica, y la histaminérgica, las que se sabe modulan la actividad motora actuando principalmente sobre los ganglios basales. También se requiere conocer mejor la función de la innervación dopaminérgica sobre otros núcleos basales distintos al caudado y putamen. Resultados recientes de nuestro laboratorio indican que la acción dopaminérgica es de relevancia funcional en la nigra reticulata, el globo pálido interno y externo, y sobre todo en el núcleo subtalámico. Estos resultados todavía no se han considerado en los modelos de organización funcional. Tampoco se ha incorporado a los modelos el posible papel funcional de la innervación GABAérgica de los núcleos de salida por las neuronas del globo pálido externo (la que constituiría una tercera vía hacia los núcleos de salida). Tampoco se ha tomado en cuenta la acción moduladora peptidérgica (colecistocinina, encefalinas, endorfinas, substancia P, neuropéptido Y, somatostatina), de la que conocemos poco.

Sin embargo, aunque esquemático y sobresimplificado, el modelo permite entender en términos fisiopatológicos algunos de los trastornos motores asociados a la patología de los ganglios basales. Permite también explicar la acción de los agonistas o antagonistas dopaminérgicos sobre la conducta motora, así como el diseño de experimentos (trasplantes de tejidos dopaminérgicos) tendientes a recuperar parte de la función perdida por la degeneración del sistema dopaminérgico mesencefálico.

Hasta hace pocos años, los ganglios basales eran considerados, por la obscuridad ahí reinante, como el sótano del cerebro. Actualmente ya se ha empezado a iluminar cada vez más esta zona del cerebro, de relevancia en aspectos tanto motores como cognitivos de la conducta.

## Referencias

1. Alexander GE and Crutcher MD (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 13, 266-271.
2. Chevalier G and Deniau JM (1990) Disinhibitions as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci.* 13, 277-280.
3. DeLong MR. (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia. *Trends Neurosci.* 13, 281-285.

## III. Bases moleculares de la clínica neuroendocrinológica

GREGORIO PEREZ-PALACIOS\*  
FERNANDO LARREA\*  
ALFREDO ULLOA-AGUIRRE\*  
ANA ELENA LEMUS\*\*  
MARIA DEL CARMEN CRAVIOTO\*  
GABRIEL MORALI\*\*\*

*Tomando en consideración que la investigación en neuroendocrinología tiene una gran tradición en nuestro país y sobre todo el hecho de que nuestra pequeña comunidad científica ha participado con importantes contribuciones en esta área de las neurociencias contemporáneas, se presentan a continuación algunos tópicos selectos de investigación en neuroendocrinología y biología de la reproducción que muestran utilidad, en nuestros días, de un enfoque integral clínico y aplicativo de esta disciplina médica.*

**CLAVES: Neuroendocrinología, biología de la reproducción, gonadotropinas, prolactina, conducta sexual.**

### SUMMARY

*Taking into consideration that research in the field of neuroendocrinology has had a great tradition in our country which together with the fact that our small scientific community has also significantly contributed in the development of this area of neurosciences, we thought it was of importance to*

\* Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Subirán.

\*\* Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.

\*\*\* División de Neurociencias, Unidad de Investigación Biomédica, IMSS.

*review some topics in neuroendocrine research and reproductive biology that may allow us to see the clinical and applicative frontiers of this biomedical discipline.*

**KEY WORDS: Neuroendocrinology, reproductive biology, gonadotropins, prolactin, sexual behavior.**

### Introducción

El conocimiento de los procesos, tanto bioquímicos como moleculares, que integran al sistema nervioso central y al sistema endocrinológico se ha obtenido casi en su totalidad durante los últimos 100 años. En este siglo, la neuroendocrinología, como un área de investigación independiente tanto en sus aspectos básicos y clínicos, se ha caracterizado por un monumental grado de avance lo que ha contribuido de manera trascendente al desarrollo y establecimiento de esta área particular de la endocrinología contemporánea. Podríamos decir, sin lugar a dudas, que este importante avance en el conocimiento se debe al advenimiento de métodos y técnicas más apropiadas para el estudio y entendimiento de los complejos mecanismos involucrados en el control del sistema endócrino por diversas estructuras del sistema nervioso central. De esta manera, el desarrollo de técnicas inmunocitológicas para la determinación de hormonas en líquidos biológicos y la facilidad de contar con preparaciones hormonales de elevada pureza química como en el caso de las gonadotropinas hipofisarias y de factores hipotalámicos con actividad hipofisiotrófica representan algunos de los ejemplos que han contribuido más significativamente en el establecimiento de la neuroendocrinología.

En la actualidad contamos con una dimensión completamente nueva sobre la comprensión de los mecanismos que regulan la función de la unidad hipotálamo-hipofisaria, así como de aquellos responsables del efecto de las hormonas a nivel de sus respectivos órganos blanco. Este avance no sólo ha beneficiado a la clínica neuroendocrinológica sino también ha permitido establecer de manera más adecuada los mecanismos involucrados en la regulación y control de la función reproductiva en el humano. A este respecto, el considerable avance en el conocimiento de la estructura y heterogeneidad molecular de las hormonas de origen hipofisario (gonadotropinas y prolactina) y de los efectos que las hormonas de origen gonadal (andrógenos, estrógenos y progesterona) tienen sobre ciertas funciones del Sistema Neuroendócrino (regulación de la síntesis y secreción de las gonadotropinas hipofisarias y de la conducta sexual), ofrece en la actualidad contar con mejores alternativas en la prevención, diagnóstico y tratamiento de un número importante de alteraciones neuroendócrinas que afectan la función reproductiva. En esta

revisión se analizarán algunos tópicos selectos de investigación clínica, realizados en el Departamento de Biología de la Reproducción del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", como ejemplos que muestran la importancia del continuo avance y búsqueda del conocimiento y su utilidad real en el campo de la investigación clínico-aplicativa en esta área específica de las Neurociencias.

### Relación estructura-función de la prolactina y las gonadotropinas hipofisarias

La mayoría de las hormonas proteínicas sintetizadas por la porción anterior de la glándula hipofisaria se caracterizan por ser de naturaleza heterogénea, ya que se encuentran constituidas por diferentes especies o formas moleculares.<sup>1-3</sup> Esta propiedad estructural se manifiesta cuando la hormona es analizada en sistemas que permiten la identificación de sus características fisicoquímicas tales como peso molecular y punto isoeléctrico. En la mayoría de los casos, la naturaleza heterogénea de una proteína es secundaria a modificaciones en su estructura que ocurren posteriores a su síntesis y que obedecen a mecanismos tales como glicosilación, fosforilación, oxidación de aminoácidos, etc. Estos procesos de origen postraducional son de suma importancia ya que de ellos dependen parcialmente una serie de propiedades, como son la actividad biológica y vida media circulante, que caracterizan a una hormona.<sup>4</sup>

En neuroendocrinología existen condiciones, como son los síndromes hiperprolactinémicos en mujeres en edad reproductiva, en donde la naturaleza heterogénea de las hormonas proteínicas tiene una relevancia clínica fundamental. Esta condición, por demás frecuente en neuroendocrinología, se caracteriza por la secreción aumentada de la prolactina y alteraciones en la esfera reproductiva secundaria a la pérdida de la función hormonal y gametogénica del ovario. El establecimiento de este tipo de patología, que afecta la secreción de la prolactina, fue gracias al desarrollo de metodología que permitiera identificar a esta hormona como una molécula diferente e independiente de la hormona de crecimiento. Desde el punto de vista molecular, la prolactina está constituida por 199 aminoácidos y tiene un peso de 21.500 Dalton, siendo su síntesis confinada en el cromosoma seis por un gen que contiene 914 pares de bases.<sup>5</sup> La primera evidencia sobre la naturaleza heterogénea de la prolactina se obtuvo del fraccionamiento de muestras de suero en cromatografía por exclusión en *Sephadex G-100*. Estos estudios permitieron identificar tres formas de la prolactina de diferente peso molecular que por sus características de exclusión en columnas de *Sephadex* se les confirió la denominación de prolactinas grande-grande, y prolactinas grande y pequeña

con pesos moleculares de > 100.000 45.000 y 23.000,<sup>1</sup> respectivamente (Figura 1). La prolactina pequeña es la forma molecular más abundante en la circulación (90 %), correspondiendo a las formas de mayor peso (grande-grande y grande) proporciones menores y poco significativas. Los mecanismos responsables de la generación de estas formas moleculares, así como su significado y relevancia biológica en el humano se encuentran todavía en etapas experimentales, sin embargo; estudios recientes permiten establecer la relación inversa que existe entre el peso molecular de la hormona y la expresión de su actividad biológica.<sup>6,7</sup> Esta observación tiene importantes implicaciones en la fisiopatología de ciertas variantes del síndrome hiperprolactinémico. En esta condición clínica el aumento en la tasa de secreción de la prolactina obedece, en la mayoría de los casos, al desarrollo de adenomas hipofisarios representando, como se señaló en párrafos anteriores, una de las causas más comunes de infertilidad femenina. En este síndrome, el componente más importante de la prolactina circulante corresponde a la especie de menor peso molecular y de mayor actividad biológica. Los hallazgos clínicos que acompañan al síndrome hiperprolactinémico, en especial los relacionados a la inhibición de las funciones propias del ovario (amenorrea e infertilidad), son secundarios, muy probablemente, al efecto de la prolactina sobre el recambio y aumento del tono dopaminérgico del hipotálamo inhibiendo directamente, a este nivel, la síntesis y secreción de la neurohormona liberadora de las gonadotropinas hipofisarias<sup>8,9</sup> condicionando de esta manera un cuadro de anovulación crónica de origen hipotálamico. Existen en la clínica, sin embargo, condiciones en donde las concentraciones en suero de la prolactina no correlacionan en todo con la actividad biológica de la hormona. Recientemente nuestro departamento ha descrito un síndrome nuevo caracterizado por la presencia de concentraciones persistentemente elevadas de la prolactina sin las alteraciones descritas a nivel de la esfera reproductiva. El análisis de las diferentes formas de peso molecular de la prolactina en el suero de estas pacientes demostró un patrón heterogéneo de las especies moleculares de la hormona diferente a lo observado en mujeres normales y en pacientes con el diagnóstico de amenorrea-hiperprolactinémica.<sup>10</sup> La prolactina, en estas pacientes, se caracterizó por estar constituida en su mayoría por especies de la hormona de elevado peso molecular con proporciones poco significativas de la prolactina pequeña o biológicamente activa (figura 2). Estudios posteriores alrededor de este síndrome sugieren que la presencia de proporciones elevadas de las formas de alto peso molecular de la prolactina tengan bases genéticas, ya que fue posible identificar su prevalencia familiar, así como su presencia en sangre del cordón umbilical del recién nacido de madres afectadas.<sup>11,12</sup>

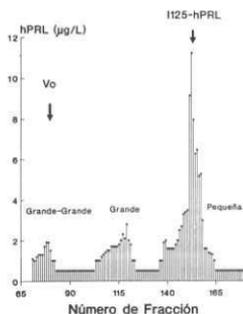


Fig. 1. Perfil de elución por cromatografía en *Sephadex* de la prolactina en suero de una mujer normal. Las formas moleculares de la prolactina se encuentran representadas por las áreas inmunoreactivas. Las flechas indican el volumen vacío de la columna (Vo) y el sitio de elución de la prolactina pequeña marcada con yodo 125 (125-hPRL). Como puede observarse la forma predominante en suero, en condiciones normales, corresponde a la prolactina de bajo peso molecular.

La interesante asociación de hiperprolactinemia y función ovárica normal en este síndrome, plantea la posibilidad de que la prolactina circulante en estas mujeres sea biológicamente inactiva en su capacidad de modificar el tono dopaminérgico a nivel hipotalámico y por lo tanto de alterar la tasa de síntesis y secreción de las gonadotropinas hipofisarias.<sup>13</sup>

Otro de los aspectos relevantes en endocrinología reproductiva lo representa el tratamiento de pacientes normo-

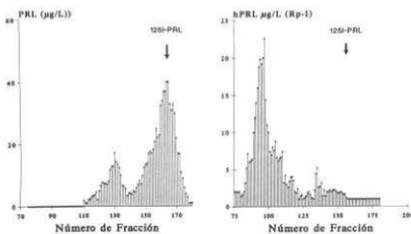


Fig. 2. Perfiles cromatográficos de la prolactina humana en una mujer hiperprolactinémica y arresto de la función ovárica (panel izquierdo) y una mujer con hiperprolactinemia ovulatoria (panel derecho). El aumento considerable de las proporciones de las formas de elevado peso molecular se observan en mujeres hiperprolactinémicas sin alteraciones de la función del eje hipotálamo-hipofisis-ovario.

prolactinémicas con diagnóstico de infertilidad de causas neuroendócrinas. Existe gran variedad de esquemas hormonales utilizados para la inducción del fenómeno ovulatorio en mujeres infértiles, sin embargo, el objetivo a cumplir, con estos tratamientos, es la inducción de un ciclo ovárico "lo más normal posible" tratando de iniciar la maduración de un sólo folículo dominante previniendo de esta manera los fenómenos de hiperestimulación ovárica y embarazos múltiples. A este respecto, y debido a la observación de que la hormona folículo estimulante (FSH) tiene la propiedad de incrementar la tasa de reclutamiento de los folículos ováricos estimulando su desarrollo y crecimiento a estadios prevulatorios, el estudio de la estructura y propiedades biológicas de la FSH es de fundamental importancia en reproducción humana. Es interesante mencionar la existencia de un amplio espectro de preparaciones hormonales a base de gonadotropinas las cuales son utilizadas en la clínica para la inducción de ovulación. Estos preparados, que generalmente consisten en mezclas de ambas gonadotropinas obtenidas de orina de mujeres posmenopáusicas, presentan diferencias importantes sobre todo en relación a sus propiedades fisicoquímicas (punto isoeléctrico) y de actividad biológica.<sup>14</sup> A este respecto, y con la finalidad de ampliar nuestro conocimiento sobre los mecanismos que controlan el fenómeno de la ovulación y en especial de los procesos relacionados con la maduración folicular, nuestro departamento ha realizado durante los últimos años una serie de estudios tendientes a establecer las bases estructurales así como, el significado biológico y control hormonal de la presencia de varias formas moleculares de la FSH tanto en el humano como en otras especies de mamíferos.<sup>15,16</sup> En la figura 3 se muestra el perfil de separación de las diferentes formas moleculares de la FSH de la hipófisis de la rata por medio de su análisis en un sistema de cromatofoco en columna. Como puede observarse, la identificación de la FSH a lo largo del gradiente de pH se realizó utilizando anticuerpos que reconocen específicamente a la FSH; radioinmunoanálisis, así como de receptores específicos; radioreceptoranálisis. La presencia de picos de actividad inmuno-biológica de la FSH, en este sistema de análisis, indica claramente su naturaleza heterogénea así como algunas de sus características biológicas. Estas áreas de actividad (inmuno-biológica) presentes en la porción básica del gel (puntos isoeléctricos 7.4-6.08) son muy similares entre ambas, sin embargo, a medida que el punto isoeléctrico de las variantes de carga de la FSH va disminuyendo (puntos isoeléctricos 5.1-4.4) existe una clara desproporción entre la actividad inmunológica vs biológica de la hormona. Estas observaciones indican que dependiendo de la carga neta de cada una de las formas moleculares de la FSH corresponde una actividad biológica (unión a receptor) e inmunológica (unión al anticuerpo) determinada. Estudios adicionales demostraron la importante participación de los

procesos de glicosilación de la FSH y su posible regulación por factores hormonales de origen gonadal e hipotalámico como responsables de las proporción y número de las diferentes isohormonas.<sup>17</sup> Estos estudios sugieren que la glándula hipofisaria secreta a la FSH en una determinada forma molecular de acuerdo a los requerimientos fisiológicos con la finalidad de llevar a cabo efectos biológicos específicos sobre los procesos de desarrollo y maduración folicular a nivel del ovario. Con el objeto de extender estas observaciones a la especie humana, nuestro departamento ha estado interesado en caracterizar la estructura heterogénea de la FSH a partir de una poza de hipófisis humanas. En la figura 4 se puede apreciar como la separación de un extracto de glándulas hipofisarias humanas por técnicas de cromatoflujo resulta en la identificación de múltiples áreas de actividad correspondiendo a la FSH, similares a las observadas en mamíferos inferiores. La caracterización de cada una de estas variantes de la hormona demostró que a medida que aumentan las cargas negativas de la hormona (mayor acidez) disminuye la actividad tanto en su capacidad de unión a receptores como de expresar un efecto biológico específico (aromatización *in vitro*). Experimentos *in vivo* demostraron que las formas moleculares de la FSH con puntos isoeléctricos menores, a diferencia de las formas básicas, tienen una vida media mayor muy probablemente relacionada al contenido de ácido siálico en la estructura de la hormona.<sup>18</sup> Estos estudios sugieren la amplia plasticidad en la capacidad biosintética de los gonadotropos hipofisarios para proporcionar moléculas específicas de la FSH con actividades biológicas determinadas que podrían incluirse, en un futuro, en los esquemas terapéuticos para el tratamiento sistemático de la infertilidad femenina de origen neuroendocrino.

#### Estudios sobre los efectos de las hormonas esteroideas a nivel del sistema nervioso central y sus posibles aplicaciones en endocrinología reproductiva

En los últimos años nuestro departamento ha contribuido de manera sustancial en el estudio de los efectos periféricos de las hormonas esteroideas tanto naturales como sintéticas. A nivel del sistema nervioso central, el análisis de los patrones de conducta sexual masculina en roedores representan un modelo experimental adecuado para la evaluación, a este nivel, de las actividades de diferentes tipos de hormonas esteroideas. A este respecto, nuestro grupo hace algunos años propuso la importancia de los procesos de aromatización y 5 $\alpha$ -reducción de andrógenos como la testosterona para la inducción, en el animal castrado, de la conducta sexual masculina.<sup>19-21</sup> Utilizando este mismo modelo experimental nuestro departamento ha descrito y caracterizado el mecanismo de acción y efectos biológicos de diferentes hormonas esteroideas sintéticas. A este respecto, el análisis de la noretisterona (NET), una progestina

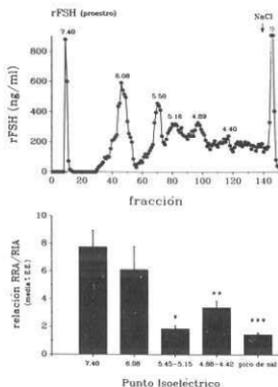


Fig. 3. Patrón de distribución por cromatoflujo de la FSH hipofisaria de ratas hembras decapitadas en la mañana del día del proestro. Los valores sobre cada pico de inmunoadicividad representan los puntos isoeléctricos. La flecha indica la adición de 1 M de NaCl a la columna (panel superior). Relación de las actividades por radio receptor y radioinmunoanálisis de las diferentes isohormonas identificadas por cromatoflujo. Observe como estas relaciones disminuyen conforme al aumento de las cargas negativas de las moléculas de la FSH (panel inferior).

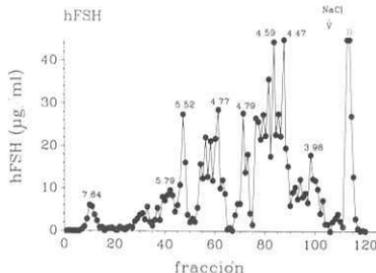


Fig. 4. Patrón de distribución por cromatoflujo de la FSH obtenida de hipófisis humanas. Los puntos isoeléctricos de cada isohormona se encuentran señalados numéricamente sobre cada pico de inmunoadicividad.

sintética de amplio uso en el control de la fertilidad en el humano, demostró su habilidad para restaurar la actividad sexual masculina de manera similar a la obtenida con testosterona.<sup>22</sup> Estos resultados apoyaron evidencias previas sobre las propiedades androgénicas propias de la molécula de la NET y corroboraron la capacidad, de esta progestina, para inducir efectos estrogénicos<sup>23</sup> al través de su biotransformación a sus correspondientes metabolitos tetrahidro reducidos (Figura 5).<sup>24,25</sup>

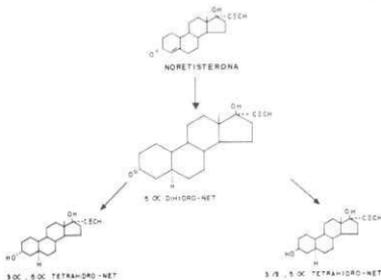


Fig. 5. Biotransformación de la noretisterona a sus respectivos 5  $\alpha$ ; 3, 5  $\alpha$ ; y 3 $\beta$ , 5  $\alpha$  metabolitos reducidos en el anillo A, correspondiendo a la 5  $\alpha$  dihidro-noretisterona y la 3 $\beta$ , 5  $\alpha$  tetrahidro-noretisterona las actividades androgénicas y estrogénicas de la progestina sintética, respectivamente.

Recientemente nuestro grupo ha tenido la oportunidad de estudiar un derivado sintético de la 19-nor testosterona; la 7  $\alpha$ -metil, 19-nor testosterona, la cual por impedimentos estéricos no puede sufrir modificaciones en el anillo A de su molécula (5  $\alpha$ -reducción o aromatización). Este compuesto tiene potentes efectos antagonizadores acompañándose de la supresión del proceso de la espermatogénesis. La evaluación de este compuesto no aromatizable a nivel del sistema nervioso central sobre la conducta sexual, ha demostrado su capacidad y potencia androgénica significativamente mayor que la obtenida con la testosterona, para la inducción de conducta en términos de monta, intromisión y eyaculación. Estos resultados no únicamente ofrecen nuevas perspectivas en el establecimiento y estudio de mecanismos adicionales, a los clásicamente descritos, en regulación hormonal de la conducta sexual sino también contribuyen, de manera importante, en el diseño de nuevos agentes hormonales para su uso potencial en el humano.

## Conclusión

La investigación básica y clínica en neuroendocrinología y reproducción humana representa áreas de importancia prioritaria sobre todo en el contexto de salud reproductiva que implica la habilidad de inducir, controlar y disfrutar del proceso reproductivo y ante todo de asegurar la sobrevivencia del género humano al través del avance científico para alcanzar un estado de completo bienestar físico y mental.

## Agradecimientos

Los estudios efectuados por los autores fueron financiados por subsidios para

la investigación proporcionados por: The Rockefeller Foundation (New York), The WHO Special Programme on Human Reproduction (Geneva), The Population Council (New York) y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (México D.F.). Los autores agradecen al NIDDK y al National Hormone and Pituitary Program de los Estados Unidos de Norteamérica por algunos de los reactivos utilizados en nuestros estudios.

## Referencias

- Suh HK, Frantz AG. Size heterogeneity of human prolactin in plasma and pituitary extracts. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 928-935.
- Guyda HJ. Heterogeneity of human growth hormone and prolactin secreted *in vitro*: immunassay and radioreceptor assay correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 41: 953-967.
- Chappel SC. The presence of two species of folliclestimulating hormone within hamster anterior pituitary gland as disclosed by concanavalin A chromatography. *Endocrinology* 1981; 109: 935-942.
- Ulloa-Aguirre A, Espinoza R, Damian-Matsumura P, Chappel SC. Immunological and biological potencies of the different molecular species of gonadotropins. *Hum Reprod* 1988; 3: 491-501.
- Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981; 212: 813-816.
- Farkouh G, Parker MG, Frantz HG. Large molecular size prolactin with reduced receptor activity in human serum: high proportion in basal state and reduction after thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 1026-1032.
- Garnier PE, Aubert ML, Kaplan SL, Grumbach MM. Heterogeneity of pituitary and plasma prolactin in man: decreased affinity of "big" prolactin in a radioreceptor assay and evidence for its secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 1271-1281.
- Ho KY, Smythe GA, Lazarus L. Enhanced hypothalamic dopaminergic inhibition of LH, TSH, and GH release in patients with pathological hyperprolactinemia. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 108: 289-296.
- Quigley ME, Judd SJ, Gilliland GB, Yen SSC. Effects of a dopamine antagonist on the release of gonadotropin and prolactin in normal women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 718-720.
- Larrea F, Villanueva C, Cravioto MC, Escorza A, Del Real O. Further evidence that big, big prolactin is preferentially secreted in women with hyperprolactinemia and normal ovarian function. *Fert Steril* 1985; 44: 25-30.
- Larrea F, Escorza A, Granados J y col. Familial occurrence of big, big prolactin as the predominant immunoreactive human prolactin species in blood. *Fert Steril* 1987; 47: 956-963.
- Larrea F, Escorza A, Valero A, Hernández L, Cravioto MC, Diaz-Sánchez V. Heterogeneity of serum prolactin through-

out the menstrual cycle and pregnancy in hyperprolactinemic women with normal ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab.*

13. Larrea F, Escorza A, Valencia X, Méndez I, Schiavon R, Forsbach G. Evidence for reduced dopaminergic inhibition of thyrotropin release in hyperprolactinemic ovulatory women. *Rev Clin Invest en prensa* 1991.
14. Harlin J, Khan SA, Diczfaluzy E. Molecular composition of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in commercial gonadotropin preparations. *Fert Steril* 1986; 46: 1055-1061.
15. Chappel SC, Ulloa-Aguirre A, Coutifaris C. Biosynthesis and secretion of follicle stimulating hormone. *Endocrine Rev* 1983; 4: 179-211.
16. Ulloa-Aguirre A, Mejía JJ, Domínguez R, Guevara-Aguirre J, Díaz-Sánchez V, Larrea F. Microheterogeneity of anterior pituitary FSH in the male rat: isoelectric focusing pattern throughout sexual maturation. *J Endocrinol* 1986; 110: 539-549.
17. Ulloa-Aguirre A, Torra E, Domínguez R, Scherpbier R, Larrea F. Effects of oestradiol and LHRH upon the two fractions of pituitary follicle-stimulating hormone separated by concanavalin A-chromatography. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 110: 475-482.
18. Ulloa-Aguirre A, Cravioto A, Damian-Matsumura P, Jiménez M, Zambrano E, Díaz-Sánchez V. Biological characterization of the naturally occurring analogs of intrapituitary human follicle-stimulating hormone. *Human Reprod en prensa* 1991.
19. Beyer C, Larsson K, Pérez-Palacios G, Morali G. Androgen structure and male sexual behavior in the castrated rat. *Horm Behav* 1983; 4: 99-108.
20. Beyer C, Morali G, Naftolin F, Larsson K, Pérez-Palacios G. Effect of some antiestrogens and aromatase inhibitors on androgen induced sexual behavior in castrated male rats. *Horm Behav* 1976; 7: 353-363.
21. Pérez-Palacios G, Larsson K, Beyer C. Biological significance of the metabolism of androgens in the central nervous system. *J Steroid Biochem* 1975; 6: 999-1006.
22. Morali G, Lemus AE, Oropeza MV, García GA, Pérez-Palacios G. Induction of male sexual behavior by norethisterone: role of its A-ring reduced metabolites. *Pharm Biochem Behav* 1990; 37: 477-484.
23. Larrea F, Moctezuma O, Pérez-Palacios G. Estrogen-like effects of norethisterone on the hypothalamic-pituitary unit of ovariectomized rats. *J Steroid Biochem* 1984; 20: 841-847.
24. Garza-Flores J, Vilchis F, García GA, Menjivar M, Pérez-Palacios G. A-ring reduction enhances the antigonadotropic potency of norethisterone. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 112: 278-283.
25. Vilchis F, Chávez B, Pérez AE, García GA, Angeles A, Pérez-Palacios G. Evidence that a non-aromatizable metabolite of norethisterone induces estrogen dependent pituitary progesterin receptors. *J Steroid Biochem* 1986; 24: 525-531.

## IV. La epilepsia: de los modelos experimentales a la práctica clínica

AUGUSTO FERNANDEZ GUARDIOLA\*

### Introducción

La práctica clínica de la epilepsia tiene más de 2500 años de antigüedad, mientras que los modelos experimentales de epilepsia que de ella se derivaron, apenas tienen 150 años, y algunos de ellos, los más completos y que mejor reproducen el fenómeno epiléptico, son muy recientes. Por ello es más prudente hablar de los diferentes tipos de epilepsia y buscar cuales son los modelos experimentales que contribuyan mejor a explicar sus diversos mecanismos. Desde luego hay que señalar que antes de la aparición de los estudios neuropatológicos cerebrales y de los modelos experimentales, la epilepsia clínica estaba invadida por ideas de lo más peregrino y mágico sobre su etiología, que iban desde suponer una causa externa, divina o infernal, hasta influencias climatológicas y astrales, o de otros órganos corporales diferentes del cerebro.

Los modelos experimentales de epilepsia son muy numerosos y más variados que los síndromes epilépticos. Muchos de ellos surgieron al azar, sobre todo los derivados de la aplicación sistémica de fármacos, al encontrar, por ejemplo, que la estircnina, el pentilene tetrazol y la penicilina, en dosis altas producían crisis convulsivas generalizadas.

Para el propósito de este trabajo clasificaremos los síndromes epilépticos en una forma simplificada y veremos cuales son algunos de los modelos experimentales o que aparecen espontáneamente en ciertos animales, que mejor replican un síndrome dado. Haremos hincapié en cinco de estos modelos, por considerarlos óptimos (facilidad de aplicación, bajo costo, reproducibilidad, semejanza con algún síndrome clínico y cierta seguridad en el conocimiento de su mecanismo de acción): ellos son: la aplicación tópicamente de cobalto, la aplicación tópicamente de penicilina, la estimulación eléctrica subcortical y cortical. La activación progresiva del Sistema Límbico y las relaciones Sueño-Epilepsia.

### Síndromes epilépticos susceptibles de modelaje

*Crisis simples parciales agudas:* Penicilina focal, Estircnina, Bicuculina, Estimulación eléctrica aguda, Síndrome de abstinencia al GABA (SAG).

\* Académico titular

*Crisis simples parciales crónicas:* Hidróxido de Alúmina, Polvo de Cobalto u otros metales. Lesión por congelación.

*Crisis parciales de sintomatología compleja, (Epilepsia Psicomotora, Epilepsia del lóbulo temporal):* Activación progresiva por estimulación repetida eléctrica o química de baja intensidad (Kindling) en el Sistema Límbico. Ácido Kálcico o Crema de Alúmina en el mismo Sistema. Carreras sin propósito y crisis convulsivas en perros alimentados con harina blanqueada con tricloruro de Nitrógeno.

*Crisis generalizadas tónico-clónicas (Grand Mal):* Electrochoque máximo, Pentileneletrazol sistémico. Bicuculina sistémica, Penicilina sistémica en grandes dosis. Síndrome de abstinencia al alcohol y opiáceos. Naloxona IV en dosis altas.

*Modelos genéticos de crisis generalizadas tónico-clónicas:* Baboon fotosensible Papio papio. Crisis audiogénicas en roedores. Gerbil mongólico.

*Crisis generalizadas con "ausencias" (Petit Mal):* Estimulación eléctrica de baja frecuencia de los núcleos intralaminares del tálamo. Focos corticales bilaterales (estrógenos, penicilina etc.). Gamma hydroxy-butarato. Opioides intraventriculares.

*Crisis febriles de la infancia:* Convulsiones hipertérmicas en la rata.<sup>2</sup>

Los síndromes clínicos epilépticos tienen en común los ataques o crisis, que aparecen en forma súbita y espontánea, generalmente sin que nada advierta al paciente de su proximidad (a excepción de las llamadas "auras, fenómenos perceptuales de las esferas sensorial, motora y vegetativa, que en realidad expresan el comienzo de la activación paroxística de un conjunto neuronal). Los modelos experimentales de epilepsia no suelen cumplir con la característica de espontaneidad. Son producidos por el experimentador y la mayoría de ellos, no son duraderos, es decir, no inducen un estado de aumento prolongado de la excitabilidad, sobre el que puedan presentarse crisis espontáneas. El procedimiento que más se acerca a la inducción de un estado permanente epiléptico es el de la activación progresiva del sistema límbico, con estímulos repetidos de baja intensidad o "Kindling".

En 1960 Kopeloff reportó que el implante de cobalto puro en la corteza cerebral del ratón daba lugar a convulsiones. Esta técnica fue utilizada por Dow y col.<sup>3</sup> quienes produjeron actividad epiléptica focal en la rata. Para ello colocaron una cantidad (30 mg) de polvo de Cobalto (malla 200) en una zona restringida de unos cuantos milímetros sobre el área motora. Esto resultaba en un modelo de crisis parciales crónicas, que resultó de utilidad para observar el efecto de la estimulación del cerebro sobre este modelo de epilepsia experimental. (Figura 1).

Un método que podríamos llamar de "concurcencia" entre un procedimiento de epileptización y funciones cerebrales provocadas (Potenciales Relacionados con Eventos) o espon-

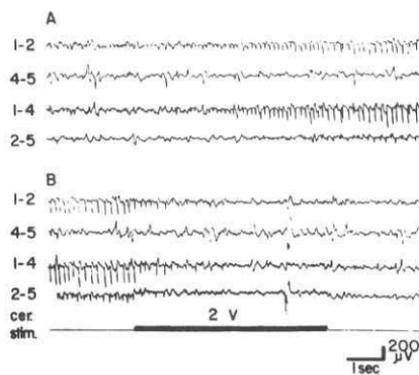


Fig. 1. Inhibición cerebelar de una crisis electrocortical inducida por la inyección intraperitoneal de meginide en la rata # 57. 10 días después de la aplicación del polvo de cobalto en el área frontal derecha. Estimulación eléctrica de los lóbulos V-VI (clumen-declive). A y B muestran un registro continuo. Nota: la crisis está localizada en el foco en espejo.

Tomada del artículo: "The influence of the Cerebellum on Experimental Epilepsy", Robert S. Dow, M.D., Augusto Fernández-Guardiola, M.D. and Ermanno Manni, M.D. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 114:383-398, 1962.

táneas (somnia y sueño en sus diferentes etapas o fases), nos ha sido de gran utilidad para establecer, por un lado la naturaleza y el lugar de la acción de algunos convulsivantes y por el otro, el efecto de diversos estados cerebrales sobre la propagación o inhibición de la actividad convulsiva. De este modo se logró analizar topográficamente el efecto de Pentileneletrazol, al observar los cambios en los potenciales evocados visuales y auditivos, corticales y subcorticales, en estos experimentos registramos las respuestas sensoriales en las vías específicas e inespecíficas (Formación Reticular Mesencefálica, FRM). En el período preconvulsivo, la activación lenta con Metrazol (dosis repetidas de 10 mg, IV) hace más notables los potenciales evocados en ambas vías, los cuales crecen a expensas de los componentes secundarios (N2, P2) y muestran tendencia a hacerse repetitivos (Figuras 2 y 3). El aumento máximo por activación es alcanzado rápidamente en las vías específicas (cuernos geniculados del tálamo, áreas corticales visual y auditiva) y se mantiene a un mismo nivel a pesar de que se incremente la dosis de Pentileneletrazol. Por lo contrario, durante el período de activación, los potenciales evocados recogidos en la FRM, crecen progresivamente hasta

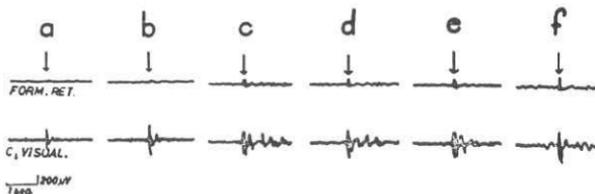


Fig. 2. Registro de potenciales evocados durante el periodo preconvulsivo. A. control. B, C, D, E, F, efecto de activación con Metrazol (10 mg/120 seg). F, es el último registro antes de la descarga convulsiva. Cada flecha marca la aplicación de un estímulo luminoso.

Tomada del artículo: "Activación por metrazol de los potenciales evocados en las vías sensoriales específica e inespecífica. Augusto Fernández-Guardiola, Enrique Roldán R. y Carlos Guzmán F. Bol. Inst. Est. Med. Biol. Méx. Vol. 15, 1957.

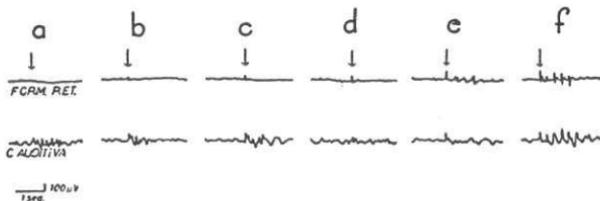


Fig. 3. Registro de potenciales evocados durante el periodo preconvulsivo. Descripción como en la figura 2. Las flechas indican en este caso estímulos auditivos. Tomada del artículo: "Activación por metrazol de los potenciales evocados en las vías sensoriales específica e inespecífica. Augusto Fernández-Guardiola, Enrique Roldán R. y Carlos Guzmán F. Bol. Inst. Est. Med. Biol. Méx. Vol. 15, 1957.

la aparición de la actividad convulsiva tónico-clónica. Esta se presenta siempre a partir de un estímulo sensorial. Durante el periodo post-crítico aparece una actividad rápida de bajo voltaje en la FRM, que hemos propuesto como un posible mecanismo inhibitorio de la actividad convulsiva, a través de una intensa desincronización, que competiría con la hipersincronía que representa la fase tónica de la crisis. Este modelo de activación metrazólica y potenciales evocados es un ejemplo de la utilidad de la modificación controlada de la actividad cerebral en el curso de ensayo de un modelo de epilepsia experimental.

Para comprobar esta hipótesis de la "desincronización anticonvulsiva" de origen subcortical se estimuló la FRM con trenes de alta frecuencia, que producen la "reacción de despertar electroencefalográfica" y se observó que se podía disminuir y hasta inhibir la posdescarga tónico-clónica, tanto metrazólica como por electrochoque.<sup>5</sup> (Figura 4).

Preocupados por dilucidar cuales son los cambios de actividad en diversos grupos cerebrales (incluyendo el cerebelo) registramos muchos periodos postcríticos de diversos modelos de epilepsia experimental. Al realizar esto en animales preparados por el registro del sueño nos sorprendió el ver aparecer los signos poligráficos del sueño MOR (Movimientos rápidos

de los ojos), justo en el momento de finalizar la fase clónica.<sup>6</sup> Principalmente los movimientos oculares rápidos y la pérdida del tono de los músculos antigravitatorios, fueron notables. Como ya desde el final de la fase clónica, los periodos crecientes entre las ondas, coinciden con actividad rápida subcortical que culmina con los signos de sueño MOR, era lógico suponer que esta fase del sueño tiene una propiedad "anticonvulsiva". Por otra parte, esta hipótesis tenía un fuerte apoyo en la clínica, donde numerosos trabajos habían demostrado que en los pacientes con crisis nocturnas, los grafelementos paroxísticos se ven facilitados en la fase llamada de Ondas Lentas y deprimidos o inhibidos durante la fase MOR.<sup>7</sup>

Otra forma de utilizar un modelo de epilepsia experimental en situaciones cerebrales específicas cuya integración es bastante conocida, es el de aplicar el modelo durante diferentes etapas del ciclo sueño-vigilia de un animal. Tal procedimiento fue llevado a cabo por Calvo y col.<sup>8</sup> utilizando el modelo de Kindling amigdalino desarrollado por Goddard y col.<sup>9</sup> En este trabajo se estimuló diariamente la amígdala del lóbulo temporal con un "tren" de pulsos rectangulares, de muy baja intensidad, durante un segundo. Esta estimulación, que los primeros días produce una respuesta mínima de la musculatura

facial ipsilateral, acaba, después de unos 20 días en promedio, desencadenando crisis convulsivas generalizadas. Calvo llevó a cabo el procedimiento de "kindling" en dos grupos de animales (gatos). Unos fueron estimulados durante la vigilia atenta y otros durante el sueño paradójico o MOR. Encontró que los animales estimulados durante el sueño MOR, particularmente durante las salvas de puntas ponto-geniculo-occipitales (PGO), mostraban un retardo significativo, tanto en la evolución de las fases conductuales, como en la aparición de las crisis convulsivas generalizadas. Estos trabajos muestran una influencia inhibitoria del sueño REM sobre el desarrollo del "kindling" amigdalino. La estimulación eléctrica del *locus coeruleus* o de su vecindad o de su vía ascendente puede inhibir la aparición de actividad epiléptica cortical Libet y col.<sup>10</sup> Esto es de interés pues la participación de este núcleo bulbar en los mecanismos de integración del sueño MOR se ha comprobado ampliamente. Por otra parte, existe un decremento de norepinefrina en el transcurso del "kindling". Por lo tanto, uno de los factores que intervienen en la influencia inhibitoria del MOR sobre las crisis epilépticas puede ser atribuida a la acción catecolaminérgica sobre la amígdala del lóbulo temporal y otras estructuras que se activan en el proceso.

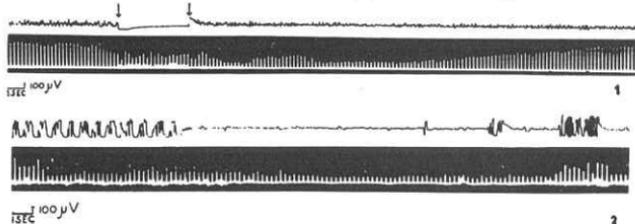


Fig. 4, No. 1 - Efecto de la estimulación en la formación reticular mesencefálica ventral sobre el electrocorticograma y el reflejo monosináptico espinal. Las flechas indican la estimulación (3 volts, 300 cps, 1 msec). Trazo de arriba: electrocorticograma bipolar de la región frontal. Trazo de abajo: registro de osciloscopio del reflejo monosináptico espinal. Gato sin anestesiarse y curarizado.

No. 2 - Registro de la fase final de la crisis inducida por Metrazol. Arriba (derivaciones frontales): muestra el fin de la fase clónica y el inicio del "silencio eléctrico". Abajo: registro que corresponde al reflejo monosináptico espinal. Este se muestra irregular durante la fase clónica y se deprime notablemente durante los periodos de silencio del electrocorticograma.

Tomada del artículo: "Inhibition of Convulsive Activity by the Reticular Formation". Augusto Fernández-Guardiola, M. Alcaraz V. y C. Guzmán F. Acta Neurol. Latinoamer. 7:30, 1961.

El "kindling" ya establecido va precedido, en la etapa previa de desarrollo, de un aumento de la excitabilidad de las neuronas directamente estimuladas periódicamente. Esto se conoce como Potenciación a largo término (LTP). Si bien este fenómeno no es permanente, si es cierto que está presente siempre durante la instalación del "kindling" a partir de las primeras estimulaciones. La naturaleza de la LTP ha sido ampliamente estudiada, sobre todo en la preparación *in vitro* de rebandas de hipocampo de animales que habían estado sometidos al "kindling", parece ser que los receptores a los

aminoácidos excitadores, especialmente los del tipo NMDA, muestran un aumento en su número y afinidad, que explicaría por lo menos la LTP. Sin embargo existen datos que contradicen que esto suceda en los casos de crisis parciales de sintomatología compleja en humanos.

En nuestro laboratorio encontramos que la potenciación postetánica repetida de reflejos de la médula espinal se acumula y se convierte en LTP la cual se facilita notablemente por la naloxona (antagonista de los opioides exógenos y endógenos).<sup>11</sup> Esto nos llevó a la hipótesis de un posible papel de los opioides endógenos en el "kindling" amigdalino puede facilitarse por la administración de antagonistas de los opioides, particularmente por la naloxona.<sup>12</sup> Por lo tanto la pregunta lógica era ¿Jugarán algún papel los opioides endógenos en el desarrollo y mantenimiento de "kindling"? Para contestarla realizamos experimentos de "kindling" en la rata, midiendo el contenido de Leu- y Met encefalina en las diversas etapas del proceso. Encontramos que la Leu-encefalina aumenta progresivamente durante el proceso pero que la Met-encefalina lo hace solamente al presentarse las crisis convulsivas generalizadas, al final del mismo. Queda por dilucidar si este aumento de los péptidos opioides endógenos se debe a un esfuerzo de

inhibición compensatoria o son la causa misma de la hiperexcitabilidad. Tanto los experimentos con naloxona que facilita el "kindling", como las lesiones de la *sria terminalis* (vías encefalínofugas de la amígdala) que también lo facilitan nos han hecho pensar más bien en la acción inhibitoria o depresora de las encefalinas sobre las crisis convulsivas, ya que, además, está bien documentado que el silencio eléctrico post-ictal se debe a una acción encefalinérgica.

Como ya dijimos, los aminoácidos excitadores, particularmente el NMDA parecen participar también en el proceso de

facilitación de la LTP y de las convulsiones.

Al parecer no es solamente el NMDA el que puede facilitar las crisis, recientemente Hosford y col,<sup>14</sup> trabajando en el hipocampo de sujetos humanos epilépticos, con técnicas de autoradiografía, encontraron un aumento del 100 % en el "binding" al *alfa*-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato (AMPA) del receptor ASQ sensible al quisqualato, por lo contrario encontraron un decremento del "binding" de los receptores al NMDA. Hosford interpreta esta reducción como una regulación homeostática de la hiperexcitabilidad de las neuronas que rodean al "foco" epiléptico.

Como quiera que sea, en modelos experimentales de epilepsia, sobre todo en el "kindling" se siguen encontrando aumentos tanto del número como de la afinidad de los receptores al NMDA.

Estos resultados de la exploración de los cambios en los péptidos opioides (endorfinas) y de los excitadores (NMDA, AMPA) en los estados de hiperexcitabilidad paroxística, proporcionarán seguramente en un futuro próximo nuevos medicamentos anticonvulsivantes.

## Referencias

1. Fisher RS. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev* 1989; 14: 245.
2. Morimoto T, Nagao H, Sano N, Takahashi M y Matsuda H. Electroencephalographic study of rat hyperthermic seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 289.
3. Dow RS, Fernández-Guardiola A y Manni E. The production of Cobalt experimental epilepsy in the rat. *Electroencephalog clin Neurophysiol* 1962; 14: 399.
4. Fernández-Guardiola A, Roldán E y Guzmán-Flores C. Activación por Metrazol de los potenciales evocados sensoriales en las vías específicas e inespecíficas. *Bol Inst Estud Méd Biol (Méx)*. 1957; 25: 37.
5. Fernández-Guardiola A, Alcaraz M y Guzmán-Flores C. Inhibition of Convulsive Activity by the Reticular Formation. *Acta Neurol. Latinoamer*. 1961; 7: 30.
6. Fernández-Guardiola A y Ayala F. Red nucleus fast activity and signs of paradoxical sleep appearing during the extinction of experimental seizures. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol*. 1971; 30: 547.
7. Cadilhac J y Passouant P. Influence of various phases of night sleep in the epileptic discharges in man. *Electroencephalog Clin. Neurophysiol*. 1964; 17: 441.
8. Calvo JM, Alvarado R, Briones R, Paz C y Fernández-Guardiola A. Amygdaloid Kindling during rapid eye movement (REM) sleep in cats. *Neurosci Lett* 1982; 29: 255.
9. Goddard GV, McIntyre DC y Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exper Neurol* 1969; 25: 295.
10. Libet B, Gleason CA, Wright EW y Feinstein B. Suppression of an epileptiform type of electrocortical activity in the rat

by stimulation in the vicinity of *locus coeruleus*. *Epilepsia* 1977; 18: 451.

11. Fernández-Guardiola A, Calvo JM, Barragán LA, Alvarado R y Condés-Lara M. Kindling in the spinal cord: Differential effects on mono and polysynaptic reflexes and its modification by atropine and naloxone. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol*. 1982; Suppl. 36: 257.
12. Hardy C, Panksepp J, Rossi J III y Zolovick AJ. Naloxone facilitates amygdaloid kindling in rats. *Brain Res* 1980; 194: 293.
13. Vindrola O, Briones R, Asai M y Fernández-Guardiola A. Brain content of Leu-and Met 5- Enkephalin changes independently during the development of kindling in the rat. *Neurosci. Lett*. 1981; 26: 125.
14. Hosford DA, Crain BJ, Cao Z, Bonhaus DW, Friedman AH, Okazaki MM, Nadler JV y McNamara JO. Increased AMPA-sensitive Quisqualate receptor binding in epileptic human hippocampus. *J. Neurosci*. 1991; 11: 428.

## V. Conceptos actuales en la Psiquiatría biológica

JUAN RAMON DE LA FUENTE\*

Debo empezar por señalar que es la primera vez que escribo sobre "psiquiatría biológica" como tal. Siempre rehuí la idea, porque el hacerlo implicaría de alguna manera aceptar que puede haber otros tipos de psiquiatría; o en el mejor de los casos, que calificar así a la psiquiatría no fuera algo, a todas luces, reiterativo.

Sin embargo, la confusión que todavía existe en algunos medios académicos sobre lo que realmente es la psiquiatría como especialidad médica, me convenció de dejar el título tal y como apareció en el programa de la Academia y aprovechar la ocasión para tratar de aclarar, justamente, algunos de esos conceptos.

¿Puede pensarse realmente que la psiquiatría y los trastornos psiquiátricos no tienen sus raíces en la biología? Partamos de un principio evolutivo, que es uno de los argumentos centrales de la biología moderna. Si aceptamos que el cerebro es el órgano de las funciones mentales, tenemos que aceptar que ha sido el proceso selectivo de la evolución el que ha permitido el desarrollo de tales funciones. Lo mismo la percepción que el aprendizaje; la memoria, las emociones, la comunicación, el lenguaje o los pensamientos. Así, nuestra capacidad de sentir, de aprender, de reconocer, de recordar, de ser conscientes, de hablar y de razonar, depende de ese maravilloso cerebro humano cuya misteriosa complejidad es

\* Académico numerario, Director de la Facultad de Medicina, UNAM.

resultado de un genotipo finito.<sup>1</sup>

Una proporción estimable de los cerca de tres mil millones de nucleótidos que constituyen el genoma humano son responsables de nuestra programación cerebral. Son responsables de nuestra sensibilidad a estímulos externos y de nuestras formas de responder a ellos. Son los que determinan no solamente el crecimiento y el desarrollo cerebral, sino también, y que sobre todo, las diferencias individuales. Constituyen el código maestro que orienta y establece los límites de la maduración de nuestras células cerebrales y de sus conexiones sinápticas.<sup>2</sup>

Aunque nuestros conocimientos sobre la fisiología cerebral son aun limitados, nuestro entendimiento de como funciona el cerebro está progresando en forma importante. Sabemos en buena medida cual es la estructura y como se comunican las células cerebrales; pero apenas estamos en proceso de desarrollar esquemas conceptuales adecuados, aplicables experimentalmente a los sistemas complejos de integración y coordinación celular cerebral. Nuestra hipótesis en relación a como se almacenan las memorias y pueden retenerse durante décadas, o como puede codificarse y traducirse el lenguaje, y, ya no digamos como se generan nuestros pensamientos, son aun muy rudimentarias. Sin embargo, de alguna manera aceptamos que todo esto ocurre en nuestro cerebro.<sup>3</sup>

Por otro lado sabemos que, a excepción de los gemelos monocigotos, no hay dos genotipos que sean iguales; y hay razones para creer que el desarrollo epigenético del cerebro, es decir, el resultado de la interacción del genotipo con el ambiente, varía de manera importante entre los individuos, lo que permite que haya un gran número de posibles diferencias individuales en muchas de las funciones cerebrales. Los seres humanos aprendemos las cosas en forma diferente; las percibimos de manera diferente y pensamos diferente, porque nuestros cerebros tuvieron un proceso de desarrollo diferente, como resultado de genotipos diferentes, que interactuaron con ambientes diferentes.

Las influencias recíprocas entre el genotipo y la cultura, apenas empiezan a ser debidamente sistematizadas; pero la biología siempre ha permitido darle suficiente importancia a las fuerzas ambientales, y tanto la etiología como la ecología reconocen, explícitamente, que todas las formas de vida están influenciadas por el medio ambiente e influyen a su vez en éste. En el campo de la medicina la epidemiología reconoce el mismo principio.<sup>4</sup>

Sabemos que una gran variedad de factores influyen en el crecimiento y en el desarrollo; en la conducta, en la salud y en la enfermedad, entre otras: la geografía, el clima, las condiciones sociales y económicas, el sexo, la raza, la edad, la exposición a substancias ambientales, etc. Lo que no sabemos es como operan muchas de estas interacciones en un nivel fisiológico.

Sólo si se llega a mostrar que los pacientes psiquiátricos son enfermos psiquiátricos como resultado de procesos independientes de la variabilidad cerebral, o bien que individuos expuestos a ciertos condicionamientos culturales son capaces de desarrollar un trastorno psiquiátrico específico, entonces se podría hablar de una psiquiatría no biológica, aunque un fenómeno de esa naturaleza sería más del campo de la sociología, la antropología cultural o la psicología social que de la psiquiatría.

Sin embargo, nada de lo anterior ha sido probado. No hay evidencia convincente de que los individuos expuestos a una experiencia psicológica significativa desarrollen un trastorno específico. De hecho, lo que se ha mostrado en estudios controlados que pretenden probar tales relaciones causales, es que sólo unos cuantos desarrollan cierto trastorno; y entonces se esgrimen las "predisposiciones individuales" y se invocan, justamente, factores biológicos para intentar explicarlas.<sup>5</sup>

No se trata, por supuesto, de decir que las experiencias psicológicas significativas sean irrelevantes al desarrollo de ciertos trastornos psiquiátricos; pero aun si se llegara a probar que dichas experiencias son causales de una enfermedad, el foco de interés debería de ser la vulnerabilidad específica de los sujetos expuestos a tal experiencia, si realmente queremos llegar a entender el fenómeno patológico de su raíz.

El asunto no es diferente a lo que ocurre en el resto de la medicina. Tomemos por ejemplo el caso de la arteriosclerosis coronaria. La isquemia del miocardio se precipita con frecuencia con la actividad física o con una emoción intensa. Pero no se cuestiona que se trata de un fenómeno biológico, ni se plantea que el problema se resuelva al reducir la actividad física o al tratar de evitar, ingenuamente, las experiencias emocionalmente intensas. Una pregunta diferente sería si la personalidad del paciente o, mejor aun, su estilo de vida, constituye un verdadero factor de riesgo para la arteriosclerosis coronaria, pero esto no es incompatible con la perspectiva biológica. De hecho, la personalidad es, en buena medida, una expresión del desarrollo epigenético.

Las estrategias científicas de la biología tienen como objetivo central entender como los organismos han evolucionado y como se han desarrollado y funcionan dentro de un marco de interacción entre el genotipo y el ambiente. Todos nacemos con ciertas predisposiciones que determinan a que estímulos del ambiente respondemos y como respondemos; pero hay una amplia variedad de respuestas que se reflejan, a su vez, en una gran variabilidad entre los individuos de una misma especie. La teoría biológica permite así entender, conceptualmente, la uniformidad y la variabilidad en todas las formas de vida.<sup>6</sup>

Por otro lado, no hay nada en el pensamiento biológico moderno que excluya o subestime la importancia de la cultura

o de los sistemas sociales en el desarrollo de los seres humanos, incluyendo sus patrones de salud y enfermedad. De hecho, conforme avanza la epidemiología y se consideran cada vez más los factores biológicos en el diseño de los estudios que abarcan amplios sectores de la población, nuestro entendimiento del papel que tiene la evolución cultural, tanto en la salud como en la enfermedad, ha adquirido mayor relevancia y ha permitido que se desarrollen intervenciones más efectivas tanto desde el punto de vista profiláctico como terapéutico.

Aceptar que las raíces de la psiquiatría se encuentran en la biología, dentro de un marco de referencia evolucionista, permite ubicar de manera adecuada la importancia del ambiente físico, social y cultural del individuo. Un modelo con estas características no es reduccionista. El error consiste en sostener que los procesos mentales escapan al ámbito de las ciencias biológicas, lo cual no ha sido probado.<sup>7</sup>

El conflicto, si lo hubiera, parece derivarse más del tratamiento que de la etiología de los trastornos psiquiátricos. En particular, del papel de la psicoterapia.

La buena psiquiatría al igual que la buena medicina van mucho más allá del simple hecho de la prescripción de medicamentos. Cualquier médico que crea que con prescribir es capaz de curar tiene una percepción muy limitada de su actividad clínica. Pero el manejo psicoterapéutico de los pacientes no tiene porque entrar en conflicto ni tratar de explicar el sustrato biológico de su enfermedad. Más aun, nadie disputa hoy en día que las experiencias psicológicamente significativas son capaces de afectar al funcionamiento del organismo humano. Como tampoco el hecho de que el analizar y reflexionar sobre nuestros problemas, nuestras preocupaciones y las complejas circunstancias de nuestras vidas puede ser sumamente benéfico. De hecho casi todos los enfermos necesitan y desean interacciones con sus médicos dentro de este contexto. Pero lo que hay que reconocer es que la psicoterapia tiene limitaciones inherentes, sobre todo si a partir de ella se pretende establecer relaciones causales con el problema a tratar.

Un componente importante de la psicoterapia consiste en tratar de ofrecer un significado a las experiencias del paciente, incluyendo su enfermedad. De esta forma se puede entender mejor y aun interpretar lo que significa para alguien el estar

enfermo de cáncer o de SIDA, o sufrir una crisis de angustia. Como existe además una necesidad universal por tratar de entender y de explicar lo que nos ocurre, un proceso de este tipo resulta casi siempre saludable, pero no tiene nada que ver con la etiología del problema.

Acepto y sostengo que la psicoterapia tiene un lugar en la práctica de la medicina y de la psiquiatría, y que muchos pacientes mejoran con psicoterapia; pero el hecho de que se sientan mejor no nos explica porqué se sentían mal. Así, la psicoterapia puede ser similar a la rehabilitación; sólo que en lugar de ocuparse de los aspectos físicos, se centra en la personalidad del paciente, su estilo de vida, sus vulnerabilidades, sus relaciones interpersonales y sus recursos psicológicos, con el propósito de mejorar el entendimiento de sí mismo y de sus circunstancias para poder manejar de una manera más efectiva sus síntomas, sus incapacidades, sus responsabilidades y a veces también, sus oportunidades.

En suma, el debate en torno a las bases biológicas de la psiquiatría es producto más de posiciones filosóficas y políticas, que de genuinas preocupaciones científicas. La biología moderna, por otro lado, nos permite manejarnos dentro de esquemas lo suficientemente amplios como para incorporar aquellas observaciones válidas y pertinentes de los fenómenos humanos que nos interesa estudiar, y nos mantiene de frente a los elementos fundamentales y comunes a todas las formas de vida: la evolución, el desarrollo, la estructura y la función.

## Referencias

1. Edelman GM. Neural Darwinism. The theory of neuronal group selection. Basic Books, New York, 1987.
2. Young JZ. Programs of the Brain. Oxford University Press. Oxford, 1978.
3. Kandel ER y Schwartz JH. (eds.). Principles of Neural Science. Elsevier, New York, 1985.
4. Cloninger CR. Epidemiology and Genetics of Alcoholism. Oxford University Press. Oxford, 1989.
5. Guze SB. Biological psychiatry: is there any other kind? Psychol. Med. 1989; 19: 315-325.
6. Changeaux JP. Neuronal Man. The Biology of Mind. Pantheon Books, New York, 1985.
7. Reynolds EH. Structure and Function in Neurology and Psychiatry. Churchill Livingstone, New York, 1990.

Centro  
Médico  
Nacional  
SXXI

# HOSPITAL DE PEDIATRIA

INVITA A SUS EGRESADOS AL:

## XXX ANIVERSARIO

Y A LAS

## XIII JORNADAS DE INVESTIGACION

*PRESENTACION DE TRABAJOS  
PRESENTACION DE CARTELES  
CONFERENCIAS MAGISTRALES  
TRABAJOS LIBRES  
CURSOS TALLER*

9-10-11-12 de marzo de 1993

EVENTOS  
SOCIO-CULTURALES

TEATRO CONCIERTO CENA-BALE  
VISITA GUIADA DESFILE DE MODAS  
EXPOSICION DE PINTURAS

Informes a los tels:  
588 78 61 578 83 94 761 25 94  
APARTADO POSTAL 12-764